

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## Convegno nazionale **Buon uso del sangue**

**Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 25-26 febbraio 2003**

Atti a cura di  
Adele Giampaolo, Alessandra Barca,  
Liviana Catalano e Hamisa Jane Hassan  
*Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**04/10**

Istituto Superiore di Sanità

**Convegno nazionale. Buon uso del sangue. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25-26 febbraio 2003.**

Atti a cura di Adele Giampaolo, Alessandra Barca, Liviana Catalano e Hamisa Jane Hassan

2004, ix, 186 p. Rapporti ISTISAN 04/10

Nel convegno viene discusso il problema dell'appropriato uso clinico del sangue e dei suoi prodotti con la consapevolezza che, poiché la trasfusione presenta ancora un minimo rischio di trasmissione di infezioni e di reazioni avverse, la decisione di trasfondere il sangue e i suoi prodotti deve essere basata su una critica valutazione delle indagini cliniche e di laboratorio che devono chiaramente indicare che la trasfusione è indispensabile per salvare una vita o per evitare complicanze molto gravi. Il bisogno della trasfusione può essere evitato con la prevenzione o la diagnosi precoce delle condizioni che causano l'anemia, con la correzione di un'anemia prima di un intervento chirurgico programmato, con l'uso di alternative alla trasfusione come l'infusione di cristalloidi e colloidi, e con una buona pratica di anestesia e chirurgia. Il convegno affronta anche la verifica dell'applicazione e dell'efficacia delle linee guida sulla pratica clinica e la gestione della qualità della terapia trasfusionale.

*Parole chiave:* Sangue, Trasfusione, Linee guida, Globuli rossi, Piastrine, Plasma, Fattori della coagulazione, Albumina

Istituto Superiore di Sanità

**National meeting on appropriate use of blood. Istituto Superiore di Sanità. Rome, February 25-26, 2003.**

Proceedings edited by Adele Giampaolo, Alessandra Barca, Liviana Catalano and Hamisa Jane Hassan

2004, ix, 186 p. Rapporti ISTISAN 04/10 (in Italian)

Transfusion still carries a risk of adverse reactions and transfusion-transmissible infections. The appropriate clinical use of blood and blood products means the transfusion of safe blood products only to treat a condition leading to significant morbidity or mortality that cannot be prevented or managed effectively by other methods. The need for transfusion can often be avoided by the prevention or early diagnosis of conditions that cause anaemia, by the correction of anaemia before planned surgery, by use of simple alternatives to transfusion such as intravenous replacement fluids, and by good anaesthetic and surgical management. Monitoring and evaluation of compliance and effectiveness of guidelines on clinical practice and quality management of the transfusion therapy are also reported.

*Key words:* Blood, Transfusion, Guidelines, Red cells, Platelets, Plasma, Coagulation factors, Albumin

Si ringrazia Maurizio Marconi per la preziosa collaborazione nell'organizzazione del Convegno, Vanessa Piccinini e Francesca Abbonizio per la collaborazione tecnica prestata per la realizzazione del presente rapporto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [jhassan@iss.it](mailto:jhassan@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© *Istituto Superiore di Sanità* 2004

*In ricordo  
di Mariella Orlando*



# INDICE

<b>Elenco dei relatori e relative affiliazioni</b> .....	iii
<b>Premessa</b>	
<i>Hamisa Jane Hassan</i> .....	v
<b>Prima giornata: 1ª sessione</b>	
<b>LINEE GUIDA: DEFINIZIONE ED ASPETTI NORMATIVI</b>	
<b>Linee guida: definizione, elaborazione e implementazione</b>	
<i>Giovanni Barosi</i> .....	3
<b>Adozione locale delle linee guida</b>	
<i>Antonio Flores</i> .....	7
<b>Medicina trasfusionale: aspetti medico-legali</b>	
<i>Franco Biffoni</i> .....	11
<b>DIBATTITO</b> .....	19
<b>Prima giornata: 2ª sessione</b>	
<b>LINEE GUIDA ALL'USO DEI GLOBULI ROSSI</b>	
<b>Concordanze e divergenze delle linee guida esistenti</b>	
<i>Paolo Strada</i> .....	25
<b>Trigger trasfusionali: parametri clinici vs parametri di laboratorio.</b> <b>Il punto di vista dell'anestesista</b>	
<i>Battista Borghi</i> .....	29
<b>Trigger trasfusionali: parametri clinici vs parametri di laboratorio.</b> <b>Il punto di vista del chirurgo</b>	
<i>Giuliano Vagnoni, Rosalia Latino</i> .....	37
<b>Maximum surgical blood ordering schedule vs algoritmi decisionali</b>	
<i>Mara Nicoletta Pizzi</i> .....	41
<b>Trasportatori di ossigeno come sostituti dei globuli rossi</b>	
<i>Mauro Valbonesi</i> .....	45
<b>DIBATTITO</b> .....	51
<b>Prima giornata: 3ª sessione</b>	
<b>LINEE GUIDA ALL'USO DELLE PIASTRINE</b>	
<b>Concordanze e divergenze delle linee guida per la trasfusione di piastrine</b>	
<i>Paolo Rebutta</i> .....	55
<b>Concentrati piastrinici: diversità dei prodotti e loro indicazioni</b>	
<i>Piero Borzini</i> .....	62

<b>Trasfusione di piastrine: quale dose?</b>	
<i>Vincenzo De Angelis</i> .....	66
<b>Indicazioni all'uso delle piastrine nelle procedure invasive</b>	
<i>Patrizia Vergani</i> .....	72
<b>DIBATTITO</b> .....	75

**Prima giornata: 4ª sessione**

**LINEE GUIDA ALL'USO DEL PLASMA**

<b>Concordanze e divergenze delle linee guida per la trasfusione di plasma</b>	
<i>Gianni Biancofiore</i> .....	81
<b>Indicazioni all'uso del plasma in chirurgia</b>	
<i>Andrea Santini</i> .....	83
<b>Indicazioni all'uso del plasma in terapia intensiva</b>	
<i>Tommaso Fiore</i> .....	90
<b>Indicazioni all'uso del plasma inattivato</b>	
<i>Marco Lorenzi</i> .....	94
<b>DIBATTITO</b> .....	104

**Seconda giornata: 1ª sessione**

**LINEE GUIDA ALL'USO DELLE TECNICHE DI RACCOLTA DEL SANGUE AUTOLOGO**

<b>Introduzione</b>	
<i>Giuseppe Aprili</i> .....	109
<b>Sangue autologo: concordanze e divergenze delle linee guida esistenti</b>	
<i>Pier Maria Fornasari</i> .....	110
<b>Indicazioni e limiti dell'emodiluizione</b>	
<i>Maurizio Belloni</i> .....	118
<b>Indicazioni all'uso dell'eritropoietina in chirurgia</b>	
<i>Francesco Mercuriali</i> .....	121
<b>DIBATTITO</b> .....	126

**Seconda giornata: 2ª sessione**

**LINEE GUIDA ALL'USO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE**

<b>Concordanze e divergenze delle linee guida esistenti</b>	
<i>Pier Mannuccio Mannucci</i> .....	131
<b>Trattamento della malattia di von Willebrand con plasmaderivati</b>	
<i>Augusto Federici</i> .....	133
<b>Indicazioni all'uso del fattore ricombinante nei pazienti emofilici</b>	
<i>Massimo Morfini</i> .....	138
<b>DIBATTITO</b> .....	145

Seconda giornata: 3ª sessione

## LINEE GUIDA ALL'USO DELL'ALBUMINA

### Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze delle linee guida esistenti

*Giovanni Brambilla*..... 149

### Linee guida all'uso dell'albumina. Il rapporto Cochrane: revisione critica

*Martin Langer*..... 158

**DIBATTITO**..... 164

Seconda giornata: 4ª sessione

## STRATEGIE DI IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA

### Introduzione

*Anna Lucia Massaro*..... 169

### Gestione della qualità della terapia trasfusionale

*Michela Macrì*..... 170

### Verifica retrospettiva e audit concomitante

*Maurizio Marconi*..... 174

### Costi del buon uso del sangue

*Roberto Barollo*..... 179

**DIBATTITO**..... 186



## Elenco dei relatori e relative affiliazioni

Giuseppe APRILI	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera, Verona</i>
Roberto BAROLLO	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "OIRM - S. Anna", Torino</i>
Giovanni BAROSI	<i>Laboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia</i>
Maurizio BELLONI	<i>Servizio di Immunoematologia, Medicina Trasfusionale e Genetica Umana, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza</i>
Gianni BIANCOFIORE	<i>Unità di Terapia Intensiva e Trapianti, Ospedale "Cisanello", Pisa</i>
Franco BIFFONI	<i>Struttura Operativa Complessa di Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "S. Maria della Misericordia", Udine</i>
Battista BORGHI	<i>Servizio di Anestesia e Rianimazione, IRCCS Istituti Ortopedici "Rizzoli", BOLOGNA</i>
Piero BORZINI	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria</i>
Giovanni BRAMBILLA	<i>Dipartimento di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Genova</i>
Antonino CAVALLARO	<i>Dipartimento di Chirurgia "P. Valdoni", Università degli Studi "La Sapienza", Roma</i>
Vincenzo DE ANGELIS	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti", Trieste</i>
Augusto FEDERICI	<i>Dipartimento Medicina Interna - Centro Emofilia e Trombosi, IRCCS Ospedale "Maggiore", Milano</i>
Tommaso FIORE	<i>Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Bari</i>
Antonio FLORES	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "Fatebenefratelli", Milano</i>
Pier Maria FORNASARI	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, IRCCS Istituti Ortopedici "Rizzoli", Bologna</i>
Martin LANGER	<i>Il Servizio di Anestesia Rianimazione, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia</i>
Marco LORENZI	<i>Banca del Sangue e del Plasma, Ospedale "San Giovanni Battista", Torino</i>
Michela MACRÌ	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli", Napoli</i>
Franco MANDELLI	<i>Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma</i>
Pier Mannuccio MANNUCCI	<i>Dipartimento Medicina Interna - Centro Emofilia e Trombosi, IRCCS Ospedale "Maggiore", Milano</i>

Maurizio MARCONI	<i>Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale “Maggiore”, Milano</i>
Anna Lucia MASSARO	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera “OIRM - S. Anna”, Torino</i>
Francesco MERCURIALI	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Istituto Ortopedico “G. Pini”, Milano</i>
Salvatore MONTANINI	<i>Istituto Anestesia e Rianimazione Azienda Ospedaliera “G. Martino”, Università degli Studi di Messina</i>
Massimo MORFINI	<i>Centro Regionale Riferimento Coagulopatie Congenite, Azienda Ospedaliera “Careggi”, Firenze</i>
Mara Nicoletta PIZZI	<i>Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale “Maggiore”, Milano</i>
Paolo REBULLA	<i>Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale “Maggiore”, Milano</i>
Andrea SANTINI	<i>Dipartimento di Chirurgia generale del Cranio, Ospedale di Cesena</i>
Paolo STRADA	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale “Galliera”, Genova</i>
Giuliano VAGNONI	<i>Clinica Chirurgica, Università degli Studi di Catania</i>
Mauro VALBONESI	<i>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera “S. Martino”, Genova</i>
Patrizia VERGANI	<i>Clinica Ostetrica-Ginecologica, Ospedale “San Gerardo dè Tintori”, Monza</i>

# PREMESSA

Hamisa Jane Hassan

*Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Abbiamo voluto che questo convegno avesse come sede l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nonostante non fosse in grado di accogliere tutti coloro che avevano fatto richiesta di partecipare perché riteniamo importante che si discuta del tema del buon uso del sangue in una sede istituzionale, dove le convinzioni delle diverse figure professionali (trasfusionisti, ematologi, chirurghi ed anestesisti) che partecipano a questo convegno, potessero convergere su posizioni che siano la base per la preparazione di linee guida e perché questo Convegno è dedicato alla dr.ssa Orlando, scomparsa otto mesi fa, che ha trascorso la sua vita lavorativa in questo Istituto, dedicandosi alle problematiche legate al sangue, e svolgendo in questa sede un ruolo di promozione e di coordinamento tra le persone che del sangue si occupano.

Persona sensibile e attenta, ha operato in tutti i settori legati al sangue: ha dato il suo colto contributo alla preparazione e all'aggiornamento continuo della parte normativa, è stata esperta italiana presso numerose commissioni europee, è stata esperta dell'ISS per i temi del sangue presso la Commissione Nazionale e il Consiglio Superiore di Sanità.

L'attività svolta dalla dr.ssa Orlando a livello internazionale ha consentito al sistema trasfusionale italiano di avere un riferimento centrale che ne ha favorito la crescita, e al tempo stesso ha permesso che l'ISS fosse riconosciuto come punto di riferimento per le problematiche della Medicina trasfusionale.

Particolarmente sensibile ai temi relativi all'autosufficienza e sicurezza del sangue e degli emoderivati, ha svolto un ruolo importante nell'attività di coordinamento dei servizi trasfusionali, promuovendo e favorendo gli scambi tra regioni: ferma sostenitrice dell'importanza dell'autosufficienza nazionale, da ottenere prima come scambio tra regioni per poi arrivare ad un'autosufficienza regionale.

Avendo compreso, già dall'inizio della sua diffusione, che la cultura della qualità avrebbe potuto dare un grosso impulso all'organizzazione delle strutture trasfusionali, ha promosso corsi di formazione ed ha organizzato verifiche esterne di qualità, che hanno costituito uno strumento importante per la verifica delle metodologie utilizzate nella maggior parte dei centri.

E ancora, in seguito all'attribuzione all'ISS del compito di eseguire il controllo di stato su ogni lotto di prodotto emoderivato prima dell'immissione in commercio sul mercato italiano, la dr.ssa Orlando fu nominata responsabile di tale attività.

La sua visione a 360 gradi le permetteva di avere una conoscenza della materia che non consentiva di disgiungere le varie attività, ma come seguendo un filo le vedeva legate l'una all'altra, non ci può essere autosufficienza senza sicurezza e l'una e l'altra necessitano di un buon uso, esiste una catena che lega tra loro i temi del sangue.

Concludo questo breve ricordo, dicendo che ho avuto una grande maestra, esperta ma discreta e non arrogante, autorevole ma non autoritaria, amica a cui mi ha legato un grande affetto e una grande stima e di cui raccolgo, insieme alle persone che con lei hanno lavorato, l'eredità scientifica. Questo Convegno era tra i suoi progetti da un paio di anni, ma non le è stato possibile realizzarlo. Lo abbiamo voluto proporre come lei lo aveva pensato e a lei lo dedichiamo, convinti che sarà un momento importante di confronto e di discussione.

In ambito trasfusionale, autosufficienza e sicurezza sono i principali obiettivi, nuovamente ribaditi dalla Direttiva del Parlamento europeo del 27 gennaio 2003.<sup>1</sup>

Senza la disponibilità di un sufficiente quantitativo di sangue, per i molti pazienti per i quali esso rappresenta l'unica terapia o per i pazienti che necessitano di interventi chirurgici o medici che richiedono il supporto trasfusionale, non ci potrebbe essere cura e guarigione.

Oggi i dati del *Registro nazionale del sangue e plasma*<sup>2</sup>, che raccoglie le informazioni sulla raccolta e distribuzione da parte di tutti i Servizi trasfusionali presenti sul territorio, indicano che i donatori in Italia hanno superato 1.300.000 unità di cui circa l'85% è costituito da donatori periodici.

Grazie a loro disponiamo di 2.065.000 unità di sangue, con una distribuzione che però non è omogenea sul territorio, avendo le regioni del nord e del centro (ad eccezione del Lazio) un'autosufficienza regionale, mentre le regioni del sud, ad eccezione della Puglia, devono ancora raggiungere questo obiettivo. Fa caso a parte la Sardegna che, pur avendo un alto indice di donazione (40 unità/1000 abitanti) ha una popolazione con un fabbisogno largamente superiore alla media italiana e quindi necessita dello scambio programmato con altre regioni.

Nel 2002 uno scambio tra regioni di circa 70.000 unità ha permesso di avere un'autosufficienza nazionale di sangue, anche se con fluttuazioni stagionali. Abbiamo visto in questi ultimi anni che la possibilità di compensare le carenze di alcune regioni con la maggiore disponibilità di altre sta diventando un obiettivo sempre più difficile da raggiungere, perché il fabbisogno interno delle regioni in grado di cedere sangue è in aumento, per la diffusione di pratiche chirurgiche sempre più sofisticate e di terapie mediche ed oncologiche. Oggi più che mai è importante raggiungere l'autosufficienza regionale.

Il *Convegno sul buon uso del sangue* nasce dalla convinzione che questo rappresenta un punto critico per il raggiungimento dell'autosufficienza. Nell'ambito della valutazione dell'uso terapeutico del sangue e dei suoi prodotti, c'è, infatti, una crescente consapevolezza di un utilizzo improprio per insufficiente, eccessivo o cattivo uso. Questo contribuisce sia ad aumentare il rischio per il paziente, sia a determinare uno spreco di risorse con aumento della spesa sanitaria.

Un confronto costruttivo tra medicina trasfusionale e disciplina medica e chirurgica può costituire il momento per centrare questi obiettivi. È per questo che in questa sede vogliamo discutere collegialmente sul corretto uso del sangue e dei suoi prodotti individuando le diverse necessità cliniche e sottolineando l'importanza di definire linee guida.

Linee guida nazionali sono state proposte alcuni anni fa dal Ministero e dalla *Commissione nazionale sangue*. In queste veniva attribuito al *Comitato trasfusionale ospedaliero* il compito di determinare standard e linee guida e di verificare e migliorare la pratica trasfusionale all'interno delle strutture ospedaliere.

Con il DM 1° settembre 1995<sup>3</sup> è stato attribuito ai *Comitati per il buon uso del sangue* il compito di determinare gli standard e le procedure per l'utilizzazione del sangue e definire la richiesta massima di sangue per tipo di intervento.

Tengo a ricordare che, dai dati del Registro del sangue, il Comitato per il Buon uso del sangue risulta costituito in più del 90% delle strutture ospedaliere e dichiarato operativo nel 70%, anche se non svolge tutte le attività ad esso attribuite. I Comitati costituiscono il raccordo tra le diverse professionalità, coinvolgendo i trasfusionisti, i rappresentanti delle divisioni o servizi che ricorrono alla trasfusione, i donatori, attraverso i loro rappresentanti, e gli infermieri.

La presenza in questo Convegno di esperti che condividono l'interesse per questa materia consente di avere un quadro aggiornato delle conoscenze, di identificare punti di divergenza e di discutere in maniera costruttiva per la preparazione di linee guida condivisibili che possano essere elaborate e diffuse sul territorio, per un buon uso del sangue. Il paziente non deve essere privato del sangue di cui necessita, è però importante valutare l'efficacia della trasfusione, trovare il prodotto più idoneo per il singolo caso clinico, nell'ottica della migliore gestione delle

risorse che porti ad un ridimensionamento dei consumi, nell'ambito di parametri terapeutici corretti.

Il Convegno è articolato in sessioni monotematiche che prendono in considerazione l'utilizzo di ciascun emocomponente e che dovrebbero mettere in risalto le divergenze e gli aspetti più discussi per ogni argomento. Invito i moderatori a indirizzare la discussione proprio sui temi più controversi.

Cominceremo oggi con il tema della definizione di linee guida che, non prescrittive, sono indicative per chi opera e dovrebbero raccogliere il massimo del consenso; questa sessione sarà seguita dalle sessioni sui singoli emocomponenti: globuli rossi, piastrine e plasma.

Per il plasma vale la pena di spendere due parole in più: dal Registro nazionale del sangue e plasma si evidenzia che a fronte dei teorici 800.000 litri necessari per coprire il fabbisogno nazionale di emoderivati, se ne raccolgono 650.000 e di questi circa il 23% viene utilizzato per uso clinico. Quindi, solo il 60% del fabbisogno nazionale di plasma per la preparazione di emoderivati è soddisfatto. Questo 23% utilizzato nella pratica clinica (più di quanto si utilizzi nel resto d'Europa) pone una serie di interrogativi sul buon uso del plasma.

Domani continueremo i lavori con una sessione dedicata all'uso delle tecniche di raccolta del sangue autologo. È un argomento estremamente attuale nell'ambito del buon uso perché, a fronte di 140.000 unità predepositate, solo il 65% viene effettivamente trasfuso. Avremo poi una sessione dedicata all'uso dei fattori della coagulazione, ed una all'uso dell'albumina. Concluderemo con una sessione in cui verrà tratta la gestione della qualità della terapia trasfusionale, la definizione degli strumenti per una verifica dell'efficacia e, infine, la verifica del costo del buon uso del sangue.

## Bibliografia

1. Parlamento europeo. Direttiva del Consiglio 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 "che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE". *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*, 8 febbraio 2003.
2. Catalano L, Abbonizio F, Hassan HJ. *Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2001*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN. 03/15).
3. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 1° settembre 1995 "Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri". *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 240, 13 ottobre 1995.



**Prima giornata: 1<sup>a</sup> sessione**  
**Linee guida: definizione ed aspetti normativi**

*Moderatore: Paolo Rebutta*  
*Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale "Maggiore", Milano*



# LINEE GUIDA: DEFINIZIONE, ELABORAZIONE E IMPLEMENTAZIONE

Giovanni Barosi

Laboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia

Vi è una definizione di linee guida datata più di dieci anni, ma ancora perfettamente attuale: "Le linee guida sono raccomandazioni prodotte attraverso un metodo sistematico allo scopo di assistere i medici e i pazienti relativamente all'appropriatezza delle decisioni in specifiche situazioni cliniche". Vorrei sottolineare soprattutto tre concetti di questa definizione:

## 1. *Raccomandazione*

Le linee guida sono, innanzitutto, raccomandazioni e quindi si inseriscono in un sapere della Medicina di tipo prescrittivo. Ma questa definizione non è sufficiente: secondo una tassonomia delle prescrizioni di Medicina proposta qualche anno fa, il valore delle raccomandazioni si colloca fra gli standard e le opzioni. I primi rappresentano ciò che è obbligatorio, ineludibile, ad esempio la presenza di un ecografo in Pronto Soccorso, oppure un protocollo terapeutico che definisca le dosi e i tempi di somministrazione del farmaco. Le seconde sono possibilità di scelta tra diverse procedure.

## 2. *Appropriatezza*

Le linee guida rappresentano uno strumento di assicurazione della qualità in Medicina, anche se non il solo. Come tutti i sistemi di garanzia della qualità è necessario disporre di riferimenti, per cui l'appropriatezza è tale a patto che ci si riferisca a categorie o vincoli proprie del nostro sapere professionale. Ad esempio può essere definita appropriata un'azione che tenga conto e sia vincolata al benessere del paziente, alla sua autonomia, all'efficacia dei trattamenti, al rapporto costo/beneficio, all'equa distribuzione delle risorse. È altresì corretto che – quando viene elaborata una linea guida – il principio vincolante cui ci si riferisce in termini di appropriatezza sia esplicitato.

## 3. *Metodo sistematico*

È il concetto più importante, infatti, le linee guida hanno un credito, un valore poiché prodotte secondo un metodo. In letteratura i metodi proposti per l'elaborazione di linee guida sono diversi, ma io credo i vincoli metodologici che garantiscono la qualità delle linee guida siano soprattutto due: evidenza scientifica e consenso fra esperti.

L'*evidenza* è una tecnica derivante dalla revisione sistematica della letteratura scientifica che identifica e sintetizza i risultati del sapere sperimentale. Nel revisionare in modo sistematico la letteratura, è abitudine comune seguire una serie di tappe:

- ricerca su una base di dati bibliografici (Medline e Internet, Cochrane Library, Embase);
- selezione delle pubblicazioni (lingua, anno di pubblicazione, tipologia di studio);
- controllo della esaustività della ricerca (bibliografie, rassegne, ecc.);
- classificazione dei lavori per categoria (metanalisi, trial controllati, trial non controllati, casi clinici singoli o in serie, ecc.);
- elaborazione di una Tabella di evidenza in cui, per tutti gli articoli selezionati, sono indicati il disegno, la numerosità, i possibili *bias*, i possibili punti di forza.

Tutta l'evidenza derivata dalla letteratura esistente su un argomento può essere, quindi, classificata e graduata nel modo seguente:

- *Livello 1++*
  - Meta-analisi di elevata qualità
  - Revisioni sistematiche di trial randomizzati
  - Trial randomizzati con minimo rischio di bias
- *Livello 1+*
  - Meta-analisi ben condotte
  - Trial randomizzati con basso rischio di bias
- *Livello 1-*
  - Meta-analisi
  - Trial randomizzati con un elevato rischio di bias
- *Livello 2++*
  - Revisioni sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di coorte
  - Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità, con un rischio molto basso di bias
- *Livello 2+*
  - Studi caso-controllo o di coorte ben condotti e con un rischio basso di bias
- *Livello 2-*
  - Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di bias
- *Livello 3*
  - Studi non analitici (*case report*, serie di casi)
- *Livello 4*
  - Opinione degli esperti

Accanto all'evidenza scientifica derivata dal sapere sperimentale è necessario aggiungere un *consenso* tra esperti. Il consenso è un'esigenza anche di natura epistemologica: le linee guida non rappresentano un sapere sperimentale, bensì, potremmo dire, un sapere sociologico. In questo ambito, quindi, il consenso rappresenta un punto di forza per acquisire conoscenza. Restando più ancorati alla realtà, inoltre, va detto che il consenso è necessario per l'implementazione delle linee guida in quanto l'evidenza da sola non soddisfa pienamente tutto il sapere decisionale. È difficile ricavare da tutta la letteratura l'evidenza per rispondere a tutte le domande rilevanti in un determinato dominio. Inoltre, anche laddove esiste una letteratura corposa, sia per come sono formulati i disegni dello studio che per come essi sono attuati, è difficile trovare risposte a domande pure importanti nella pratica e che riguardano alcuni valori del paziente. Ad esempio, la qualità della vita non sempre viene considerata come esito da misurare nei trial. Al contrario, l'età: molto spesso questa rappresenta un parametro vincolante per il reclutamento dei pazienti nei trial, ma certamente questo non è esaustivo nell'ambito della variabilità in cui possono essere date raccomandazioni a seconda l'età del paziente. Sono molti altri gli esempi in cui è importante che vi sia il consenso degli esperti per alcuni problemi che non possono essere posti e risolti con l'unico ausilio dell'evidenza sperimentale.

Il consenso è un accordo raggiunto dopo una discussione esaustiva, organizzata, equitaria, non orientata, e non autoreferenziale. Sono tutte parole con un profondo significato che si traducono nell'operatività delle giurie e dei modi con cui le linee guida vengono prodotte. Il principio di equità, in particolare, deve essere prioritario: gli esperti che si riuniscono per valutare la linea guida e discutono per raggiungere un consenso devono considerarsi pari tra loro, pertanto nessuno deve assumere il ruolo di leader che orienti la discussione. Come spesso sottolineato dalla letteratura, anche la non autoreferenzialità è un punto essenziale: le linee guida sono destinate alla pratica medica e questa si rivolge verso i cittadini-pazienti; molto spesso accade che il sapere medico è un sapere specialistico autoreferenziale che difficilmente viene

compreso. Questo problema trova diverse soluzioni: una delle più semplici è la multidisciplinarietà della giuria degli esperti; ma vi sono raccomandazioni che suggeriscono di includere nella giuria anche soggetti non professionalmente coinvolti nella disciplina, ma che possano dare un orientamento che tenga conto di valori che il paziente può considerare importanti.

Vi sono 3 tecniche fondamentali che possono essere adottate per raggiungere un accordo di consenso:

– *Tecnica di Delfi*

È un metodo per la sollecitazione sistematica e l'aggregazione dei giudizi attraverso un sondaggio continuo e sistematico, effettuato con questionari sequenziali. In questo modo avviene uno scambio di informazioni, un continuo feed-back fra le risposte al questionario e la continua riformulazione delle domande, in base alle istanze emerse dalle risposte stesse. Questa tecnica, quindi, può essere adottata anche senza una giuria.

– *Nomina di un group technique*

Una tecnica che deriva dalle strategie di gestione di impresa. Viene adottata soprattutto per il raggiungimento del consenso definitivo, e consiste, essenzialmente, in una discussione organizzata tra esperti, in cui è presente un *tutor* che coordina le tematiche da esaminare secondo un metodo prestabilito, senza influenzare i singoli pareri e senza svolgere funzioni di leader.

– *Analisi degli scenari*

È un metodo statistico che viene adottato per problemi particolarmente complessi ed in cui la giuria, anziché porsi un quesito specifico, prospetta ed esamina scenari diversi del problema, ovvero casi clinici reali o immaginari. Ad ogni membro si chiede un parere di congruità, da esprimersi attraverso votazione, e si applicano, quindi, metodi statistici per ricavare un parametro univoco di appropriatezza.

Con l'analisi dell'evidenza è possibile formulare una classifica delle raccomandazioni:

– *Grado A*

- Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o trial randomizzato che siano di grado 1++ e applicabili direttamente alla popolazione in studio
- Una revisione sistematica di trial randomizzati o un corpo di evidenza che consiste principalmente di studi di livello 1+ e che siano direttamente applicabili alla popolazione in studio.

– *Grado B*

- Un corpo di evidenza che include di studi di livello 2++ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti
- Evidenza estrapolata da studi di livello 1+ o 1++

– *Grado C*

- Un corpo di evidenza che include studi di grado 2+ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti
- Evidenza estrapolata da studi 2++

– *Grado D*

- Evidenza di livello 3 o 4
- Evidenza estrapolata da studi di grado 2+

Il grado A, il più alto, viene attribuito a quelle derivanti da una letteratura con un'evidenza importante (metanalisi o trial randomizzati); il grado D, il più basso, per raccomandazioni derivanti da una letteratura di minore evidenza. È possibile, inoltre, attribuire una classifica

basata sul consenso, con la quale vengono esplicitate sia la complessità di un problema che la forza con cui la giuria ha raggiunto il consenso. Considerando sia il grado di evidenza che il grado di consenso, sarà, quindi, possibile definire il livello prescrittivo di una raccomandazione. Questi metodi sono frutto di anni di pratica, il mio suggerimento, però, è quello di affrontare altri quattro problemi rilevanti per i quali non c'è una letteratura importante che aiuti a trovare una soluzione:

1. L'elaborazione di linee guida è un progetto operativamente molto difficile, con gli stessi problemi economici che ha la ricerca clinica in Italia: le linee guida devono disporre di un ente finanziatore.
2. Le linee guida sono un progetto difficile anche dal punto di vista cognitivo per la giuria di esperti, costretti ad esplicitare una conoscenza spesso tacita.
3. Le linee guida devono spesso affrontare un dominio medico molto complesso, non solo patologie importanti o variegate, ma anche casi più semplici.
4. I possibili conflitti di interessi: la gran parte delle linee guida pubblicate nel mondo non fanno nessun accenno alla sponsorizzazione, anche quando risulta palese che alcune di esse ne abbiano usufruito.

Questo problema è importantissimo per i trial clinici, ma lo è ancor di più per le linee guida. In Italia, negli ultimi cinque anni, sono state pubblicate su riviste scientifiche non più di 60 linee guida, soprattutto in cardiologia. Negli ultimi due anni ne sono state pubblicate 8, di cui 3 diagnostiche e 5 terapeutiche: solo 2 di quest'ultime hanno dichiarato la possibilità di conflitto d'interesse e la sponsorizzazione di industrie farmaceutiche. Questi dati documentano la scarsa attenzione per questo problema e la necessità di ottenere e dichiarare la natura dei finanziamenti ricevuti.

## ADOZIONE LOCALE DELLE LINEE GUIDA

Antonio Flores

*Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda ospedaliera "Fatebenefratelli ed oftalmico", Milano*

Il tema proposto contiene un intimo quesito sulla reale autonomia professionale del Medico. La potestà, che è riconosciuta al Curante, può apparire negli ultimi anni insidiata da paletti e pastoie che sembrano trasformare in appesantimento formale il seppur elevato intento di offrire e garantire al paziente la miglior cura aggiornata al progresso scientifico e tecnologico in continuo divenire. L'appesantimento burocratico, formale può apparire al medico elemento di incrinatura e svilimento del rapporto di fiducia medico-paziente, attutendone la piena ed autonoma responsabilità nella scelta terapeutica.

L'idea della *Evidence Based Medicine* (EBM), come ben rileva Turillazzi<sup>1</sup>, *innerva* – quasi traliccio portante – il divenire della medicina nell'ultimo ventennio. La EBM costituisce invero una nuova chiave di lettura delle attività cliniche, riconducibile ad una opportuna integrazione tra esperienza personale del singolo professionista e la miglior evidenza scientifica disponibile nel momento storico. Ma forse a ben vedere nulla si rinnova nell'antica e doverosa diligenza di reperire ed adeguarsi alle *leges artis*. L'EBM, in altri termini, è il rinnovato invito e cogente impulso ad un continuo processo di autoapprendimento, in cui l'assistere il singolo paziente stimola la ricerca di informazioni utili e rilevabili dalla letteratura biomedica.

Traccia indelebile di ciò si ha nel *Codice di deontologia medica*, anche nella sua e più aggiornata stesura, approvata in data 3/10/98 dal Consiglio nazionale della FNOMCeO. All'articolo 16, "Aggiornamento e formazione professionale permanente", si afferma, infatti, che il medico ha l'obbligo dell'aggiornamento permanente onde garantire il continuo adeguamento delle sue conoscenze e competenze al progresso clinico e scientifico. Ed allora appare lecito chiedersi perché formulare forme di eterogoverno e di delega ad altri dell'obbligo di adeguarsi ai tempi storici del progresso in cui si viene ad operare.

Forse la risposta scontata è quella di un allarme sociale verso un'eccessiva libertà, quasi sciamanica, del medico e di una percezione di eccessiva libertà applicativa, senza sostanziale controllo, a fronte di un evolversi della tecnologia della medicina e della *salute*. L'evoluzione culturale ed informativa del cittadino medio e la sempre più insistente attività (talvolta maniacale e voyeuristica) di informazione medica da parte dei mass media, nonché l'insidioso e travolgente edonismo di una popolazione ormai liberata da fantasmi di un non lontano passato, induce ad una riflessione cauta ed attenta sulla realtà tecnica e scientifica di tante promesse e falsi miti di salute eterna e garantita.

Indubbiamente all'EBM ed al suo insistente richiamo ad un controllo della qualità dell'offerta medica, oltre ad una garanzia di affidabilità dell'attività mediante una sorta di imprimatur superiore, si collega, quale secondo ed inscindibile aspetto nella dinamica etico-scientifica e sociale, il tema del consenso informato all'atto medico. Ed ancora una volta non possiamo non rilevare e sottolineare come tali aspetti siano intrinseci, e costituiscano il nucleo fondamentale e non omissibile del rapporto fiduciario medico-paziente. E forse proprio in questi richiami si deve percepire il dubbio umano e professionale che questo rapporto fiduciario stia sempre più svilendosi e venendo meno.

Il richiamo insistente ad una garanzia ed ad una affermazione di *qualità certificata*, nel rispetto della libertà del paziente e della sua dignità di individuo, trova ragione d'essere proprio nella percezione sociale che si stia scivolando verso una massificazione anonima ed irrazionale,

quasi una temuta *globalizzazione sanitaria* che possa sostituirsi alla soggettività individuale ed alla fiducia per il curante, cancellando l'elemento *uomo* e sostituendolo, come sempre più spesso capita a livello burocratico amministrativo, con sigle e numeri (codice fiscale, tessera sanitaria, partita IVA) e dimenticando un nome ed un cognome od addirittura una data di nascita, i quali sono elementi identificativi tanto cari a tutti i trasfuzionisti. Questo timore, questo intimo turbamento di non rappresentare più un qualcosa di unico ed individuale, porta la società civile e la società scientifica a cercare nuove sicurezze e nuove regole, anche formali, di generale e personale riferimento.

Ecco quale forse è la vera essenza della EBM, delle linee guida che ne gemmano, del sempre più attento formalismo di moduli e modelli per documentare l'accettazione, generale ed individuale, di procedure sempre più evolute tecnologicamente ed affinate, ma pur sempre più spersonalizzanti. Ecco quindi come devono essere accettate ed applicate le linee guida, utile mezzo di stimolo e di ragionamento clinico, di riflessione applicativa, di critica individuale, di specifico adattamento al singolo paziente, un mezzo di lavoro e di aggiornamento del singolo professionista. In biologia ed in clinica nulla, infatti, è in realtà uguale anche se simile. L'unicum vivente del singolo organismo rappresenta l'obiettivo di una medicina sempre più aggiornata ed evoluta tecnicamente, ma eticamente reale e accettabile. Il singolo paziente resta, infatti, il punto di arrivo di ogni atto medico, dal più semplice al più complesso, che potrà apparire codificato, uguale e ripetitivo, ma che sarà sempre diverso proprio perché l'individuo singolo è diverso, *unicum psico-fisico* inimitabile. Questo unicum psico-fisico potrà quindi rispondere sempre e comunque in modo diverso ad uno stimolo esterno, nel caso specifico medico, utile e spesso salvifico che noi potremo inviargli. Questa appare a chi scrive l'unica chiave di lettura e possibile applicazione delle linee guida nella quotidianità professionale, un atto di riflessione, un richiamo, per altro ben consolidato nella deontologia professionale, alle *leges artis*, a quei riferimenti tecnici consolidati ed accettati, che costituiscono il bagaglio culturale, etico e umano della professione medica.

Ancora del tutto opportuno appare qui richiamare la precisa ed ottimale sintesi di Turillazzi, che in sette punti riassume la realtà delle linee guida:

1. Sono indicazioni operative di significato orientativo ma non tassativo.
2. Valgono per chi opera professionalmente (elementi d'indirizzo) e per chi valuta (parametri di giudizio).
3. Orientano nell'attività diagnostica, clinica, pre-opzionale, nella consulenza valutativa.
4. Non hanno significato protocollare.
5. Non danno garanzia di incensurabilità alle scelte.
6. Non sono strumenti né di medicina difensiva, né di automaticità cognitiva dell'errore.
7. Non ledono l'autonomia, né sfumano l'etica della responsabilità.

Si può, quindi, porre in evidenza come le linee guida siano per il medico fonte esclusivamente di stimolo critico e di richiamo al ragionamento ed all'analisi attenta ed etica del caso singolo. Debbono essere il mezzo e non il fine, non possono e non debbono essere un comodo nascondiglio (quasi il *filo d'erba*) dietro cui nascondere e garantire la propria ignoranza e la propria negligenza; la loro applicazione deve essere un atto meditato e assunto con responsabilità e non un pedissequo e miope adeguarsi ad *ukase* superiori. Né tanto meno possono essere interpretate solo ed unicamente come utile mezzo per ridurre la spesa sanitaria, come ricorda Perraro<sup>2</sup>, l'aspettativa dei clinici dovrebbe suscitare un concreto interesse verso strategie decisionali, che possano individuare i problemi di volta in volta emergenti, posti da test complessi e dalle nuove tecnologie. È noto infatti che la medicina è una disciplina probabilistica e che raramente si raggiunge la certezza, per cui il clinico deve spesso prendere decisioni quando i dati sono ancora del tutto incompleti. È proponibile quindi nella pratica quotidiana ed

applicativa l'adozione di linee guida locali, in quanto queste si adattano meglio alla realtà e alle condizioni in cui il singolo sanitario viene ad operare, rispetto invece a protocolli la cui validità scientifica è indiscussa ma appaiono rigidi e tecnicistici, nonché imposti *ab alto*.

Spesso, come sottolinea Tagliamonte<sup>3</sup>, il motivo dell'incomprensione deriva anche dalle scarse occasioni di confronto che rendono impossibile un dialogo, e per questo appare indispensabile ed insostituibile il ruolo delle Società scientifiche e delle *consensus conference* al loro interno. La percezione del singolo specialista appare in tal senso semplificata dalla spesso personale conoscenza e/o apprezzamento del singolo collega che ha contribuito alla loro stesura. Barni e Paci<sup>4</sup> ben richiamano la cosiddetta medicina delle scelte, dove il rispetto della libertà professionale, diritto-dovere per il medico, e la piena discrezionalità individuale che ne deriva, deve comunque riconoscere il senso etico di un confine applicativo, opportunamente tracciabile con il ricorso a valutazioni etico-sociali, che devono essere profondamente scolpite nella coscienza del medico.

Sul piano poi della valutazione della condotta individuale e della sua censurabilità sul piano giurispensalistico, ben rileva Iadecola<sup>5</sup> come il ruolo delle linee guida emanate dalle Società scientifiche possa contribuire a definire in pratica i concetti di negligenza ed imperizia medica, qualora il medico agisse prescindendo dalle raccomandazioni od indicazioni prescrittive derivanti dalla comunità scientifica e particolarmente dalla specifica società scientifica, che in tempo pressoché reale fanno il punto delle conoscenze. Ma comunque il giudice deve ben essere consapevole, grazie anche alla attenta opera di periti esperti, che la valenza delle linee guida, quale parametro di riferimento della corretta condotta medica, non è assoluta, ma che si tratta di parametri prevalentemente generali, la cui applicazione deve essere personalizzata sempre avendo riguardo alle condizioni del singolo paziente, cosicché non potranno essere tassativamente vincolanti, salvo qualora costituiscano un risultato univoco, raggiunto e consolidato nel tempo e quindi prive di valida alternativa. Ciò risulta evidente in quanto, nella maggior parte dei casi, il principio professionale resta sempre quello dell'adeguamento del trattamento alla situazione specifica del paziente, considerate le sue peculiarità psico-fisiche e cliniche. Sempre Iadecola sottolinea ancora come debba essere raccomandata una applicazione prudente e ragionata delle linee guida nella valutazione della condotta professionale del singolo medico, senza dimenticare le regole fondamentali delle professioni intellettuali e l'autonomia terapeutica del medico.

Ogni avanzamento scientifico-professionale non elimina affatto immediatamente le precedenti prassi, con cui può convivere per vario tempo, sino al loro completo superamento; solo dopo questo momento la nuova prassi potrà significare regola doverosa di condotta. L'analisi e le considerazioni che, seppur brevemente si sono proposte, tendono a delineare alcuni spunti di riflessione per il lettore ed, in conclusione, non si può non soffermarsi ancora una volta a sottolineare come solo un continuo e critico impegno del medico possa offrire al paziente la miglior possibilità di migliorare le proprie condizioni di salute e di benessere psico-fisico.

Il rispetto della dignità e libertà del singolo individuo, uniti alla seria analisi critica delle condizioni cliniche del singolo paziente, potranno portare il medico alle decisioni più opportune ed utili e soprattutto garantire quell'impegno continuo nel miglioramento della propria attività, conoscendo il nuovo, ma non dimenticando quanto di utile vi sia nel vecchio.

## Bibliografia

1. Turillazzi E. Evidence Based Medicine e professione. *Professione* 2002;10:30-7.
2. Perraro F. Risorse, analisi decisionale, linee guida. In: *Guida all'esercizio professionale per i medici chirurghi e gli odontoiatri*. Torino: C.G. Edizioni Med Scientifiche; 1994. p. 87-8.

3. Tagliamonte A. Il medico di fronte a linee guida e normative regolatorie. In: *Guida all'esercizio professionale per i medici chirurghi e gli odontoiatri*. Torino: C.G. Edizioni Med Scientifiche; 2001. p. 149-51.
4. Barni M, Paci A. Autonomia professionale – Le regole deontologiche e giuridiche. In: *Guida all'esercizio professionale per i medici chirurghi e gli odontoiatri*. Torino, C.G. Edizioni Med. Scientifiche; 2002. p. 73-5.
5. Iadecola GF. Il valore dell'opinione dell'Ordine professionale e delle Società scientifiche nel contenzioso penale. *Riv It Med Leg* 2001;23:11-4.

## MEDICINA TRASFUSIONALE: ASPETTI MEDICO-LEGALI

Franco Biffoni

*Struttura Operativa Complessa, Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera  
"S. Maria della Misericordia", Udine*

La medicina trasfusionale rappresenta, indubbiamente, una delle branche della medicina in cui maggiormente il fenomeno biologico può essere esaminato sotto l'aspetto del diritto (*res medica sub specie iuris*), generando, in tal modo, contenziosi giuridici in tema di responsabilità professionale. L'emoterapia, infatti, rappresenta un atto medico che comporta necessariamente, per la sua natura, una discreta pericolosità<sup>1</sup>, considerato che è praticamente impossibile evitare (pur agendo con la massima prudenza, diligenza e perizia) rischi più o meno gravi: reazioni trasfusionali, trasmissione di malattie (parassitarie, batteriche, virali), alloimmunizzazione (globuli rossi, leucociti, piastrine).

La pratica emoterapica costituisce, pertanto, un atto medico straordinario che impone, sia ai medici immunoematologi che ai medici trasfusori dei reparti, una cauta valutazione della sua necessità, ponendo in essere un comportamento attento nel valutare, con diligenza, perizia e prudenza, i rischi ad essa connessi. Ovviamente alcuni di questi rischi debbono essere necessariamente accettati nell'interesse prioritario della salute del paziente (rischi accettabili), ma, talora, quest'ultimo viene esposto a dei rischi inaccettabili, specialmente dal medico trasfuso che omette il ricorso alla consulenza specialistica del medico esperto in Medicina trasfusionale. Prima di addentrarci nella disamina specifica connessa al tema è opportuno illustrare brevemente cosa, giuridicamente, s'intenda per consenso, necessario per effettuare l'emoterapia e per responsabilità generale e professionale.

### Consenso

La professione sanitaria trae la liceità del proprio operare dall'art. 32 della Costituzione italiana<sup>2</sup> e dall'art. 54 del Codice penale (CP)<sup>3</sup>, e la sua possibilità di estrinsecazione è in funzione dell'art. 50 CP<sup>4</sup>. L'atto sanitario, pertanto, ancorché comportante una lesione, è lecito purché vi sia il consenso dell'avente diritto, cioè del paziente, ove questi sia maggiorenne, non interdetto, capace di intendere e di volere al momento dell'espressione del consenso, sempre nei

---

<sup>1</sup> Art.12 DM 25.01.01 - La trasfusione di sangue, di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi; necessita pertanto del consenso informato del ricevente.

<sup>2</sup> Art. 32 Cost. Ital. - La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato intervento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

<sup>3</sup> Art. 54 CP Stato di necessità - Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.

<sup>4</sup> Art. 50 CP - Consenso dell'avente diritto - Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto col consenso della persona che può validamente disporne.

limiti posti dall'art. 5 del Codice civile (CC)<sup>5</sup>, con l'esclusione solo di casi particolari contemplati da norme speciali (cfr. trapianto di rene tra viventi). Nessuna prestazione medica è, quindi, lecita senza il consenso del paziente. L'applicazione di provvedimenti diagnostici o terapeutici, nel caso di non acquisizione del consenso, potrebbero configurare diversi tipi di reato, dal sequestro di persona alla violenza privata, alle lesioni personali, all'omicidio preterintenzionale. Si deve distinguere:

- *consenso generico* o tacito all'atto sanitario che è implicito nella richiesta di visita o di prestazione sanitaria in genere, nonché nella richiesta di ricovero ospedaliero: si riferisce a pratiche diagnostiche e/o terapeutiche normali, in senso lato, prive di particolari rischi per il paziente (atto medico ordinario);
- *consenso specifico* od esplicito che deve essere richiesto ogni qualvolta i sanitari ritengano di dover procedere a manovre diagnostiche complesse e rischiose, ad interventi chirurgici demolitori e/o menomanti, a pratiche terapeutiche comunque non prive di significativi pericoli. In questi casi il consenso è valido ove fornito dal maggiorenne non interdetto, in condizioni di capacità di intendere e di volere. Il consenso del minore e dell'interdetto deve essere espresso rispettivamente dall'esercente la patria potestà o dal tutore.

Perché il consenso sia giuridicamente valido occorre che lo stesso sia rilasciato a fronte di una adeguata informazione delle caratteristiche dell'atto medico che si vorrebbe compiere, dei suoi fini di utilità per il paziente, dei suoi rischi e delle possibili conseguenze dannose per il paziente stesso, derivanti dalla non esecuzione dell'atto sanitario per cui si richiede il consenso. Vi è, pertanto, precedente al consenso e come fattore di validità giuridica dello stesso, il dovere di informativa del medico (con l'eventuale collaborazione del personale infermieristico) nei riguardi del paziente, a proposito del trattamento terapeutico specifico oggetto della richiesta del consenso. Si sottolinea come il consenso abbia la sola funzione di rendere lecito l'atto sanitario, ma non sollevi in alcun modo il personale sanitario da eventuali responsabilità penali e civili da comportamento colposo.

Le uniche situazioni che non necessitano della richiesta del consenso sono: 1) prestazioni sanitarie obbligatorie per legge (vaccinazioni obbligatorie, Trattamento Sanitario Obbligatorio - TSO); 2) stato di necessità concreta, attuale (art. 54 CP), in paziente non in grado di esprimere un consenso giuridicamente valido (persona incapace di intendere e di volere, minore, interdetto). Il sanitario, in alcuni casi, può trovarsi di fronte ad un paziente che dissente dal trattamento proposto o che rifiuta ogni forma di cura. Gli esempi più comuni si riferiscono o a sopravvissuti ad un tentato suicidio (vogliono morire e rifiutano l'intervento sanitario) o a pazienti che si sottraggono alle cure perché temono le conseguenze di un certo tipo di intervento, o a Testimoni di Geova che rifiutano, per motivi religiosi, l'emoterapia.

Il medico è, generalmente, tenuto a rispettare, nel caso si tratti di maggiorenne non interdetto e capace di intendere e di volere, la decisione del paziente, secondo il combinato disposto del secondo e terzo comma dell'art. 32 della Costituzione. Nel caso del minore e dell'interdetto, o di persona in stato confusionale o in coma, nell'evenienza che vi sia il dissenso del legale rappresentante, è necessario porre un distinguo: a) se è in pericolo la vita del malato non ci si può limitare a recepire ed attuare il rifiuto delle cure, ma, vertendosi in materia di diritti indisponibili (la vita) ed essendoci un pericolo reale di vita attuale (non, quindi, un semplice criterio prognostico, potenziale, ma una constatazione obiettiva, dimostrabile o ragionevolmente presunta), l'intervento terapeutico del medico diviene obbligato; b) se il pericolo non è

---

<sup>5</sup> Art. 5 CC - Atti di disposizione del proprio corpo - Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume.

imminente il sanitario dovrà ricorrere al giudice tutelare, il quale deciderà tra le varie opinioni, tutelando il vero interesse del minore o dell'incapace.

Il rifiuto delle cure da parte del legale rappresentante può, quindi, essere superato da un provvedimento di un magistrato, ma il medico non dovrà mai autoinvestirsi di una rappresentanza speciale ed annullare la decisione del legale rappresentante.

## La responsabilità professionale

Con il termine responsabilità, inteso in senso generale, si intende il dover rispondere per la violazione di una qualsiasi norma di condotta, subendone le relative e conseguenti sanzioni. La responsabilità professionale concerne, in particolar modo, una condotta imprudente, negligente o attuata con imperizia, nell'esecuzione di atti e prestazioni che fanno parte di una professione. Non coinvolge solo l'ambito sanitario, ma qualsiasi prestazione a carattere professionale. La responsabilità professionale ha un fondamento giuridico penale e civile. In campo sanitario il fondamento giuridico penale è costituito dalla norma che prevede che *chiunque* cagiona per colpa la morte (art. 589 CP) di un uomo o una lesione personale (art. 590 CP) è punito. Pertanto sotto il profilo penale la responsabilità professionale si configura come un reato colposo (art.43 CP)<sup>6</sup>.

Il fondamento giuridico della responsabilità civile professionale risiede in alcuni articoli del Codice civile: diligenza nell'adempimento (art. 1176 CC), responsabilità del debitore (art. 1218 CC), risarcimento per fatto illecito (art. 2043 CC), responsabilità del prestatore d'opera (art. 2236 CC)<sup>7</sup>. Stabilito (art. 2043 CC) che per risarcimento del danno si intende la reintegrazione patrimoniale di quanto perduto dal soggetto passivo per opera di colui che ha commesso il fatto, va precisato che, nell'ambito civilistico, diversamente da quanto avviene in sede penale, si distinguono una colpa lieve ed una grave, inescusabile "per imperizia, imprudenza, negligenza o inosservanza di leggi o regolamenti" per la maggioranza degli esercenti quella specifica professione sanitaria.

Nel contratto di prestazione di opera intellettuale, quale è l'attività medica, le obbligazioni assunte dal professionista sono obbligazioni di mezzi e non di risultato, in quanto il medico,

<sup>6</sup> Art. 43 CP - Elemento psicologico del reato - Il delitto è:

- doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto e voluto come conseguenza della propria azione od omissione;
- preterintenzionale, o oltre l'intenzione, quando dall'azione od omissione deriva un evento dannoso o pericoloso più grave di quello voluto dall'agente;
- colposo, o contro l'intenzione, quando l'evento, anche se preveduto, non è voluto dall'agente e si verifica a causa di negligenza o imprudenza o imperizia, ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline. *Omissis*-

<sup>7</sup> Art. 1176 CC - Diligenza nell'adempimento - Nell'adempire l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia. Nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale, la diligenza deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata.

Art. 1218 CC - Responsabilità del debitore - Il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile.

Art. 2043 CC - Risarcimento per il fatto illecito - Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno.

Art. 2236 CC - Responsabilità del prestatore d'opera - Se la prestazione implica la risoluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o colpa grave.

assumendo l'incarico, si impegna a prestare la propria opera solo al fine di raggiungere il risultato sperato, ma non a conseguirlo. L'inadempimento del contratto consiste nella inosservanza della normale diligenza (prescritta dall'art. 1176, comma II, CC), che il medico *medio* deve possedere per svolgere la propria attività. Tale inosservanza si realizza anche nel caso di colpa lieve, se non si tratta di prestazioni di speciale difficoltà, nel qual caso la diligenza deve essere valutata con minor rigore, in modo che il sanitario risponda solo per colpa grave o per dolo. Infatti, la limitazione di responsabilità ai soli casi di dolo o colpa grave si applica solo a quelli che trascendono la preparazione professionale *media*.

Dopo questo, sia pur non esauriente, inquadramento generale delle problematiche concernenti la liceità del trattamento medico (consenso) e della responsabilità professionale del sanitario, esaminiamo gli aspetti medico-legali della Medicina trasfusionale. Questa branca specialistica, come tutte le altre attività mediche, ha dei limiti fondamentali:

- *limite soggettivo* rappresentato dalla necessità di acquisire il consenso sia del donatore per effettuare il prelievo, sia del malato per poter eseguire l'emoterapia.
- *limite oggettivo* che si realizza nella tutela della vita e della salute del paziente.

La guida costante, in tutte le sue scelte, del medico operante in una struttura trasfusionale deve essere il principio generale del rispetto della vita e della salute (*primum non nocere*) del paziente e del donatore, il che implica la necessità di valutare sulla base dei parametri offerti dalla miglior scienza ed esperienza medica del periodo storico contingente, che esista un costante rapporto di proporzione tra prevedibili benefici e prevedibili danni di qualsiasi prestazione di Medicina trasfusionale. Tale principio rappresenta il limite oggettivo invalicabile dell'operato del medico esperto in Medicina trasfusionale, e si substantia nell'osservanza dei disposti dei recenti DM 25 e 26 gennaio 2001, garantendo sia che il prelievo di sangue da donazione ordinaria che da aferesi non arrechi alcun danno al donatore che si sottopone volontariamente al salasso, sia che l'emoterapia non costituisca pericolo per il ricevente, valutando, insieme al medico trasfuso, la effettiva congruità della terapia trasfusionale e l'eventuale scelta dell'emocomponente od emoderivato maggiormente idoneo ad ottenere il risultato terapeutico ottimale.

In tale ottica è opportuno ricordare le due linee-guida (giugno 1991) del Ministero della Sanità: "Le direttive tecniche e promozionali al fine di divulgare le metodologie di riduzione della trasfusione di sangue omologo" (ex art. 16 Legge 107/1990) e il "Buon uso del sangue". Tali direttive rivestono una notevole, spesso sottovalutata, importanza: l'inosservanza di tali linee-guida può divenire fonte di non lievi inconvenienti per il paziente, coinvolgendo la responsabilità sia del medico richiedente sia del medico esperto in Medicina trasfusionale. A seconda delle indicazioni terapeutiche, infatti, l'emoterapia può risultare superflua (e quindi potenzialmente solo dannosa), utile, talora indispensabile. La consulenza per la scelta dell'emocomponente o dell'emoderivato più idoneo nel singolo caso rientra nelle competenze specialistiche del medico operante nelle strutture trasfusionali, considerato che le conoscenze specifiche, che debbono guidare tale scelta, possono non essere possedute dal medico richiedente. Esemplicando, si può affermare che in caso di richiesta incongrua del medico di reparto, il medico esperto in Medicina trasfusionale dovrebbe poter intervenire, consigliando se effettuare o meno l'emoterapia e con quale emocomponente e/o emoderivato.

Tale intervento migliorativo dell'approccio terapeutico si potrà attuare solo con una concreta e fattiva collaborazione tra medici trasfusionisti e medici trasfusori che, nel rispetto delle precipue professionalità e nell'interesse primario della salute del paziente, si atterrano scrupolosamente al progredire delle acquisizioni scientifiche e all'affinarsi delle tecniche relative all'emoterapia. In difetto di questo spirito collaborativo tra i due specialisti può originarsi un danno iatrogeno: emoterapia non congrua (superflua o attuata con l'emocomponente e/o l'emoderivato non idoneo). In tale eventualità si verrebbe a realizzare una

responsabilità penale per colpa di ambedue i medici, per non aver osservato le direttive ministeriali e le direttive tecniche derivanti dallo stato dell'arte.

Alla responsabilità penale farebbe seguito quella civile per inadempienza contrattuale, secondo il combinato dei disposti degli articoli sopraricordati (artt. 1176, 1218, 2043, 2236 CC), essendo il rapporto che si stabilisce tra medico, o più precisamente, tra ospedale e paziente un rapporto di tipo contrattuale, che ha come effetto non il conseguimento di un risultato (miglioramento, guarigione, stabilizzazione della malattia), bensì la messa a disposizione di mezzi terapeutici idonei a conseguirlo.

Imperativo per il medico, che presta la propria opera in una struttura trasfusionale, è l'osservanza delle norme che regolano in maniera tassativa le prestazioni di Medicina trasfusionale: Legge 107/90 ("Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano e ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati") e i decreti e le circolari ministeriali, applicative della stessa; in particolare vanno ricordati i DM 25 e 26 gennaio 2001 ("Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti", "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti"). Queste norme modificano in maniera sostanziale la legislazione trasfusionale, ancorandosi maggiormente all'evolversi del progresso scientifico e tecnologico, cercando di non *imprigionare* in un rigido diritto codificato la pratica della Medicina trasfusionale.

La filosofia che ha guidato la stesura dei recenti DM è stata quella di predisporre norme di indirizzo che, nel garantire oggettivamente la protezione della salute del donatore e del malato, realizzano un miglior e più sicuro utilizzo del sangue donato, lasciando al medico trasfusionista la discrezionalità di aggiornare le procedure di prelievo e di assegnazione del sangue e dei suoi componenti, in relazione sia alla raccomandazione europea (R (95) 15), sia all'evolversi di nuove tecnologie e metodiche.

In pratica la logica della suddetta normativa è stata quella di uniformarsi al principio (eticamente e scientificamente) inderogabile del *primum non nocere* lasciando ampia discrezionalità all'operatore sanitario di poter sempre operare, nello spirito del I e II comma dell'art. 1176 CC, secondo l'evolversi della scienza e della tecnica. Riassumendo brevemente, in base alla Legge 107/90 ed ai DM 25 e 26 gennaio 2001, si possono delineare i compiti del medico di Medicina trasfusionale:

- *Responsabilità nei riguardi dei donatori:*
  - consenso informato al dono;
  - screening accurato dello stato di salute;
  - garantire la tutela della riservatezza (colloquio anamnestico; informazioni riguardanti la salute; possibilità di attuare una procedura di autoesclusione anche dopo la donazione);
  - sicurezza per il prelievo.
  
- *Responsabilità nei riguardi dei pazienti:*
  - prelievo solo di sangue ed emocomponenti idonei;
  - accurata conservazione;
  - assegnazione di unità di sangue e/o emocomponenti compatibili;
  - consulenza specialistica al medico di reparto per una corretta emoterapia;
  - conservazione della documentazione sanitaria<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> A tempo illimitato tutto ciò che concerne la *tracciabilità* dell'unità, il consenso, gli esami atti alla validazione biologica; venti anni le indagini immunoematologiche; dodici mesi le registrazioni della T° di conservazione, dei controlli di sterilità e di qualità.

Si deve, altresì, sottolineare come anche il medico trasfusore ha, nei riguardi dell'emoterapia, dei compiti ben precisi:

- ottenimento di un valido consenso del ricevente;
- corretta definizione dell'indicazione all'emoterapia;
- compilazione di una corretta richiesta di emoterapico alla struttura trasfusionale;
- modalità di esecuzione della trasfusione;
- segnalazione alla struttura trasfusionale di ogni reazione avversa collegata all'emoterapia.

Per concludere, è bene evidenziare come, nel momento storico attuale, dalla disamina della legislazione che concerne le attività di medicina trasfusionale si possono evincere due concetti:

- si delinea e legittima uno specialista che non è più il mero erogatore di quel farmaco, sempre pericoloso, che è il sangue, bensì un valido consulente del medico di reparto, per raggiungere quello che è il comune, più importante obiettivo: la tutela della salute. L'esercizio della moderna medicina, infatti, impone la piena collaborazione di diversi specialisti; collaborazione ragionata e dovuta, perché se è certamente rischiosa l'irresponsabile presunzione di chi ritiene di poter fare tutto da solo, disconoscendo la necessaria diversificazione delle conoscenze, non meno dannoso è il programmatico disimpegno del pavido, che non compie atti dovuti, giustificandosi dietro impropri appelli alle leggi ed alla ripartizione burocratica delle competenze;
- l'emoterapia non è rischiosa solo per il malato ma anche per il medico (trasfusionista e trasfusore): questi deve essere aderente ad un modello di professionista continuamente aggiornato, prudente ma non indifferente, diligente, consapevole dei propri limiti come dei propri doveri.

## Principali riferimenti normativi

I principali riferimenti normativi italiani emanati dal Ministero della Sanità/Salute di pertinenza trasfusionale a partire dal 1990 sono:

- Legge 4 maggio 1990, n. 107. Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati.
- Decreto 27 dicembre 1990. Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue ed emoderivati. Allegato A "L'etichettatura".
- Decreto 15 gennaio 1991. Protocolli per l'accertamento delle idoneità dei donatori di sangue ed emoderivati. Allegato "Modulo di accettazione e consenso alla donazione". Allegato 2 "Criteri esclusione dalla donazione".
- Decreto 7 giugno 1991. Indicazioni sulle finalità statutarie delle associazioni e federazioni dei donatori di sangue.
- Decreto 12 giugno 1991. Disposizioni sull'importanza ed esportazione del sangue umano e dei suoi derivati, per uso terapeutico, profilattico e diagnostico.
- Decreto 18 giugno 1991. Indicazioni per l'istituzione del registro del sangue in ciascuna Regione e Provincia autonoma (integrato dal D.M. 5 Novembre 1996). Allegato A "Registro nazionale e regionale sangue e plasma". Note per la compilazione del questionario.
- Decreto 18 settembre 1991. Determinazione dello schema-tipo di convenzione fra Regioni e Associazioni e Federazioni di donatori volontari di sangue.

- Decreto 18 settembre 1991. Determinazione del prezzo unitario di cessione delle unità di sangue tra servizi sanitari, uniforme per tutto il territorio nazionale (integrato dal DM 5 novembre 1996).
- Legge 25 febbraio 1992, n. 210. Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati (integrata dalla Legge 25 luglio 1997, n. 298).
- Decreto Ministeriale 12 febbraio 1993. Individuazione dei centri di produzione di emoderivati autorizzati alla stipulazione di convenzioni con i centri regionali di coordinamento e compensazione per la lavorazione di plasma nazionale raccolto in Italia.
- Decreto Ministeriale 8 ottobre 1993, n. 590. Regolamento di attuazione dell'articolo 19, comma 4, della legge 4 maggio 1990, n.107, recante approvazione della tabella di equiparazione delle qualifiche e dei livelli funzionali del personale dipendente dei centri trasfusionali gestiti per convenzione con il servizio sanitario nazionale dalle associazioni di volontariato o da strutture private.
- Decreto Ministeriale 22 novembre 1993. Aggiornamento del prezzo unitario di cessione delle unità di sangue tra servizi sanitari, uniforme per tutto il territorio nazionale.
- Legge 26 gennaio 1994. Testo del decreto legge 22 novembre 1993, n. 480, coordinato con la legge di conversione 28 gennaio 1994, n. 63, recante: Modifica dell'articolo 10, comma 3, della legge 4 maggio 1990, n. 107, concernente disciplina per le attività trasfusionali relativa al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati
- Decreto Presidente della Repubblica 7 aprile 1994. Approvazione del piano per la razionalizzazione del sistema trasfusionale per il triennio 1994-1996.
- Decreto Legge 28 febbraio 1995, n. 57. Disposizioni urgenti in materia di assistenza farmaceutica e di sanità.
- Decreto 1 settembre 1995. Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteca.
- Decreto 1 settembre 1995. Linee-guida per lo svolgimento di attività mirate di informazione e promozione della donazione di sangue nelle regioni che non hanno conseguito l'autosufficienza.
- Decreto 1 settembre 1995. Schema-tipo di convenzione tra le regioni e le imprese produttrici di dispositivi emodiagnostici per la cessazione del sangue umano e/o emocomponenti.
- Decreto 1 settembre 1995. Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri (integrato dal DM 5 novembre 1996).
- Decreto Ministeriale 17 luglio 1997, n. 308. Regolamento recante norme per la disciplina dei compiti di coordinamento a livello nazionale delle attività dei centri regionali di coordinamento e compensazione in materia di sangue ed emoderivati.
- Decreto Ministeriale 29 marzo 1999 - Introduzione della ricerca di acido nucleico del virus dell'epatite C mediante la tecnica di amplificazione genica nel pool di plasma umano per la produzione di emoderivati.
- Decreto Ministeriale 1 marzo 2000 - Adozione del progetto relativo al piano nazionale sangue e plasma per il triennio 1999-2001.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 1 settembre 2000. Atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale.
- Decreto 7 settembre 2000. Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti, per uso terapeutico, profilattico e diagnostico.

- Circolare Ministeriale 30 ottobre 2000, n. 17. Adeguamento dei livelli di sicurezza trasfusionale in presenza di metodiche atte alle indagini sui costituenti virali per HCV.
- Ordinanza Ministeriale 22 novembre 2000. Non idoneità alla donazione di sangue di coloro che hanno soggiornato per oltre 6 mesi nel Regno Unito nel periodo dal 1980 al 1996.
- Decreto Ministeriale 25 gennaio 2001. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue ed emocomponenti.
- Decreto Ministeriale 26 gennaio 2001. Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti.
- Legge 6 marzo 2001. Riconoscimento del registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo.
- Circolare Ministeriale 19 dicembre 2001, n. 14. Indicazioni integrative alla circolare 30 ottobre 2000, n. 17, recante: Adeguamento dei livelli di sicurezza trasfusionale in presenza di metodiche atte alle indagini sui costituenti virali per HCV.

## **Letture consigliate**

Ministero della Sanità, Commissione Nazionale Servizio Trasfusionale. *Directive tecniche e promozionali al fine di divulgare le metodologie di riduzione della trasfusione di sangue omologo (art.16 Legge 107/90)*. Roma; 1991.

Ministero della Sanità, CNST. *Il Buon uso del sangue*. Roma; 1991.

Borgonovi, Brusati, Casati, Colamartino. *Proposte di riassetto del Servizio trasfusionale nazionale*. Milano: Università Bocconi CeRGAS; 1995.

Gruppo degli Standard costituito dal Consiglio direttivo della SIMTI (Ed.). *Linee guida e standard minimi di Medicina Trasfusionale. Il Servizio trasfusionale* 1996; 35 suppl. 3.

Gruppo degli Standard costituito dal Consiglio direttivo della SIMTI (Ed.). *Linea guida per la selezione del donatore di sangue e di emocomponenti*. Milano: Edizioni SIMTI; 2000.

*Linee guida per la raccolta delle cellule staminali ai fini di un trapianto allogenico di midollo osseo*. Edizioni SIMTI; 2001.

Raccomandazione n. R (95) 15 del Consiglio dei ministri del Consiglio d'Europa agli Stati membri. *Il sangue, guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti*. Sapere 2000; 2001.

*Linee guida SIMTI per l'applicazione dei decreti ministeriali 25-26 gennaio 2001*. Milano: Edizioni SIMTI; 2002.

## DIBATTITO

Domanda Valbonesi: Le linee guida sono, ovviamente, da stabilire e seguire, ma come conciliarle con le esigenze della ricerca? Infatti, ogni sperimentazione che viene intrapresa è svolta necessariamente al di fuori di esse. Quali sono, quindi, i rischi che tutto ciò comporta?

Risponde Flores: La linea guida non è un elemento statico, ma in costante divenire. L'aggiornamento continuo comporta, tuttavia, la necessità del medico di dover motivare, anche criticamente, il distacco dalla linea guida. Per questo motivo, la forma scritta in cartella clinica o nelle procedure del proprio Reparto dovrà essere ben dettagliata e con argomentazioni attinenti al singolo paziente o ad una casistica ben documentata ed elencata. L'importante è il rispetto dei principi internazionali etici di Norimberga e di tutta la legislazione cogente. Altrettanto importante è il dovere di fornire informazioni precise ed esplicite al nostro paziente – se è in grado di intendere e di volere – o a chi ha diritto di esprimere un giudizio, poiché è imperativo far capire gli eventuali pericoli e benefici che, in perfetta scienza e coscienza, possono essere ottenuti per raggiungere un determinato risultato.

Domanda Mercuriali: Mi rivolgo in particolare al Dr. Biffoni ed al Dr. Flores. Recentemente mi è stato posto dai colleghi anestesisti un difficile quesito in merito ai pazienti che rifiutano la trasfusione di sangue per vari motivi. Ho avuto un'esperienza personale con una paziente che esigeva un trattamento con eritropoietina prima di un intervento chirurgico. Tale trattamento è regolato da una linea guida – approvata nell'Istituto Ortopedico “G. Pini” di Milano – secondo la quale questa paziente non presentava le caratteristiche di eleggibilità. Ho, pertanto, fatto presente che non avrei applicato questo tipo di trattamento, per non fare una discriminazione con gli altri pazienti nelle medesime condizioni. In quest'occasione sono stato addirittura minacciato dall'accompagnatore e consulente della paziente. Vorrei, quindi, avere un'indicazione di comportamento in questi casi e qualora il paziente e/o il suo tutore richiedano con molta decisione un trattamento non previsto dalle linee guida.

Risponde Biffoni: A mio avviso, in base anche a quanto stabilito dalla normativa vigente e dalle sentenze della *Corte di cassazione*, nel caso di paziente in grado di intendere e di volere la sua volontà deve essere rispettata, anche se viene posto in pericolo il bene supremo della vita. Nel caso del testimone di Geova, il paziente non andava trasfuso. Il loro centro di ricerca ha illustrato loro la possibilità di ricorrere al trattamento con eritropoietina per arrivare sul tavolo operatorio con un più alto tasso emoglobinemico che permette anche una perdita più importante di sangue. Nel caso specifico sono state giustamente osservate ed applicate delle linee guida approvate, evitando, inoltre, al paziente un trattamento immotivato ed alla nostra sanità un costo ingiustificato. Il lavoro che sta svolgendo la Società Italiana di Medicina Trasfusionale per il trattamento dei Testimoni di Geova è formulare delle linee guida in campo emoterapico condivise anche da essi.

Risponde Flores: Nessuno può essere obbligato ad un trattamento sanitario. È altrettanto vero che il medico non è obbligato a praticare ciò che non condivide, tutelando sempre, è ovvio, la salute e la vita del paziente. Tutto questo deve essere chiaramente reso comprensibile al paziente – che può essere invitato a ricorrere alle cure di un'altra struttura ospedaliera – ed essere annotato e documentato nella cartella clinica.

Domanda Marconi: Mi rivolgo agli esperti di medicina legale. Dopo aver illustrato la definizione ed i concetti basilari di linee guida, non ho rilevato nelle loro presentazioni un

indirizzo particolarmente rivolto al sistema trasfusionale. Sarebbe importante, invece, soffermarsi su quest'aspetto perché in tale contesto esiste ed opera un organismo che non è presente in altre branche della medicina e cioè il Comitato trasfusionale, che è una struttura vincolante ed obbligatoria per un ente ospedaliero e, che fra i diversi compiti, ha anche quello di verificare *l'audit medico*. Se, il Comitato trasfusionale definisce o adotta localmente delle linee guida, anche se si tratta di raccomandazioni non prescrittive, il medico che opera in quella struttura non può eluderle – se non con delle motivazioni. Ma nel DM del settembre 1995, “Costituzione e compiti dei comitati per il buon uso del sangue presso i presidi ospedalieri”, tra i compiti sono nominati solo standard e procedure, non so se per cattiva comprensione della differenza tra linee guida e standard o volutamente.

Risponde Biffoni: Quando un ente ospedaliero costituisce un Comitato per la stesura di linee guida in materia trasfusionale, che sono poi approvate e condivise, non dovrebbero verificarsi dissensi applicativi sul trattamento generale delle patologie. Naturalmente possono fare eccezione dei singoli casi particolari, inusuali, inattesi, per i quali deve esistere una forte motivazione nella mancata applicazione delle linee guida.

Domanda Pia Di Benedetto (Roma): Nella nostra esperienza, non ci sono mai stati dissensi sull'applicazione delle linee guida in materia di somministrazione di emocomponenti. I problemi, usualmente, occorrono sui predepositi di sangue, in particolare sui criteri d'inclusione ed esclusione dei pazienti che sono stati formulati dal nostro Comitato trasfusionale. Da questi protocolli di predeposito spesso vengono esclusi pazienti che – a nostro avviso – hanno patologie minime, sia cardiologiche che respiratorie, e che potrebbero tranquillamente affrontare il predeposito. Nella pratica ci si ritrova, talvolta, a dover praticare delle emodiluzioni normovolemiche e dei predepositi in sala operatoria. Come comportarsi in casi di assoluto disaccordo come questi?

Risponde un relatore: Il disaccordo può e deve scaturire da un'analisi ragionata e retrospettiva sull'uso dei predepositi per un determinato Reparto e per i diversi casi clinici affrontati. In questo modo è possibile valutare la congruità dei criteri definiti dal Comitato trasfusionale. Il secondo aspetto è legato alla patologia del paziente che non giustificerebbe il predeposito e, mi dispiace dirlo, può dipendere anche da una certa disattenzione del medico trasfusionista. Nel nostro Reparto, infatti, sono stati sottoposti a predeposito, per almeno 4 unità, pazienti destinati ad interventi di by pass aortocoronarici a rischio. È, quindi, sempre opportuno osservare una stretta prudenza e diligenza.

Domanda Ciavarella: Mi rivolgo a Barosi, in merito al problema delle sponsorizzazioni – da parte di privati – a conferenze di consenso sulle linee guida e sulle responsabilità delle Società Scientifiche quando accolgono “sponsorship”. Sembra, infatti, che il Ministero della Salute intenda revocare tutti i congressi nazionali, internazionali e locali che sono sponsorizzati da privati.

Risponde Barosi: Com'è a tutti noto, in Italia il finanziamento per la ricerca risulta essere, purtroppo, il più basso dei paesi europei. Per quanto attiene specificatamente alla ricerca clinica, i fondi provengono dall'industria per quasi il 50%, le istituzioni pubbliche contribuiscono circa al 40% ed il rimanente deriva dalle ONLUS, che nel nostro paese sono fondamentalmente Telethon e AMCO. Io penso, quindi, che anche la distribuzione dei fondi per lo studio delle linee guida non sia molto diversa, anche perché esse, dal punto di vista delle società scientifiche, rappresentano un vero e proprio progetto di ricerca. Sono tuttavia convinto che le società scientifiche abbiano fondi autonomi per finanziare linee guida e ritengo che possano esserci delle soluzioni. Alcune società scientifiche hanno affrontato questo problema per i trial clinici. Ad esempio, l'AMCO ha istituito un proprio centro studi

che sponsorizza direttamente la ricerca clinica, non compaiono, quindi, nomi di ditte commerciali e la proprietà dei risultati resta all'AMCO. Ciò non vuol dire che il centro studi dell'AMCO non possa ricevere comunque finanziamenti dall'industria farmaceutica. La *Società italiana di ematologia* si è posto questo problema riguardo alla formulazione di linee guida e, per adesso, la soluzione è stata quella di dichiarare che non vi sono conflitti di interessi con eventuali sponsor, cioè se uno dei suoi componenti ha degli interessi con una casa farmaceutica che contribuisce a finanziare le linee guida ha l'obbligo di dichiararlo e non farà parte della commissione. Questa possibilità è suggerita anche nella letteratura anglosassone. Ritengo, però, che la soluzione ideale sia che le società scientifiche producano autonomamente le proprie linee guida, procurandosi finanziamenti non *targati*.

Domanda Ferrara: Vorrei porre un quesito di natura medico-legale. Nella nostra esperienza sul Comitato sul buon uso del sangue del nostro ospedale, ho potuto osservare che molto spesso siamo arrivati ad elaborare linee guida specifiche della nostra struttura, attraverso opera di mediazione che le hanno rese diverse da quelle più a carattere nazionale proposte da Società Scientifiche e che, in alcuni casi, possono anche contrastare con queste ultime. Quali sono le conseguenze dell'applicazione dell'una piuttosto che dell'altra?

Risponde Biffoni: La medicina legale è sempre una materia complessa. Le linee guida generali, ad esempio nell'emoterapia, sono state scritte nel 1991 dalla I *Commissione nazionale sangue*. Per molti aspetti esse sono ancora attuali, per altri sono superate. Per tale motivo, forse, i Comitati previsti dal DM del settembre 1995 hanno riscritto delle linee guida che sono più aderenti alla *lex artis* del 2003. Quindi, a mio avviso, deve essere operata una valutazione oggettiva di volta in volta, il più possibile coerente con le conoscenze scientifiche del momento. La perplessità nasce da quella che Lei ha definito *opera di mediazione*. Non esiste l'opera di mediazione. Si deve tenere in considerazione quanto riportato da una letteratura scientifica corretta, non manipolata dalle multinazionali farmaceutiche ed in cui siano chiaramente espressi i prevedibili rischi ed i prevedibili benefici di un trattamento che si intende praticare, valutandone comunque criticamente la congruità. Questo aspetto ha grande importanza nei contenziosi in tribunale, se nell'esprimere un giudizio viene presa in considerazione anche una letteratura *sponsorizzata*. Fortunatamente si è avuta una sentenza della Corte di cassazione a sezioni riunite in questo senso che ha facilitato il compito ai medici legali nell'indirizzare i giudici verso un'informazione scientifica non di parte.

Domanda Borzini: Due commenti per Barosi. È stato detto che una linea guida elaborata correttamente ha un costo pari a circa €100.000: è una cifra non certamente sostenibile da una società scientifica. D'altro canto, se questi fondi sono utilizzati per elaborare linee guida che conducano ad ottimizzare delle prestazioni mediche costose – come, ad esempio, il trapianto di midollo – a lungo termine si avranno ricadute positive in termini di appropriatezza. È, quindi, necessario che l'ente che formula una linea guida di tipo non aziendale ma di valenza nazionale sia lo stesso che eroga il finanziamento o che risparmia sulle prestazioni sanitarie nazionali. Il secondo commento si riferisce alla domanda che aveva fatto il Dr. Valbonesi: io penso che quando si fa una sperimentazione clinica si deve ottenere dal paziente un consenso informato.

Risponde Barosi: Il paziente deve essere sempre informato.

Domanda Tartarino (Torino): Vorrei rivolgere un quesito pratico: un paziente ha espresso il suo dissenso alla trasfusione in un momento della sua vita. In seguito perde la capacità di

intendere e di volere e non è più in grado di esprimere alcun parere. Permane lo stesso il dissenso espresso in precedenza?

Risponde un relatore: No.

Domanda Trailone (Torino): Il consenso informato per la trasfusione deve essere chiesto tutte le volte che si compie un atto trasfusionale durante un ciclo terapeutico?

Risponde un relatore: No, va chiesto solo all'inizio del ciclo terapeutico.

**Prima giornata: 2ª sessione**  
**Linee guida all'uso dei globuli rossi**

*Moderatore: Antonino Cavallaro*  
*Dipartimento di Chirurgia "P. Valdoni", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*



## CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA ESISTENTI

Paolo Strada

Centro Trasfusionale, Ospedale "Galliera", Genova

L'obiettivo di questa relazione è quello di esaminare le raccomandazioni e le linee guida pubblicate per la trasfusione di globuli rossi allogeneici e di valutarne le concordanze e le divergenze. Le fonti informative sono state le riviste scientifiche, i trattati di medicina trasfusionale, le numerose monografie esistenti, i documenti delle principali Società scientifiche oltre, infine, a un'ampia ricerca on line attraverso il database di Medline.

In questo modo è stato possibile studiare oltre 8.000 articoli di cui è stato valutato se quanto pubblicato rispondeva alla definizione di linea guida: "Esposizione di fatti sistematicamente sviluppati per aiutare le decisioni del medico e del paziente riguardo alla tutela della salute in particolari condizioni cliniche".<sup>1</sup>

Alla fine della nostra ricerca abbiamo preso in considerazione per una analisi comparativa, 16 linee guida: 1 in Africa, 1 in Asia, 1 in Australia, 6 in Europa e 7 nel Nord-America. Si deve, infine, ricordare, per la sua ampia diffusione all'interno dei Servizi trasfusionali italiani, la tabella ISO.

Nonostante le oltre 12 ore dedicate alla ricerca di eventuali altre *guideline* su Internet, l'autore non si sente di potere escludere in modo tassativo che qualche altro studio di Agenzie nazionali o Società scientifiche e rispondente ai requisiti posti sia sfuggito alle ricerche e si scusa in anticipo per le eventuali carenze.

Storicamente il livello di emoglobina (Hb) che era assunto come indicazione alla trasfusione in caso di anemia acuta era pari a 10 g/dL.

Più recentemente si è passati dalla semplice valutazione di un singolo parametro ad un più complesso criterio valutativo che tende a considerare attentamente il rapporto rischi/benefici nel singolo paziente abbassando peraltro notevolmente il valore di Hb di riferimento. Le linee guida dell'Australia, ad esempio, invitano a rispondere a due domande: a) perchè non trasfondere in caso di Hb < 7 g/dL e, b) perchè trasfondere in caso di Hb > 9 g/dL, considerando che al di sotto dei 7 g/dL i rischi sono minori dei benefici e che al di sopra dei 9 g/dL i rischi sono forse maggiori dei benefici. Per decidere l'opportunità di trasfondere all'interno di questo intervallo, che comunque è spostato verso bassi valori di Hb, si dovranno valutare ulteriori fattori, quali ad es. la possibilità di una reversibilità dell'anemia o, di contro, fattori addizionali che possono compromettere il trasporto dell'O<sub>2</sub>.

Altri ancora, nel tentativo di aiutare maggiormente il percorso diagnostico del paziente anemico hanno messo a punto delle vere e proprie flow-chart quale quella riportata nella Figura 1.

Dall'analisi comparativa delle linee guida si evince peraltro una generale tendenza nell'ultimo decennio ad adottare dei criteri sempre più restrittivi nel ricorso alla trasfusione di emazie. Questo modo di pensare sta, però, recentemente trovando delle opposizioni che sono state ben esposte da Valeri<sup>2</sup>, il quale ipotizza una possibile omissione di opportunità favorevoli per il paziente derivanti da una politica trasfusionale troppo restrittiva e dal *Cochrane database Syst Rev 2002* che, pur evidenziando come questa politica restrittiva abbia ridotto l'indice trasfusionale nelle 10 casistiche esaminate, non ha permesso di giungere a nessuna conclusione su eventuali effetti favorevoli o sfavorevoli di un regime ipo o iper-trasfusionale.

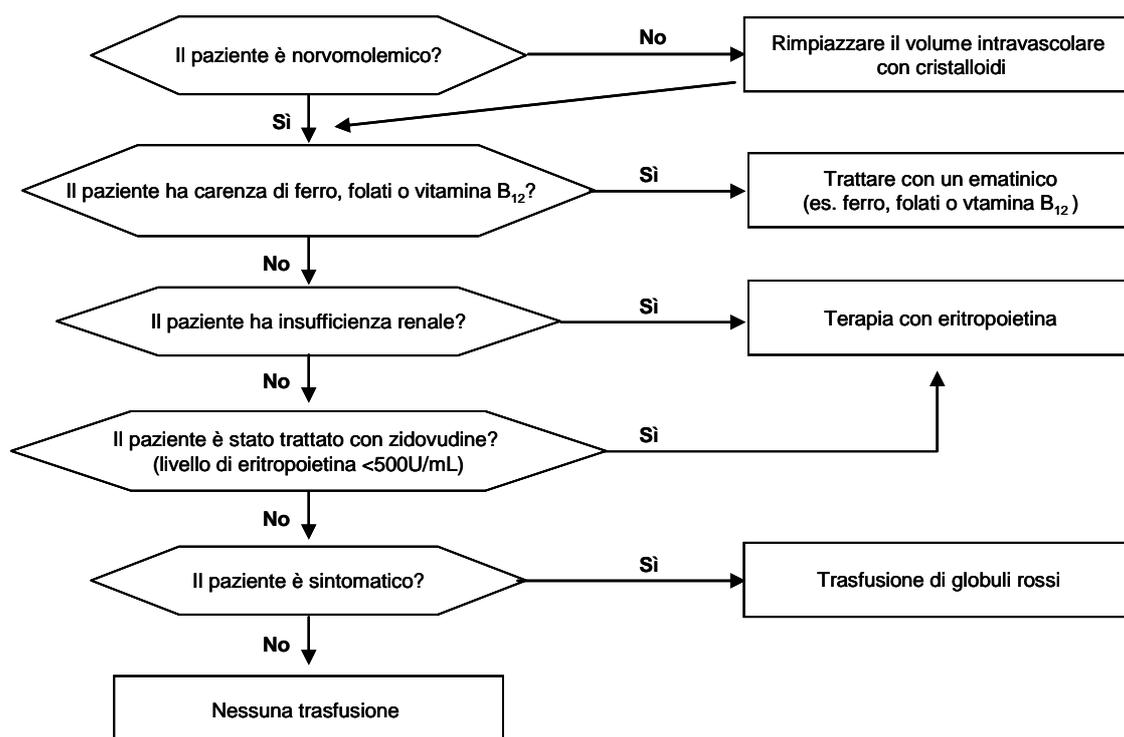


Figura 1. Processo valutativo di opportunità alla trasfusione

La Cochrane invita quindi ad eseguire ulteriori studi per giungere a conclusioni più certe.

Ad analoghe conclusioni giunge anche Wallis<sup>3</sup> quando, suggerendo l'uso dell'audit quale utile strategia per giungere ad un più corretto uso della trasfusione, afferma: "L'uso clinico dei globuli rossi è un terreno fertile per l'audit nonostante la dubbia evidenza su quanto della nostra pratica è basato su conoscenze approfondite".

Per concludere, desidero appropriarmi delle conclusioni a cui è giunta la *British Society for Haematology*<sup>4</sup>: "Non ci sono parametri degni di fiducia per guidare la necessità per trasfondere globuli rossi. La decisione di trasfondere è complessa e dipende dai fattori causa dell'anemia, dalla severità e dalla cronicità, dalla capacità del paziente di compensare l'anemia, dall'aspettativa di ulteriori perdite e dalla necessità di procurare una riserva prima della comparsa della ipossia tissutale. I rischi della trasfusione devono essere anche bilanciati nei riguardi dei benefici attesi".

## Bibliografia

1. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274(7):570-4.
2. Valeri CR, Crowley JP, Loscalzo J. The red cell transfusion trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? *Transfusion* 1998;38(6):602-10.
3. Wallis JP, Stainsby D, McClelland DB. Audit of red cell transfusion. *Transfus Med* 2002;12(1):1-9.

4. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, Duguid J, Knowles SM, Poole G, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113(1):24-31.

## Siti di approfondimento

### Riviste internazionali

- <http://www.bloodjournal.org/> (blood)  
<http://www.bmj.com/> (British Medical Journal)  
<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0361-8609/>(American Journal of Hematology)  
<http://jama.ama-assn.org/> (The Journal of the American Medical Association)  
<http://content.nejm/> (New England Journal of Medicine)  
<http://www.haematologica.it/> (Haematologica)  
<http://journals.wiley.com/0733-2459/> (Journal of Clinical Apheresis)  
<http://www3.mdanderson.org/~citm/> (Current Issues in Transfusion Medicine)  
<http://biomed.redcross.org/immunohematology/> (Immunohematology)  
<http://www.transfusion.org/> (Transfusion)  
[http://www.karger.ch/journals/vox/vox\\_bk.htm](http://www.karger.ch/journals/vox/vox_bk.htm) (Vox Sanguinis)  
[http://www.psb.org/medical/transfusion/bulletins/\\_frm/frm\\_bulletin\\_index.htm](http://www.psb.org/medical/transfusion/bulletins/_frm/frm_bulletin_index.htm) (Transfusion Medicine Bulletin)  
<http://www.naturesj.com/bmt/> (Bone Marrow Transplantation)  
<http://www.naturesj.com/leu/> (Leukemia)  
<http://www.naturesj.com/thj/> (The Hematology Journal)  
<http://www.blackwell-synergy.com/Journals/issuelist.asp?journal=bjh> (The British Journal of Hematology)  
<http://www.thelancet.com/> (The Lancet)  
<http://www.nature.com/nature/> (Nature)  
<http://www.nature.com/nm/> (Nature Medicine)  
<http://journals.wiley.com/0361-8609/> (American Journal of hematology)  
<http://link.springer.de/link/service/journals/00277/index.htm> (Annals of Hematology)  
<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0008-543X/> (Cancer)  
<http://www.blacksci.co.uk/~cgilib/jnlpage.asp?Journal=CLH&File=CLH&Page=aims> (Clinical and Laboratory Haematology)  
<http://www.blacksci.co.uk/~cgilib/jnlpage.asp?Journal=HAEM&File=HAEM&Page=aims> (Haemophilia)  
<http://www.elsevier.nl/inca/publications/store/8/6/4/> (Transfusion Science)  
<http://www.elsevier.nl/locate/transci> (Transfusion and Apheresis Science)  
<http://www.blacksci.co.uk/~cgilib/jnlpage.asp?Journal=TRANS&File=TRANS&Page=aims> (Transfusion Medicine)  
<http://www.schattauer.de/zs/startz.asp?load=/zs/thromb/main.asp> (Thrombosis and Hemostasis)  
<http://www.pnas.org/> (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)  
<http://www.invivo.net/hemofiltration/journal/> (Hemofiltration)  
<http://www.blackwell-science.com/~cgilib/bsinc.bin?Journal=apheresis> (Therapeutic Apheresis)  
<http://www.transplantjournal.com/> (Transplantation)  
<http://www.liebertpub.com/JHT/default1.asp> (Journal of Hemotherapy and Stem Cell Research)

### Associazioni internazionali

- <http://www.aabb.org/> (American Association of Blood Banks)  
<http://www.avis.it/> (AVIS)  
<http://4.21.230.152/> (America's Blood Centers)  
<http://www.redcross.org/services/biomed/> (American Red Cross)

<http://www.asbt.org.au/> (Australasian Society of Blood Transfusion)  
<http://www.ashi-hla.org/> (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics)  
<http://www.arcbs.redcross.org.au/> (Australian Red Cross)  
<http://www.bbts.org.uk/> (British Blood Transfusion Society)  
<http://www.bloodservices.ca/> (Canadian Blood Services)  
<http://www.hemophilia.ca/english/> (Canadian Hemophilia Society)  
<http://www.transfusion.ca/> (Canadian Society for Transfusion Medicine)  
<http://www.blutspende.de/> (German Red Cross)  
<http://www.dgti.de/> (German Society for Transfusion Medicine)  
<http://www.simitiservizi.com/estset.htm/> (European School of Transfusion Medicine)  
<http://www.ints.fr/> (Institut National de la Transfusion Sanguine in France)  
<http://jove.prohosting.com/~scarfex/blood/groups.html> (SCARF-Serum, Cells and Rare Fluid)  
<http://www.iccbba.com/internationalsocietyofbloodtransfusionlong.htm> (International Society of Blood Transfusion)  
<http://www.bloodnet.nhs.uk/medical/> (National Blood Service-UK)  
<http://www.sets.es/> (Sociedad Espanola de transfusion Sanguinea)  
<http://www.simti.it> (Società Italiana di Medicina Trasfusionale)  
<http://www.acmcb.es/filisoc/show.asp?codi=51> (Societat Catalano-Balear de Transfusio' Sanguinia)  
<http://www.asbmt.org/> (American Society for Blood and Marrow Transplantation)  
<http://www.exp.ie/member.asp?MID=1268> (Irish Blood Transfusion Service)  
<http://www.dgti.de/start.htm> (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie)  
<http://www.nataonline.com>

#### **Altri siti di interesse internazionale**

<http://www.pheresis.org/> (Hemapheresis ONline)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (National Center for Biotechnology information, NIH)  
<http://sos.unige.it/soseuro/oncopubl/oncopubl.html> (Cancer related publications on line)  
<http://www.scripps.edu/bcmd/> (Blood Cells, Molecules and Diseases)  
<http://www.ualberta.ca/~pletendr/bb.html> (Transfusion Medicine Sites-University of Alberta)  
<http://cancertrials.nci.nih.gov/> (CancerTrials- A service of the National Cancer Institute)

#### **Associazioni e siti trasfusionali italiani**

<http://polic.cilea.it/> (Centro trasfusionale e di immunologia dei trapianti, Ospedale Maggiore di Milano)  
<http://space.tin.it/salute/gioatzen/> (sito divulgativo di Medicina Trasfusionale)  
<http://www.politrasfusi.it/> (Associazione Politrasfusi Italiani)  
<http://www.vaccinazioni.org/> (sito non ufficiale relativo a danni vaccinali e trasfusionali)  
<http://cnts.crocerossa.org/> (Croce Rossa Italiana)  
<http://www.ibmdr.galliera.it/> (Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo)  
<http://www.ao.pr.it/salute/reparti/immunotrasfusionale.htm> (SIMT, Ospedale di Parma)  
<http://www.regione.piemonte.it/sanita/usl/asl03/ospmavi/trasfu.htm> (SIMT, Ospedale "Maria Vittoria" di Torino)  
<http://www.fondazioneanraffaele.it/reparto.asp?idChannel=2073&idNews=0&idUser=0> (Centro Donazioni Istituto Scientifico Universitario "San Raffaele" Milano)  
<http://www.fidas.it/> (FIDAS)

# **TRIGGER TRASFUSIONALI: PARAMETRI CLINICI vs PARAMETRI DI LABORATORIO. IL PUNTO DI VISTA DELL'ANESTESISTA**

Battista Borghi

Modulo Dipartimentale della Ricerca Anestesiologica, IRCCS "Istituti Ortopedici Rizzoli", Bologna

## **Premessa**

Negli interventi di chirurgia maggiore, il medico dispone di varie metodiche per attuare una strategia trasfusionale finalizzata a minimizzare l'utilizzo del sangue omologo.<sup>1</sup>

1. Predeposito da attuare possibilmente in regime ambulatoriale.
2. Stimolazione midollare con eritropoietina (Epo) esogena e ferro e.v. o per os.
3. Emodiluizione normovolemica intraoperatoria.
4. Recupero, in condizioni di sterilità, del sangue perso intraoperatoriamente.
5. Monitoraggio del sanguinamento post-operatorio con reinfusione dei globuli rossi persi nelle prime 6-8 ore previa sedimentazione e microfiltrazione (chirurgia ortopedica).
6. Trattamenti farmacologici specifici: aprotinina, ac.tranexanico.<sup>2</sup>
7. Condotta anestesiologica: ipotensione controllata, normotermia.<sup>3</sup>
8. Bendaggio elastico compressivo esterno o calze elastiche su entrambi gli arti inferiori (chirurgia degli arti inferiori).
9. Profilassi antitromboembolica a dosaggi adattati al peso corporeo ed all'assetto emocoagulativo.
10. Istituzione di protocolli intraospedalieri con lo scopo di fissare precisi *trigger* trasfusionali.
11. Dilazione della reinfusione degli emoderivati autologhi nei primi 3 giorni dopo l'intervento.
12. Trasfusione di globuli rossi omologhi in presenza di anemia mal tollerata solo dopo aver escluso la presenza di ipovolemia, ricontrollando l'evoluzione delle condizioni cliniche dopo ogni unità.

Per l'applicazione integrata di questi punti e la conseguente minimizzazione delle complicanze legate alla chirurgia maggiore, è indispensabile un'attiva collaborazione fra anestesisti, chirurghi e trasfusionisti nella gestione perioperatoria dei pazienti.

## **Quando trasfondere il sangue predepositato**

Si definisce predeposito il prelievo di una o più unità di sangue nei giorni precedenti un intervento chirurgico. Il numero e la frequenza dei prelievi di sangue predeposito è stabilita dall'anestesista in accordo con il trasfusionista, in rapporto al tipo di chirurgia ed alle condizioni cliniche del paziente: età, peso, emoglobina (Hb) basale, eventuali patologie coesistenti.

La trasfusione di unità di globuli rossi autologhe predepositate segue criteri meno restrittivi rispetto alla trasfusione omologa ed è spesso eseguita anche con valori di Hb di circa 10 g/dL. In pazienti privi di alterazioni cerebrovascolari o coronaropatie e con un tasso emoglobinico

superiore a 11 g/dL, in assenza di intolleranza clinica all'anemia, il sangue predepositato può non essere reinfuso. Occorre ricordare che il sangue predepositato può essere contaminato da batteri ed il rischio di una trasfusione non compatibile esiste anche con il sangue autologo.

Nel periodo post-operatorio è consigliabile dilazionare la reinfusione delle unità di emazie predepositate durante le prime 3 giornate per sopperire al calo dell'Hb che normalmente si verifica dopo l'intervento<sup>4</sup> (Figura 1).

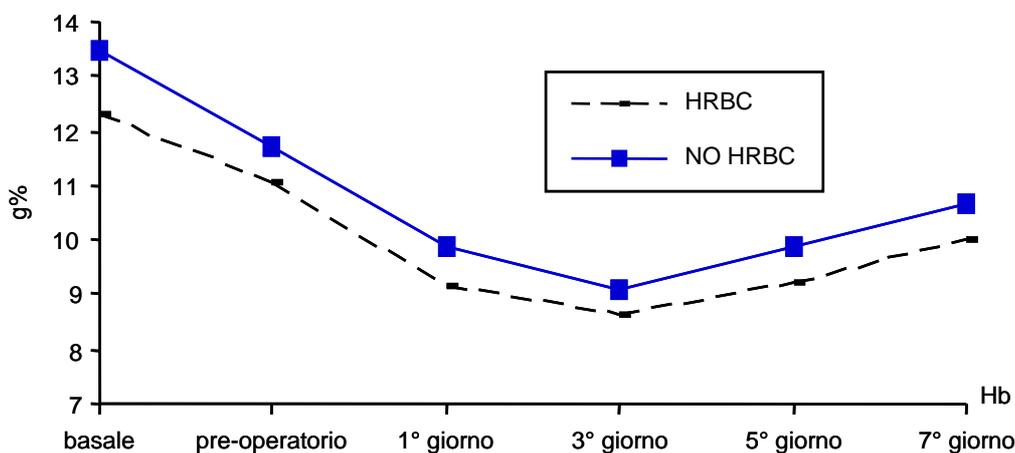


Figura 1. Andamento perioperatorio della concentrazione di Hb in pazienti trattati con e senza sangue omologo

Il decremento del livello di emoglobina nei primi 2 giorni postoperatori, consente un incremento nella produzione di Epo endogena e riduce le richieste di emotrasfusione con sangue autologo.<sup>5</sup>

La reinfusione delle unità di plasma autologo (a condizione che il sangue predepositato sia stato separato in globuli rossi concentrati ed in plasma fresco congelato) è utile nelle prime 24-48 ore o alla fine dell'intervento, qualora si siano verificate perdite intraoperatorie superiori al 30% della massa ematica circolante, evitando infusioni eccessivamente rapide che possono causare ipervolemia ed ipertensione e quindi incrementare il sanguinamento post-operatorio.

## Quando trasfondere il sangue recuperato intraoperatoriamente e nel post-operatorio immediato

Negli interventi in cui si prevede un calo della concentrazione di Hb > 2 g/dL (o anche 1 g/dL, qualora il rischio di trasfusioni omologhe fosse molto alto, come per pazienti anemici, cardiopatici o sottopeso), si può attuare il recupero ematico intraoperatorio.<sup>5-8</sup> La reinfusione dei globuli rossi può essere attuata al massimo entro 4 ore dal momento in cui sono stati recuperati dal campo operatorio ed andrebbe ritardata il più possibile in modo da mantenere bassa la concentrazione di emoglobina nel sangue perso dalla ferita chirurgica.

Nell'immediato periodo post-operatorio (circa 6-8 ore dal termine dell'intervento) le emazie recuperate dalla ferita chirurgica con sistemi appositamente studiati possono essere reinfuse.<sup>9-11</sup> In uno studio condotto dall'autore<sup>12</sup>, è stato dimostrato che – dopo artroplastica di ginocchio –

l'autotrasfusione del sangue recuperato entro 8 ore non determina un ulteriore aumento della temperatura oltre a quello correlato alla spontanea ripresa dall'ipotermia e dal trauma chirurgico.

## Quando trasfondere in corso di emodiluizione acuta intraoperatoria isovolemica (INH)

Definizione: prelievo di sangue da un paziente normovolemico e simultaneo reintegro con un appropriato volume di cristalloidi e/o colloidali al fine di garantire la normovolemia.

Criteri di selezione dei pazienti:

1. Perdita ematica stimata > 1500 mL (equivalente al 30% del volume ematico)
2. Hb preoperatoria  $\geq$  12 g/dL (in condizioni di normovolemia)
3. Elettrocardiogramma (ECG) e funzione miocardica nella norma (assenza di segni di ischemia, assenza di depressione-sopraelevazione del tratto ST, assenza di angina pectoris instabile, assenza di insufficienza cardiaca, frazione di eiezione > del 50%)
4. Assenza di patologie restrittive e ostruttive polmonari (schermografia a raggi X preoperatoria, eventuale PFR – Prove di Funzionalità Respiratoria)
5. Assenza di patologie renali (creatinina ed urea sierica normali)
6. Assenza di ipertensione non trattata (PA sistolica <160 mmHg / PA diastolica < 100 mmHg)
7. Assenza di alterazioni coagulative e di cirrosi epatica (test di funzionalità emostatica nella norma, albumina sierica normale, piastrine < 150000 mm<sup>3</sup>, assenza di deficit coagulativi ereditari)
8. Assenza di infezioni (valutazione clinica, assenza di febbre e di leucitosi o leucopenia)

Il *trigger* trasfusionale per la reinfusione del sangue prelevato intraoperatoriamente è di 7 g/dL.<sup>13</sup> Nello studio condotto dall'autore<sup>14</sup> sono stati sottoposti ad INH 7 pazienti testimoni di Jehovah per interventi di chirurgia ortopedica maggiore raggiungendo un livello di ematocrito (Ht) intraoperatorio medio di 15% (livello minimo raggiunto 8,3%) senza significative complicanze intra e post-operatorie.

## Quando trasfondere il sangue omologo

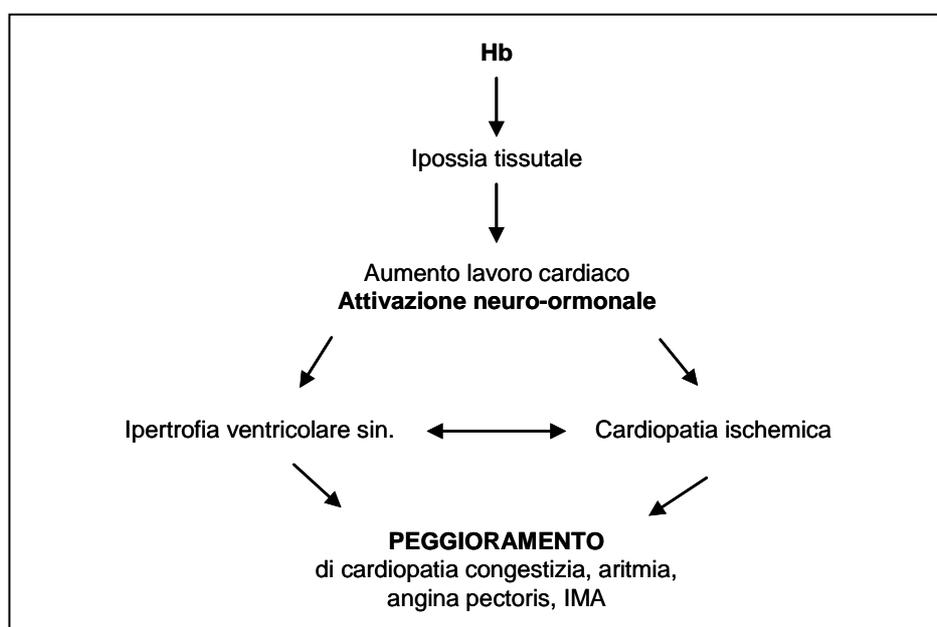
Non esiste un valore assoluto di Hb che imponga la trasfusione; ogni paziente va valutato in base alla sua capacità di tollerare l'anemia: i pazienti cardiopatici e broncopneumopatici hanno rispettivamente una maggiore richiesta ed una minore saturazione di O<sub>2</sub> e pertanto hanno una maggiore necessità di ripristinare il potere ossiforetico del sangue.

Fattori clinici che alterano i normali meccanismi di compenso all'anemia acuta normovolemica sono:<sup>15</sup>

- *Fattori associati a ridotto incremento del cardiac output:*
  1. ipovolemia
  2. coronaropatie
  3. patologie valvolari cardiache
  4. cardiopatia congestizia
  5. farmaci inotropi negativi

- *Fattori associati ad una diminuita possibilità di incrementare l'estrazione di O<sub>2</sub>*
  1. ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)
  2. Sepsi
  3. SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)
  4. Sindrome da ischemia-riperfusion - danno traumatico
- *Fattori associati ad alterato scambio gassoso*
  1. BPCO (*Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva*)
  2. ARDS
- *Fattori associati con un incremento del consumo di O<sub>2</sub>*
  1. Febbre, dolore, stato d'ansia, stress
  2. Sepsi, SIRS
  3. Sindromi da iperventilazione

La situazione descritta nella Figura 2 è confermata da studi<sup>16</sup> eseguiti in pazienti con miocardiopatie croniche in cui sono emerse evidenze statisticamente significative di un aumento della mortalità e di un peggioramento della miocardiopatia nel gruppo di pazienti con Hb < 12,3 g/dL, rispetto ai pazienti con Hb >12 g/dL.<sup>17</sup>



**Figura 2. Conseguenze dell'ipossia tissutale**

Anche nello studio retrospettivo condotto su 78.974 anziani pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto si è evidenziata una più elevata mortalità nei pazienti con un basso livello emoglobinico all'ammissione in reparto e la trasfusione di sangue ha ridotto la mortalità a 30 giorni nel gruppo di pazienti che presentavano un Ht < 30%.<sup>18</sup>

Nei pazienti che subiscono un trauma, nei pazienti post-chirurgici ed in quelli ricoverati in terapia intensiva con comorbidità importanti non è stato dimostrato un beneficio nel mantenere livelli di Hb così elevati.

In un recente studio condotto su pazienti cardiopatici ricoverati in terapia intensiva è emerso che il mantenimento di un range emoglobinico fra 7 g/dL e 9 g/dL invece che fra 10 g/dL e 12

g/dL non alterava l'outcome e la mortalità ad eccezione dei pazienti con un infarto miocardico acuto o un'angina instabile.<sup>19</sup> Risultato analogo in un trial multicentrico che ha coinvolto una popolazione estremamente eterogenea di pazienti ricoverati in terapia intensiva.<sup>20</sup> Anche in una recente review<sup>21</sup> in cui sono stati esaminati pazienti privi di patologie cardiache importanti (sia di tipo chirurgico, sia con perdita ematica acuta e trauma, sia ricoverati in terapia intensiva), una condotta trasfusionale restrittiva (*trigger* con Hb compresa fra 7g/dL e 10 g/dL, più frequentemente trasfusi con Hb compresa fra 8 g/dL e 8,9 g/dL) è apparsa ugualmente sicura di una condotta trasfusionale più libera.

Nello studio pubblicato su JAMA nel 1998 sono stati valutati 8.787 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura di femore con età superiore a 60 anni: la mortalità a 30 e 90 giorni dall'intervento è stata sovrapponibile nei pazienti trasfusi e non trasfusi postoperatoriamente con Hb compresa fra 8 e 10 g/dL, indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari e da altri fattori di rischio associati. Con valori di Hb > a 8 g/dL la trasfusione pre-operatoria non sembra influenzare la mortalità a 30 giorni postintervento.<sup>22</sup>

In pazienti con Hb > 10 g/dL la trasfusione non è pressoché mai appropriata.

Con Hb compresa fra 6 g/dL e 10 g/dL la decisione di trasfondere un paziente deve essere supportata dalla concomitante presenza di segni e sintomi riferibili all'anemia (e non all'ipovolemia) oppure per prevenire eventi avversi gravi in pazienti con comorbidità importanti.

Con Hb < 6-7 g/dL la trasfusione è spesso opportuna, anche se in pazienti sani senza sintomi e segni riferibili all'anemia la soglia trasfusionale può essere abbassata.<sup>23-26</sup>

Nelle linee guida scozzesi<sup>26</sup> è inoltre specificato il *trigger* trasfusionale nei pazienti cardiopatici: Hb < 8 g/dL.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico vi sono evidenze a sfavore di una condotta trasfusionale libera con mantenimento di un elevato ematocrito.<sup>27,28</sup>

Perché non trasfondere un giovane adulto in buone condizioni generali che presenta valori di Hb inferiori a 6-7 g/dL?

In letteratura vi sono studi eseguiti su volontari giovani in buone condizioni di salute che sono stati sottoposti ad emodiluizione isovolemica acuta fino ad avere valori di Hb pari a 5 g/dL. Non sono state osservate reazioni avverse gravi, ma si è evidenziato un incremento della frequenza cardiaca proporzionale al grado di anemizzazione raggiunto, assenza di ipotensione arteriosa, riduzione dei tempi di reazione così come un peggioramento della capacità di memorizzazione.<sup>29-33</sup> La somministrazione di O<sub>2</sub> con raggiungimento di una PaO<sub>2</sub> maggiore 350 mmHg ha riportato alla normalità queste alterazioni.<sup>34</sup> Studi eseguiti sui testimoni di Jehova hanno evidenziato un basso rischio di complicanze correlate a stati di anemizzazione anche severi.<sup>35</sup>

I segni clinici di intolleranza all'anemia come tachicardia, ipotensione posturale, confusione mentale hanno, purtroppo, un'elevata sensibilità, ma una bassa specificità, così come le alterazioni del segmento ST all'elettrocardiogramma.<sup>15</sup> La valutazione dell'estrazione di O<sub>2</sub> > 50%, della pressione parziale di O<sub>2</sub> nel sangue venoso misto < 32 mmHg, della riduzione del consumo di O<sub>2</sub> > 10% sono, con elevata probabilità, degli ottimi indicatori per iniziare la trasfusione, ma necessitano di un monitoraggio invasivo pressoché mai presente nella pratica quotidiana.

Per quanto riguarda il paziente pediatrico sono di seguito riportate le linee guida redatte da Dr. Roseff *et al.*<sup>36</sup> Anche per il paziente pediatrico è obbligatorio procedere alla trasfusione ematica dopo un'accurata valutazione dei segni e dei sintomi correlati all'anemia e non soltanto dopo aver visionato gli esami di laboratorio. Nel caso di un paziente con meno di 4 mesi di età:

1. Ht < 20% con ridotta conta reticolocitaria e sintomi di anemia (tachicardia, tachipnea, ridotta alimentazione)
2. Ht < 30% in presenza di:

- O<sub>2</sub> terapia con cannula nasale
  - ventilazione in CPAP e/o IMV con P<sub>media</sub> delle vie aeree < 6 cmH<sub>2</sub>O
  - significativi episodi di bradicardia e/o ipotensione (più di 6 episodi in 12 ore o 2 episodi in 24 ore con necessità di ventilazione in maschera)
  - significativi episodi di tachicardia e/o tachipnea (in paziente in terapia con dosi terapeutiche di metilxantine; FC > 180 bpm per 24 ore; FR > 80 atti/min per 24 ore)
  - un ridotto incremento ponderale (incremento di 10 g/die osservato in 4 giorni con introito calorico > 100 Kcal/kg/die)
3. Ht < 35% in presenza di:
- ventilazione in CPAP e/o IMV con P<sub>media</sub> delle vie aeree > 6-8 cmH<sub>2</sub>O
4. Ht < 45% in presenza di:
- assistenza con ECMO
  - cardiopatie congenite

Nel caso di pazienti con età maggiore di 4 mesi, i criteri per trasfondere, secondo Roseff *et al.*,<sup>36</sup> sono:

1. *Interventi chirurgici in pazienti con significativa anemia preoperatoria*
2. *Perdita ematica intraoperatoria > 15% del volume ematico totale*
3. Ht < 24%:
  - nel periodo perioperatorio con segni e sintomi di anemia
  - in corso di chemio-radioterapia
  - anemie sintomatiche croniche congenite o acquisite
4. *Perdita ematica acuta con ipovolemia non responsiva ad altre terapie*
5. Ht < 40% in presenza di
  - Malattia polmonare severa
  - Trattamento con ECO
6. *Anemia falciforme in presenza di:*
  - accidenti cerebrovascolari
  - dolore toracico acuto
  - sequestro splenico
  - priapismo ricorrente
  - preoperatoriamente quando l'anestesia generale è programmata al raggiungimento di 10 g/dL

## Conclusione

La decisione se trasfondere un paziente dipende innanzitutto dalla valutazione clinica, considerando la capacità del paziente di aumentare il *cardiac output* e l'estrazione di O<sub>2</sub>, le necessità metaboliche tissutali ed il potenziale rischio di complicanze. La concentrazione di Hb rappresenta solo una delle variabili da considerare. Ad eccezione delle situazioni di emergenza occorre rivalutare il paziente dopo ogni singola trasfusione di sangue omologo al fine di minimizzare l'impiego di emazie da donatore.

Le trasfusioni di sangue omologo si effettuano sempre dopo la reinfusione di tutto il sangue autologo e dopo aver corretto con soluzioni di cristalloidi o di colloidi l'eventuale ipovolemia associata.

## Bibliografia

1. Borghi B, van Oven H. Reducing the risk of allogenic blood transfusion. *JAMC* 2002; 166(3): 332-4.
2. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
3. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF. *et al.* Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000;91(4):978-84.
4. Borghi B, E. Pignotti, M. Montebugnoli, A. Bassi *et al.* Autotransfusion in major orthopaedic surgery: experience with 1785 patients. *British Journal of Anaesthesia* 1997;79(5):662-4.
5. Caroli GC, Borghi B, Pappalardo G, Oriani G, Valbonesi M, Ferrari M, Zanoni A, Miletto A, Mercuriali F, Conconi F, Mehrkens HH, Journois D. Consensus Conference. Risparmiare Sangue: quali i dubbi e i problemi? *Min Anesthesiol* 1994;60(5):285-93.
6. Borghi B, Bassi A, Grazia M, Gargioni G, Pignotti E. Anaesthesia and autologous transfusion. *Int J Artif Organs* 1995;18:159-66.
7. McMillan D, Dando H, Potger K, Southwell J, O'Shaughnessy. Intra-operative autologous blood management. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:73-81.
8. Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogenic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1999;89:861-9.
9. Magrini Pasquinelli F, Binazzi R, Borghi B, Gargioni G: Autotransfusion with intra- and postoperative blood recovery in prosthetic hip surgery. A study conducted on 1368 cementless prostheses. *Chir Organi Mov* 1997;82(3):249-61.
10. Borghi B, Fanelli G, Celleno D. Autotransfusion with predeposit-haemodilution and perioperative blood salvage: 20 years of experience. *Int J Artif Organs* 1999;22:230-4.
11. Bombardini T, Borghi B, Montebugnoli M, Picano E, Caroli GC. Normovolemic hemodilution reduces fatal pulmonary embolism: following major orthopaedic surgery. *J of Vasc Surg* 1996;30(2):125-133.
12. Borghi B, De Simone N, Facchini F, Fanelli G, Pignotti E. The control of postoperative bleeding and blood salvage. *Min Anesthesiol* 1996;62,4(S-1):97-102.
13. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:59-72.
14. Borghi B, Mattioli R, De Simone N, Elmar K, Bugamelli S. Blended anaesthesia in patients with intraoperative Ht below 15%. *Proceeding II 8<sup>th</sup> European Congress of anaesthesiology* 1990;9:1053-57.
15. Van der Linden P. Transfusion strategy. *Eur J Anaesth* 2001;18:495-8.
16. Isbister JP. Decision making in perioperative transfusion. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:19-28.
17. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, Mac Lellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1780-6.
18. Wu WC, Rathore SS, Yang Y Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N. Engl J Med* 2001;345 (17):1230-6.

19. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29(2):227-34.
20. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
21. Carson JL, Hill S, Carles P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002;16(3):187-99.
22. Carson JL, Duff A, Jesse A, Lawrence VA, Poses M, Huber EC, O'Hara, Noveck H, Strom BL. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998;279(3):199-205.
23. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
24. Perioperative Blood transfusion for Elective Surgery Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
25. Task Force on Blood Component Therapy. Practice Guidelines for blood component Therapy *Anesthesiology* 1996;84:732-747.
26. Spahn DR. Perioperative Transfusion Triggers for red Blood Cells. *Vox Sang* 2000;78 suppl 2:163-6.
27. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA Jr, Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-7.
28. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):460-7.
29. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson JJ, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000;40(4):457-60.
30. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley, Feiner J, Noorami M, Toy P, Viele MK. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7,3 ml O<sub>2</sub> x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup>. *Anesthesiology* 2000;92(2):407-13.
31. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Lieberman JA, Kelley S, Toy P. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003;43(2):235-40.
32. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman JA, Noorami M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore M. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998 21;279(3):217-21.
33. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, Lieberman JA, Watson J, Noorami M, Pastor D, Yeap H, Toy P. Electrocardiographic ST segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000;93(4):1004-10.
34. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002;96(4):871-877.
35. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34:396-401.
36. Roseff DS, Naomi LC, Luban, Manno SC. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion practice* 2002;42:1398-1413.
37. Palareti G, Borghi B, et al. Postoperative versus preoperative initiation of deep vein thrombosis prophylaxis with a replacement. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1996;2(1):18-24.

# **TRIGGER TRASFUSIONALI: PARAMETRI CLINICI vs PARAMETRI DI LABORATORIO. IL PUNTO DI VISTA DEL CHIRURGO**

Giuliano Vagnoni, Rosalia Latino

III Divisione di Chirurgia generale, Università degli Studi di Catania, Azienda "Policlinico", Catania

## **Introduzione**

Negli ultimi decenni l'impiego del sangue in chirurgia è notevolmente diminuito ma si può ancora fare molto. Gli allarmi enfatizzati circa i rischi trasfusionali, il costo e le motivazioni religiose hanno avuto il merito di focalizzare il problema e di mettere a punto strategie alternative. Ci si è resi conto come spesso le indicazioni fornite dal laboratorio possono non avere un corrispettivo clinico, nel senso che il paziente è in una condizione diversa da quella che i parametri numerici lascerebbero supporre. Questa comune osservazione clinica è sostenuta dal tentativo di stabilire un *transfusion trigger* che negli anni si è modificato.

Nel 1940 Adams e Lundy applicarono la regola del 10/30 definendo *transfusion trigger* i valori minimi cruciali di emoglobina (Hb)/ematocrito (Hct) per considerare necessaria una trasfusione autologa. Nel 1988 tali livelli erano stati abbassati a 7/21. Tuttavia, al di là di ogni regola matematica, il medico deve "trattare il paziente e non il suo valore di Hb e di Hct".

Fino a qualche anno fa il paziente ideale da sottoporre ad intervento chirurgico doveva possedere alti valori di Hb, ritenendo che a maggiore contenuto di Hb corrispondesse un maggiore trasporto di ossigeno. La garanzia dell'ossigenazione tissutale è influenzata da parametri enormemente diversi da caso a caso ed è pertanto imprescindibile da una valutazione individuale per definire i rischi/benefici tra anemia, adeguata perfusione degli organi (morbilità-mortalità) e complicanze legate alle trasfusioni omologhe.

Le più approfondite conoscenze sull'importanza della gittata cardiaca, sulla differenza di  $O_2$  nel sangue arterioso e venoso, sulla capacità dei tessuti di adeguare l'estrazione di  $O_2$  al fabbisogno, non hanno in ogni modo fino ad oggi consentito di definire il valore minimo di  $O_2$  per mL/min/m<sup>2</sup>, tanto che ci sono sostenitori di valori molto diversi tra loro che oscillano da 371 a 184 mL/min/m<sup>2</sup>. In questi ultimi anni le conoscenze tendono tutte a limitare l'impiego del sangue e suggerire quando possibile il ricorso all'autotrasfusione, all'emodiluzione normovolemica (EN), al Recupero Intra-Operatorio (RIO), al Recupero Post-Operatorio (RPO) anche nell'intento di rispettare le scelte dei pazienti. Queste diverse metodiche devono essere attentamente valutate per ogni singolo paziente.

Il sangue, risorsa terapeutica limitata e deperibile di origine umana, presenta rischi valutabili e quantificabili e quindi deve essere utilizzato avendo una giusta conoscenza delle corrette indicazioni ed un'effettiva valutazione dei rischi potenziali. Le variabili da considerare nello studio preoperatorio dei pazienti sono: l'età, il sesso, il tempo di degenza, la patologia, il tipo di intervento, la terapia medica di supporto e, nel valutare il fabbisogno trasfusionale, occorre considerare anche il tipo di intervento, le perdite previste e il valore di Hb preoperatoria.

Gli obiettivi di una chirurgia *senza sangue* sono: la riduzione delle perdite ematiche e l'ottimizzazione del trasporto di  $O_2$ .

La riduzione delle perdite ematiche deve tenere conto soprattutto di procedure chirurgiche mininvasive e di strumenti di dissezione e coagulazione ad ultrasuoni e a radiofrequenza e può

ottenersi sia con l'ipotensione controllata sia con l'EN: si è visto, infatti, che l'emodiluzione e la conseguente diminuzione della viscosità porta ad un miglioramento del flusso nel microcircolo e all'aumento della gittata cardiaca.

Inoltre durante l'intervento chirurgico quando si preveda di poter recuperare almeno tre unità di sangue si può utilizzare il RIO. Come già detto, metodiche alternative sono l'autotrasfusione e il RPO.

La produzione di sangue si può migliorare sia nel pre- sia nel post-operatorio mediante la somministrazione di eritropoietina (Epo), di ematinici (ferro, acido folico, vit. B12) e, nei casi di pazienti in precarie condizioni generali, la Nutrizione Parenterale Totale (NPT).

Le diverse tecniche sono:

- Predeposito: quando il valore di Hb previsto è < 11g/dL e vi sia tempo per una ricostituzione ematica soddisfacente.
- EN: solo se la perdita prevista è superiore al 30% del volume ematico del paziente e l'Hct è almeno del 40%
- RIO: è indicato quando si prevede di recuperare almeno tre unità (1U=225 mL) nei pazienti neoplastici mediante l'utilizzo di particolari filtri.
- RPO: prevalentemente utilizzato negli interventi di cardiocirurgia e ortopedia.

Le controindicazioni sono così riassumibili:

- Predeposito: quando il valore di Hb è < 11g/dL, nella sepsi, nell'angina, nell'infarto miocardico acuto recente.
- EN: nell'insufficienza cardiorespiratoria, renale o epatica, nella sepsi, nella grave ipertensione arteriosa
- RIO: Sepsi, neoplasie, contaminazione con liquidi organici.
- RPO: contaminazione

Di seguito sono riportati i dati e i risultati ottenuti in uno studio retrospettivo eseguito su 1169 pazienti Testimoni di Geova dal giugno 1996 al dicembre 2002 presso la Divisione di Chirurgia Generale del Policlinico di Catania: 85% in regime di elezione, 15% in urgenza. I tipi di intervento praticati sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2.

**Tabella 1. Interventi di chirurgia maggiore**

Tipo di intervento	n.	Tipo di intervento	n.
VLC	123	Isteroannessectomia	75
VLANnessectomia	12	Surrenectomia	3
Vlcisti annessiali	24	Amputazione del retto Miles	1
Resezioni intestinali in occlusioni	32	Emicolectomia sinistra	38
Adenomectomia prostatica	105	Emicolectomia destra	22
Riparazioni di Laparocele	62	Mastectomia	15
Addominoplastica	32	Quadrantectomia + D.A	25
Colecistectomia	15	Mastoplastica protesica	5
Cervicocistopessi	43	Tiroidectomia	58
Plastica uretere-reimpianto	21	Epaticodigiunostomia	39
Resezione rettovaginale	8	Resezione anteriore	78
Nefrectomia	13	Resezione epatica	3
Prostatectomia radicale	7	Pericistectomia	16
Gastrectomia	15		

**Tabella 2. Interventi di chirurgia minore**

Tipo di intervento	n.
Ernioplastica	87
Appendicectomia	62
Varicocelelectomia	18
Safenectomia	42
Fistulectomia	53
Resezioni mammarie	34

## Risultati

L'età dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore era compresa tra 17-91 anni, quelli di chirurgia minore tra 7-86.

Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore abbiamo utilizzato il RIO in due interventi di resezione epatica destra per un caso di echinococcosi e uno per voluminoso angioma.

L'EN è stata praticata nel 25% dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore.

L'Epo è stata utilizzata nel pre-operatorio (45%) e nel post-operatorio (62%).

L'NPT in tutti i pazienti sottoposti a resezione intestinale maggiore quando era previsto un digiuno di almeno 7 giorni.

Emostasi accurata: abbiamo utilizzato per ridurre le perdite ematiche bisturi a radiofrequenza nel 20% e a ultrasuoni nell'80%.

Tecnica chirurgica: nel 25% abbiamo condotto l'intervento con tecnica mininvasiva.

Presidi ematinici nel 83%.

La riduzione di Hb postoperatoria ha necessitato di UTI nel 2,5% dei casi, nei pazienti neoplastici si è avuta una disprotidemia trattata con NPT e Aminoacidi 8%.

In una paziente obesa, cardiopatica, sottoposta ad intervento plastica di voluminoso laparocèle e a dermoliplectomia è stata praticata emotrasfusione (3 U) previo consenso della paziente e dei suoi familiari, ravvisata la necessità raggiunti i valori di Hb pari a 4,5g/dL

In una paziente già sottoposta ad intervento di Hartmann – da noi trattata con Miles – l'intervento è stato eseguito in due tempi perché i livelli di Hb erano pari a 3,5 g/dL. Dopo un trattamento con Epo, NPT e derivati ematici è stato completato l'intervento dopo 10 gg.

La mortalità è stata uguale a zero.

## Discussione

La responsabilità del professionista deriva non solo dalla trasfusione inappropriata ma anche dalla mancata adozione di scelte terapeutiche alternative che comportino una diminuzione dei rischi. I valori minimi di sicurezza postoperatoria al di sopra dei quali non è conveniente trasfondere sono: Hb pari a 7,5 g/dL nei pazienti > 65 anni, ed Hb pari a 6,5 g/dL nei pazienti < 65 anni. I parametri da valutare prima di sottoporre un paziente ad emotrasfusione sono: la necessità, l'opportunità e il fabbisogno trasfusionale per la specifica procedura chirurgica.

## Conclusioni

La *Consensus conference*, svoltasi a Dallas nel gennaio 1995, ha tracciato delle linee guida articolate in:

1. Valutazione caso per caso del bisogno trasfusionale.
2. Il sangue deve essere trasfuso 1 U per volta.
3. L'esposizione al sangue allogenico dovrebbe essere limitata ai reali bisogni dei pazienti.
4. Le perdite di sangue perioperatorie devono essere prevenute e controllate, piuttosto che compensate.
5. L'uso di sangue autologo deve essere considerato come alternativa alla trasfusione allogenica.
6. La massa eritrocitaria può essere aumentata da tecniche diverse dalla trasfusione allogenica.
7. Il paziente deve essere coinvolto nelle decisioni trasfusionali.
8. Le motivazioni e i risultati della trasfusione devono essere documentati nella cartella clinica del paziente.
9. Le procedure trasfusionali dovrebbero essere il risultato di una collaborazione tra più medici.
10. Le pratiche trasfusionali dovrebbero essere riviste e corrette anno per anno.

Da studi multicentrici si è visto che nei pazienti trapiantati l'attecchimento dell'organo trapiantato è favorito dalle emotrasfusioni omologhe a dimostrazione della loro attività immunomodulatrice mentre nei pazienti neoplastici operati le trasfusioni omologhe hanno peggiorato la prognosi per il loro effetto dannoso sul sistema immunitario.

È necessario ricordare che in vari studi dalla letteratura nazionale ed internazionale la sopravvivenza a bassi livelli di Hb è possibile mentre la mortalità con una incidenza poco conosciuta si incontra a concentrazione di Hb < a 5 g/dL.

Un autore riferisce che 73 pazienti con Hb preoperatoria < 5 g/dl siano stati sottoposti ad intervento chirurgico senza aver registrato mortalità e che la sopravvivenza sarebbe possibile (?) anche a livelli di 1,4 g/dL.<sup>1</sup>

Mai come oggi le trasfusioni omologhe sono state sicure, ma, come in passato, anche oggi è impossibile prevedere quadri morbosi potenzialmente letali che si manifestano con maggiore velocità di quanto si possa identificare l'agente casuale e quindi potrebbero individuarsi nuove categorie di donatori potenzialmente a rischio.

I maggiori progressi si attendono da nuove acquisizioni tecnologiche a carico del RIO con camere più piccole per processare anche piccole quantità di sangue e filtri specifici, possibilità di recupero di tutti i componenti ematici e maggiore tempo di sopravvivenza delle emazie e infine dall'utilizzo di sostituti plasmatici in grado di trasportare l'ossigeno.

## Bibliografia

1. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34(5):396-401.

## **MAXIMUM SURGICAL BLOOD ORDERING SCHEDULE vs ALGORITMI DECISIONALI**

Mara Nicoletta Pizzi

Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale “Maggiore” di Milano

All'interno delle strutture sanitarie operano professionisti che godono di un'ampia autonomia decisionale con ripercussioni in termini di efficienza ed efficacia sull'intera struttura e sul servizio erogato. Il livello di autonomia dei professionisti riguarda soprattutto le scelte diagnostico-terapeutiche che condizionano risultati e bilanci aziendali.

Questo ci porta a una riflessione in relazione all'implementazione di un sistema per la gestione della qualità che implica che vengano stabilite regole che abbiano alla base un'eticità dei comportamenti e come obiettivo l'efficacia dei processi e la soddisfazione dell'utente. Purtroppo la pratica trasfusionale, soprattutto in chirurgia elettiva, è gravata ancora oggi da una variabilità solo in parte legata a motivi clinici, ma per lo più causata da abitudini e convinzioni personali, spesso prive di base scientifica, proprie del clinico.

“Un aspetto importante per l'attività clinica è definire regole che permettano di ridurre la variabilità dei processi e di supportare il ragionamento clinico, cuore di ogni processo diagnostico-terapeutico”.<sup>1</sup>

Lo studio *Sanguis* ha chiaramente documentato questo problema, evidenziando le notevoli differenze tra équipe chirurgiche nel trattamento trasfusionale in categorie di pazienti simili per tipo d'intervento chirurgico e patologia di base, la frequente inappropriatezza e l'eccessiva richiesta. Inappropriatezza e iperutilizzo non possono rispecchiare il modello di servizio sanitario definito *buon uso* che deve prendere in considerazione: vantaggi della trasfusione, indicazioni alla trasfusione, rischi della trasfusione a cui il paziente non deve essere esposto oltre il necessario.

Il sangue è una risorsa esauribile, deperibile, costosa; è un presidio terapeutico insostituibile per un gran numero di pazienti medici e chirurgici ma non è esente da rischi, non ammette sprechi. Numerose organizzazioni e Società scientifiche nazionali e internazionali hanno quindi sentito la necessità di una revisione critica della pratica trasfusionale che ha portato all'elaborazione di suggerimenti, raccomandazioni e linee guida per raggiungere una corretta pratica trasfusionale.

L'eccessiva richiesta preoperatoria di sangue viene di norma monitorata calcolando il numero di pazienti proposti (Pc) alla trasfusione rispetto ai pazienti trasfusi (Pt) e il numero di unità richieste (C) rispetto alle unità trasfuse (T). L'eccessiva richiesta, può essere contenuta adottando un protocollo che defisce la “richiesta preoperatoria massima per tipo di intervento *Maximum surgical blood order schedule (MSBOS)*”.<sup>2</sup>

L'MSBOS secondo Bruce A. Friedman è costruito retrospettivamente dalla revisione della pratica esistente per tipo di intervento e per équipe chirurgica: rappresenta il numero massimo di unità risultato in grado di coprire il fabbisogno trasfusionale nel 90% dei pazienti operati, quindi riflette la pratica trasfusionale in uso.

Prerequisiti per l'applicazione dell'MSBOS sono:

- una costante disponibilità di sangue;
- un'organizzazione che consenta l'espletamento di richieste urgenti o urgentissime con la stessa garanzia di sicurezza delle richieste programmate;
- la collaborazione fra Centro trasfusionale e reparti chirurgici.

L'MSBOS così definito presenta dei limiti:

- registra il numero delle trasfusioni effettuate senza entrare nel merito sulla correttezza delle indicazioni;
- non fornisce informazioni sulle necessità trasfusionali del singolo paziente per cui il numero di unità previsto non varia in funzione dell'ematocrito preoperatorio del paziente.

Un altro modo di applicare l'MSBOS, è quello proposto dal *British Committee for Standards in Haematology* che definisce la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard, calcolata con metodo diverso da quello di Friedman.

Anche questo MSBOS è stato costruito analizzando retrospettivamente, per tipo di intervento:

- numero unità richieste (C)
- numero unità trasfuse (T)
- % di unità trasfuse
- rapporto C/T
- numero medio di unità trasfuse (escludendo i casi di trasfusione massiva).

È stato considerato obiettivo realistico un rapporto C/T compreso fra 2 e 3 corrispondente a una percentuale di unità trasfuse rispetto alle richieste tra il 30 e il 50%. Nella costruzione dell'MSBOS è stato quindi previsto, per le procedure chirurgiche con percentuale di unità trasfuse > 30%, una richiesta pari al numero medio di unità trasfuse. L'MSBOS, fotografia della pratica esistente, resta comunque, pur con i risultati che ha permesso di ottenere, una tabella di riferimento che non consente al clinico di confrontarsi con linee guida e raccomandazioni, incidendo profondamente nelle sue scelte.

Il passo successivo è quindi l'uso di algoritmi decisionali. Un algoritmo è un insieme di passi seguendo i quali si cerca di arrivare alla soluzione di un problema complesso.

Prerequisiti per l'utilizzo di un algoritmo per la richiesta di sangue pre-operatoria, sono:

- poter correlare la probabilità di trasfusione con variabili note pre-intervento quali le perdite stimate per tipo di intervento, l'emoglobina basale del paziente, patologie concomitanti;
- definire il *trigger* e il target.

I limiti di applicabilità di un algoritmo sono rappresentati dalla tempestiva disponibilità dei parametri ematochimici che sono alla base della decisione a cui ci deve portare e problemi logistici (distanza tra Centro trasfusionale e Reparto/Ente).

Nel nostro ospedale per il calcolo del numero delle unità da trasfondere, abbiamo utilizzato 2 nomogrammi che consentono di stabilire il numero massimo di unità da trasfondere in chirurgia in un adulto medio per ottenere un ematocrito post-operatorio = 30% (Figura 1).

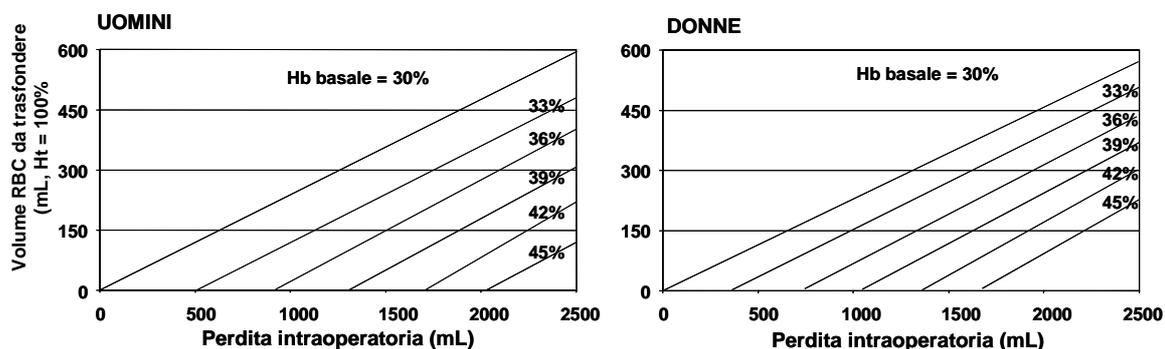


Figura 1. Nomogrammi per il calcolo delle unità da trasfondere

Ma un algoritmo è veramente in grado di cambiare il comportamento e soprattutto di portarci a un miglioramento delle cure? Se l'algoritmo decisionale riesce a supportare il ragionamento clinico, alla base di ogni processo diagnostico terapeutico, può migliorare le cure perché l'insieme di regole che lo costituiscono possono ridurre la variabilità del processo che stiamo applicando.

Ma il successo di un algoritmo non può essere legato alla semplice conoscenza dello stesso: occorre l'implementazione, ovvero trasferirlo da un supporto cartaceo nella pratica, attraverso un sistema che sia disponibile in tempo reale, *on-site* e che fornisca risultati in tempi brevi.

Le fasi di installazione di un algoritmo sono quelle del ciclo di Deming:

1. *Plan*: impostare l'algoritmo (di pertinenza del clinico esperto del processo che deve essere pianificato);
2. *Do*: installare l'algoritmo (riguarda esperti del sistema in cui deve essere installato l'algoritmo);
3. *Study*: valutare se l'algoritmo è ben implementato e sta producendo gli effetti desiderati;
4. *Act*: l'azione si basa sulle conclusioni della fase *Study*:
  - se l'algoritmo è stato scarsamente implementato, occorre trovare le cause e ridisegnare la fase *Do*;
  - se l'implementazione è buona ma non ho gli effetti attesi occorre ridisegnare l'algoritmo;
  - se implementazione e risultati sono buoni dobbiamo diffondere questa nuova e miglior via di prestare le cure.

In conclusione: la realizzazione di un MSBOS è un momento di revisione collegiale di una prestazione sanitaria, un utile strumento di organizzazione dell'attività che si è dimostrato efficace nel ridurre l'eccessiva richiesta preoperatoria di sangue ma può comportare una sovrastima dei fabbisogni trasfusionali in quanto non entra nel merito delle indicazioni alla trasfusione e quindi non risulta essere lo strumento idoneo per il monitoraggio e il miglioramento della appropriatezza della trasfusione. È quindi applicabile dopo aver contenuto l'ipertrasfusione che altrimenti può non venir corretta.

L'implementazione di algoritmi, come riportato da alcuni autori<sup>5,6</sup>, si è dimostrata efficace nel migliorare la pratica clinica anche in medicina trasfusionale. Per ottenere risultati soddisfacenti è indispensabile che gli algoritmi siano agili e con passi corredati da annotazioni appropriate e descrizioni dettagliate dei punti cardine della decisione. In questo modo diventano un potente motore di apprendimento e di educazione su ciò che è o non è efficace nella nostra pratica. Renderli attivi nella pratica è fondamentale, possibilmente con sistemi disponibili direttamente in sito, là dove la decisione deve essere presa e con risposte in tempo breve.

Nel nostro ospedale, l'implementazione di algoritmi da utilizzare in situ, cioè in reparto, per la richiesta pre-operatoria si è dimostrata difficoltosa, soprattutto per problemi logistico-organizzativi. È stato quindi implementato, presso il Centro trasfusionale, un sistema per la valutazione sistematica dell'appropriatezza della richiesta che sembra aver consentito il contenimento del numero dei pazienti chirurgici proposti alla trasfusione (Tabella 1).

**Tabella 1. Indicatori della richiesta operatoria in 6 interventi target\***

Pazienti operati		n. (tot. 214)	%
Non proposti:	- non trasfusi	164	76,6
	- trasfusi	42	19,6
Proposti:	- non trasfusi	1	0,5
	- trasfusi	7	3,3

\*(Pneumectomia completa, lobectomia polmonare parziale, lobectomia-bilobectomia polmonare, gastrectomia parziale, gastrectomia totale, adenomectomia prostatica trans-uretrale). Dati Ospedale Maggiore - anno 2000

Ogni programma di miglioramento della pratica trasfusionale non può comunque prescindere da una stretta collaborazione tra Comitato trasfusionale, Centro trasfusionale e clinici.

## Bibliografia

1. Baraghini G, Trevisani B, Roli L. *Le ISO 9000 in Sanità La Vision*. Milano: Franco Angeli Editore; 2002.
2. Friedman BA. An analysis of surgical blood use in United States hospitals with application to the maximum surgical blood order schedule. *Transfusion* 1979;19(3):268-78.
3. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for implementation of a maximum surgical blood order schedule. *Clin Lab Haemat* 1990;12:321-7.
4. Vibhute M, *et al*. Blood utilisation in elective general surgery cases: requirements, ordering and transfusion practices. *J Postgrad Med* 2000;46:13-7.
5. Despotis GJ, *et al*. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 1994;34:290-6.
6. Coffin C, *et al*. Algorithms for evaluating the appropriateness of blood transfusion. *Transfusion* 1989;29:298-303.

# TRASPORTATORI DI OSSIGENO COME SOSTITUTI DEI GLOBULI ROSSI

Mauro Valbonesi

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera "San Martino", Genova

## Introduzione

I sostituti eritrocitari sono stati oggetto di molto interesse negli ultimi venti anni. Essi infatti sembrerebbero poter offrire importanti vantaggi, quali l'illimitata disponibilità e l'assenza di trasmissione di malattie infettive; inoltre non richiederebbero test di compatibilità e potrebbero essere usati per pazienti che, per motivazioni culturali e religiose, rifiutino la trasfusione del sangue. I trasportatori di ossigeno possono essere di origine naturale o artificiale. I primi derivano da emoglobina (Hb) di origine umana o animale o ricombinante, chimicamente o geneticamente modificata per ridurre la  $P_{50}$  e l'escrezione renale e per aumentarne la vita media intravascolare. Quelli di origine artificiale sono i perfluorocarboni (pFC), che hanno un'alta solubilità per l'ossigeno ( $O_2$ ) e per altri gas: sono idrocarburi aromatici alogenati nei quali tutti gli atomi di idrogeno sono stati sostituiti dal fluoro, sono biologicamente inerti e virtualmente insolubili nei mezzi acquosi. Tra i trasportatori di ossigeno si riconoscono fondamentalmente tre tipi di composti: soluzioni di emoglobina, emoglobina capsulata ed emulsioni di perfluorocarboni.

## Soluzioni di emoglobina

L'idea di usare soluzioni di emoglobina come liquido perfusionale e trasfusionale risale al 1937, quando Amberson *et al.*<sup>1</sup> ne proposero l'uso per la sua capacità oncotica, simile a quella dell'albumina, associata all'abilità di trasportare  $O_2$ . I primi tentativi fallirono per la formazione di coaguli intravascolari, e solo alla fine degli anni 60 fu dimostrato che la tossicità degli emolisi era dovuta alla presenza di residui stromali e non ad un effetto tossico dell'emoglobina di per sé.<sup>2</sup> Da allora numerosi studi sulle proprietà trasfusionali delle soluzioni di emoglobina hanno evidenziato due problemi fondamentali:

- il breve tempo di ritenzione in circolo
- la sua alta affinità per l' $O_2$  che ne impedisce il rilascio a livello tissutale.

Le soluzioni di emoglobina libera possono essere di origine umana, animale o biotecnologica. Qualora venga prodotta utilizzando sangue umano giunto a scadenza, l'Hb deve essere sottoposta a inattivazione virale per eliminare il rischio di trasmissione di malattie infettive. Lo stesso accade se si usa emoglobina umana ricombinante che, essendo prodotta da microrganismi come l'*Escherichia Coli*, deve anche essere sottoposta a purificazione, ovvero dell'eliminazione dei contaminanti batterici. Infine se si usa emoglobina di origine animale si deve affrontare anche il problema immunologico.

Per diminuirne l'affinità per l' $O_2$  e per prevenirne la rapida dissociazione dei tetrameri nativi  $\alpha_2\beta_2$  in dimeri  $\alpha\beta$  la molecola di emoglobina umana deve essere modificata<sup>3,4</sup>. La sua capacità di veicolare  $O_2$  è quasi la stessa dell'Hb intraeritrocitaria: 1,34 mL  $O_2$  /g Hb, ma la sua capacità

di cederlo ai tessuti è molto bassa. Il valore della  $P_{50}$  delle soluzioni di emoglobina è di 12-14 torr, molto più basso di quello dell'Hb intraeritrocitaria, che è di circa 26 torr. Ciò è dovuto alla perdita del 2,3 DPG, per cui la curva di dissociazione dell' $O_2$  risulta spostata verso sinistra, il che sta a significare che l'affinità dell'Hb per l' $O_2$  è maggiore. La  $P_{50}$  viene normalizzata legando covalentemente alla molecola emoglobinica il piridossal-5'-fosfato, un fosfato organico, analogo del 2,3 DPG, che riporta l'affinità dell'Hb per l' $O_2$  a quella degli eritrociti (26-28 torr). In alternativa le soluzioni di emoglobina vengono fatte reagire con mono o bis (3,5 dibromo-salicil) fumarato, che introduce un *cross-link* tra le catene beta, specificatamente nelle due lisine beta 82. Ciò porta ad una stabilizzazione del tetramero dell'Hb e mima l'effetto del 2,3 DPG, tale da ottenere una soluzione di emoglobina con affinità per l' $O_2$  simile al sangue. È possibile effettuare un *cross-link* anche con il 2-nor-2formil-piridossal-5'-fosfato (NFPLP).

Le soluzioni di emoglobina assicurano il trasporto di  $O_2$ , ma hanno lo svantaggio di avere un'emivita *in vivo* molto breve, di circa 3-5 ore. Per rallentarne la scomparsa dal circolo, l'emoglobina *stroma-free* piridossilata viene combinata con molecole più grandi. Inizialmente vennero usati i destrani, oggi si usa la glutaraldeide o PEG. Questa reazione di polimerizzazione fa sì che i composti ottenuti passino da un pm di 68.000 ad un pm di 620.000, con un 60% delle molecole polimerizzate che viene a cadere in un *range* fra 135.000 e 260.000. La polimerizzazione delle soluzioni di emoglobina ha due esiti positivi:

- prolungare l'emivita intravascolare a 25 ore;
- proteggere il piridossal-5-fosfato dalla dissociazione.

Le soluzioni di emoglobina vengono poi purificate per cromatografia a vari gradienti su resina a scambio ionico, sterilizzate e liofilizzate o tenute allo stato liquido a +4°C.

Gli effetti collaterali delle soluzioni di emoglobina sono la vasocostrizione, conseguente al consumo di NO, potente vasodilatatore, l'accumulo dei prodotti emici liberi, tossici per le cellule epiteliali renali, le possibili infezioni batteriche, dovute ad accumulo di eme e Fe liberi che fungono da substrato per la crescita batterica, e la formazione di radicali liberi.

## Globuli rossi artificiali (Hb incapsulata in liposomi)

Il prototipo di globulo rosso artificiale è composto di Hb purificata e 2,3 DPG incapsulati in un involucro che si è sviluppato da materiali sintetici non lipidici, da miscugli di lipidi di lecitina di uovo fino ad una combinazione basata su distearoilfosfatidilcolina. L'incorporazione più recente del colesterolo ai lipidi ha determinato una membrana più stabile con carica negativa in superficie, simulando così la superficie delle cellule viventi con le sue sialoglicoproteine. I *neociti* così ottenuti generalmente non sono sferici e solo una minoranza possiede l'Hb in una camera unica: la maggioranza mostra camere multiple con differenti quantitativi di Hb. Il volume medio è di 0,7-0,8  $\mu m^3$ . Progressivamente tutta l'Hb incapsulata viene ossidata a meta-Hb e il contenuto di meta-Hb dei *neociti* circolanti aumenta dopo la trasfusione<sup>5,6</sup>.

## Perfluorocarboni (pFC)

I perfluorocarboni (pFC) sono idrocarburi alogenati nei quali tutti gli atomi di idrogeno sono stati rimpiazzati da atomi di fluoro. I PFC sono tra i composti molecolari più inerti: l'inerzia è dovuta alla grande stabilità di legame tra atomo di carbonio e atomo di fluoro. Hanno un'alta solubilità per  $O_2$ ,  $CO_2$  ed altri gas ed hanno una bassa viscosità<sup>7,8</sup>.

I pFC trasportano l'ossigeno interamente come gas disciolto allo stato fisico, mentre l'Hb lo lega chimicamente. Il meccanismo di trasporto dell'ossigeno da parte dei PFC è completamente diverso rispetto a quello dell'Hb. Infatti l'O<sub>2</sub> trasportato dai pFC è direttamente proporzionale alla tensione di O<sub>2</sub> cui il PFC è esposto, e ciò si traduce in una curva di dissociazione dell'O<sub>2</sub> di tipo lineare rispetto alle tensioni di O<sub>2</sub> ambientali. L'emoglobina invece, per una saturazione progressiva del sito di legame, ha una curva di dissociazione che, dopo una rapida ascesa, presenta un *plateau* (iperbole rettangolare). In condizioni fisiologiche, il contenuto di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso è di circa 20 vol.%; esso scende a circa il 15% nel sangue venoso per cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti. A tale variazione della concentrazione ematica di O<sub>2</sub> corrisponde un gradiente di PO<sub>2</sub> nell'aria alveolare di circa 110 torr. Poiché il valore di PO<sub>2</sub> minimo richiesto dai tessuti in condizioni normali è di circa 40 torr, la capacità di trasporto di O<sub>2</sub> del sangue è superiore, in condizioni fisiologiche, al fabbisogno minimo tissutale. Quando la stessa variazione di PO<sub>2</sub> è applicata ai pFC, essi cedono solo l'1% di O<sub>2</sub> in volume. Per realizzare la stessa capacità di trasporto e cessione dell'Hb, i pFC devono quindi operare con un gradiente di PO<sub>2</sub> di circa 500 torr. Bisogna perciò saturare i PFC con una miscela di gas in cui la percentuale di O<sub>2</sub> sia costantemente prossima all'unità (PO<sub>2</sub> circa 670 torr) poiché, essendo l'O<sub>2</sub> veicolato dai pFC in forma disciolta, la sua concentrazione nel mezzo fluido è direttamente proporzionale, per la legge di Henry, a quella dell'O<sub>2</sub> presente nell'atmosfera alveolare polmonare durante la fase di inspirazione<sup>7</sup>. In altri termini, per poter svolgere le normali funzioni di ossigenazione dei tessuti, i pFC devono operare non solo in atmosfere contenenti dal 75 al 100% di O<sub>2</sub>, ma devono essere presenti in quantità tali da poter assicurare volumi globali di O<sub>2</sub>, nell'unità di tempo, sufficienti per le esigenze metaboliche della massa corporea in cui circolano.

Essi entrano per la prima volta nella chimica e nella chimica-clinica sperimentale negli anni '60, quando si incominciò a parlare dello sviluppo di sistemi di dialisi extracorporei pediatrici con utilizzo di fluidi che avessero capacità di trasportare O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub><sup>9</sup>. La pietra miliare dei pFC è un brillante esperimento del 1966 di Clark e Gollan<sup>10</sup>, nel quale topolini immersi completamente in FX80 (perfluoro-butiltetraidrofurano), saturato di O<sub>2</sub> per gorgogliamento, continuavano a vivere respirando direttamente attraverso il fluorocarburo che, portato negli alveoli polmonari dai movimenti respiratori, realizzava a questo livello uno scambio di O<sub>2</sub> e di CO<sub>2</sub> sufficiente per mantenere in vita gli animali.

I pFC non sono solubili in acqua e devono quindi essere emulsionati per diventare biocompatibili. Le emulsioni usate per la trasfusione contengono elettroliti e surfactanti (Plutonio 68, fosfolipidi, composti perfluoro-alchilati, trisidroximetilaminometano, ecc). Le prime generazioni di emulsionati furono sviluppate in Giappone (Fluosol-DA), in Unione Sovietica (Ftorosan) e in Cina (emulsione n° 2): le emulsioni erano instabili, composte da perfluorodecalina (T1/2: 4 ore) e perfluorotripopolilamina (T1/2: 65 giorni). Il Fluosol-DA fu prodotto dalla Green Cross Co. (Osaka, Japan) e fu la prima emulsione di PFC utilizzata nell'uomo. Il Fluosol-DA è un composto unico, standardizzato e controllabile. Questa emulsione è costituita da una coppia di molecole di PFC che partecipano in differente concentrazione volumetrica, 70% di perfluorodecalina (FDC) e 30% di perfluorotripopolilamina (FTPA), con una concentrazione finale di pFC del 20% in peso, ed ha la capacità di trasportare solo il 5-6% del quantitativo di O<sub>2</sub>. Queste molecole erano in grado di assicurare nel complesso stabilità all'emulsione, a patto che venisse conservata allo stato di congelamento e scongelata subito prima della sua somministrazione. La sua permanenza in circolo era limitata a sole 20 ore. L'ossiferolo (Fluosol-43/Fc43) fu prodotto con lo stesso intento, però la sua utilizzazione nell'uomo non fu mai permessa a causa della sua eccessiva ritenzione nell'organismo. Al Fluosol-DA furono in seguito aggiunti agenti surfactanti come il Pluronic F68 e i fosfolipidi del rosso d'uovo, che riducono la tensione interfacciale tra i due liquidi non miscibili, permettendo cioè la formazione una strato monomolecolare all'interfaccia tra il fluorocarburo e l'acqua. La

lecitina forma cariche negative intorno alle particelle di pFC, migliorandone la stabilità. Il Pluronic F68, inoltre, fa disperdere l'emulsione di pFC in particelle di 0,1-0,2  $\mu$ , azione importante perché i pFC formati da particelle più grandi danno luogo ad emulsioni meno stabili e di più rapida escrezione che tendono ad accumularsi nel fegato e nella milza. Come fluidi oncotici furono usati l'idrossietilamido e la glicerina. Il Fluosol-DA raggiunse quindi un compromesso accettabile tra stabilità dell'emulsione e rapidità di *clearance*<sup>11</sup>.

Iniziali studi in Giappone negli anni '70 indicarono che 186 pazienti a cui si somministrò il Fluosol-DA non avevano avuto nessuna complicazione<sup>12</sup>, per cui nel 1983 fu data licenza dalla *Food and Drugs Administration* (FDA, USA). Tuttavia nel 1985 il più grosso trial internazionale su 700 pazienti trattati dette esito negativo: si notò un accumulo del PFC nel sistema reticolo-endoteliale, con complicanze varie che non si erano verificate negli studi clinici giapponesi. La FDA limitò quindi la licenza al solo uso nell'angioplastica coronarica transluminale percutanea, in quanto Young *et al.*<sup>13</sup> dimostrarono che, in pazienti sottoposti a tale intervento e ossigenati con Fluosol, risultava meglio preservata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Infatti, l'attivazione del complemento e l'inibizione della funzione dei PMN determinati dal surfactante, cui si devono le reazioni secondarie all'uso delle emulsioni di pFC, proteggevano invece il miocardio dalle lesioni da ripercussione.

Tutti gli studi sperimentali e chimici di modificazione della I generazione di pFC sono stati utili a produrne una II generazione con differenti caratteristiche. Dopo lo sviluppo del F-DA, furono studiate varie molecole lineari derivate da oligomeri di tetrafluoroetilene. Il perfluoro-octil-bromide (PFOB) risultò essere il più promettente, poiché si emulsionava facilmente con la lecitina; aveva un breve periodo di escrezione (T1/2: 4 giorni), una capacità di disciogliere l'O<sub>2</sub> soddisfacente, (25 vol%) a differenza del 5,7 vol% del Fluosol-DA e poteva essere conservato a temperatura ambiente. Questo sostituto eritrocitario è stato commercializzato con il nome di Oxigent (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, California). Oxigent è considerato un buon candidato per l'utilizzazione nell'uomo<sup>14</sup>.

Anche i PFC possono avere degli effetti collaterali: volontari sui quali sono stati effettuati esperimenti presentavano infatti sintomi simil-influenzali, con mialgie e modesto rialzo febbrile, e una diminuzione del 15% della conta piastrinica nei 3 giorni successivi alla somministrazione di PFC (8-15). I test di coagulazione, incluso il tempo di sanguinamento, risultavano normali<sup>15</sup>. Con modificazioni nell'emulsione dei PFC questi effetti collaterali furono ridotti e oggi non rappresentano più un problema clinico rilevante.

I vantaggi degli pFC sono:

- Trasporto e rilascio O<sub>2</sub>
- Modesti effetti collaterali
- Nessuna tossicità su organi riconosciuti
- Accettabilità da parte dei Testimoni di Geova
- Nessun rischio infettivo
- Eliminazione attraverso i polmoni
- Inibizione dei PMN
- Basso costo
- Scorte illimitate

Gli svantaggi degli pFC sono:

- Attivazione di C
- Piastrinopenia
- Febbre

## Differenze tra le soluzioni di emoglobina e le emulsioni di perfluorocarboni

Fare un paragone tra le soluzioni di emoglobina modificata e le emulsioni di PFC è molto difficile, in quanto non esistono studi comparativi tra le diverse soluzioni di emoglobina e tra le soluzioni di emoglobina e le emulsioni di PFC. Nonostante la mancanza di tali studi comparativi, è comunque possibile prendere in considerazione alcuni aspetti che le contraddistinguono.

La modalità di trasporto dell'O<sub>2</sub> effettuato dalle soluzioni di emoglobina è completamente diversa da quella effettuata dalle emulsioni di perfluorocarboni. Le soluzioni modificate di emoglobina presentano infatti una curva di dissociazione dell'O<sub>2</sub> sigmoidale simile a quella dell'emoglobina umana, mentre i perfluorocarboni presentano una relazione lineare tra pressione parziale di O<sub>2</sub> e contenuto di O<sub>2</sub>. Le soluzioni di emoglobina modificate hanno inoltre una capacità di trasporto e di rilascio molto simile al sangue. Ciò significa che grandi quantità di O<sub>2</sub> vengono trasportate anche a una pressione parziale arteriosa di O<sub>2</sub> relativamente bassa. Invece sono necessarie relativamente alte pressioni parziali arteriose di O<sub>2</sub> per ottimizzare la capacità di trasporto di O<sub>2</sub> delle emulsioni di PFC.

Le soluzioni di emoglobina sono isoncotiche o iperoncotiche, possono essere quindi utilizzate anche come *plasma-expander*. L'infusione di tali soluzioni non solo fornisce O<sub>2</sub> ma può anche correggere l'ipovolemia. Al contrario, il volume delle emulsioni di pFC infuso alle dosi correnti è relativamente basso, quindi l'ipovolemia deve essere corretta mediante l'infusione di *plasma-expander*, aumentando così il rischio di reazioni avverse.

Infine, mentre sembra facile valutare l'efficacia del trasporto di O<sub>2</sub> delle soluzioni di emoglobina in quanto semplici test di laboratorio misurano l'emoglobina totale, cioè la somma tra emoglobina endogena (contenuta nei globuli rossi) ed emoglobina esogena (presente nel plasma), risulta più difficile valutare la concentrazione di pFC poiché non esiste un test che misuri il fluorocrito.

## Conclusioni

Lo sviluppo dei sostituti eritrocitari ha conosciuto un rapido progresso in questi ultimi anni. L'uso clinico di questi prodotti determinerà ovviamente una riduzione del fabbisogno di sangue umano, anche se, in caso di prevalenza sul mercato delle soluzioni emoglobiniche, le strutture trasfusionali dovranno reperire *nuove fonti di materia prima*. Altrettanto entusiasmante della disponibilità di un presidio alternativo al sangue è stato l'incremento di conoscenze sulla fisiologia del trasporto dell'O<sub>2</sub> e sull'anemia prodotto dalla ricerca di base e dagli studi clinici con i sostituti eritrocitari. Sarà compito degli specialisti in Medicina trasfusionale rimanere ben aggiornati sull'argomento: le conoscenze sui trasportatori di ossigeno sono ancor oggi abbastanza limitate e non è quindi ancora possibile preferire l'uno o l'altro. Appare chiaro fin da ora che essi comunque non saranno usati semplicemente come alternative alla convenzionale trasfusione di sangue, ma costituiranno delle opzioni terapeutiche in situazioni (ad es. ischemia) dove attualmente non vengono usati i concentrati eritrocitari. I clinici a loro volta dovranno imparare a conoscere e ad usare questi nuovi farmaci esattamente come hanno fatto con la terapia trasfusionale mirata con emocomponenti: i sostituti eritrocitari tutto sommato sono solo dei nuovi presidi, non dei farmaci miracolosi!

## Bibliografia

1. Amberson WR. Blood substitutes. *Biol Rev* 1937;12:48.
2. Bucci E, Fronticelli C, Orth C, *et al.* Stato attuale della ricerca sulle soluzioni di emoglobina come trasportatore di O<sub>2</sub> in liquidi perfusionali. *Bollettino del CNTS* 1987;4:1.
3. Stowell CP, Levin J, Spiess BD, Winslow RM. Progress in the development of RBC substitutes. *Transfusion* 2001;41:287-99.
4. Winslow RM. Blood substitutes. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2000;40:131-42.
5. Rabinovic R, Phillips WT, Feuerstein GZ, Rudolph AS. Encapsulation of hemoglobin in liposomes. In: Rudolph AS, Rabinovic R, Feuerstein GZ (Ed.). *Red blood cell substitutes. Basic principles and clinical applications*. New York. Marcel Dekker; 1998. p. 263-86.
6. Phillips WT, Klipper RW, Awasthi VD, *et al.* Polyethylene glycol-modified liposome-encapsulated hemoglobin: a long circulating red cell substitute. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:665-70.
7. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesthesia & Analgesia* 1994;78:1000-21.
8. Riess JG. Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery. *Biomater Artif Cells Immobil Biotechnol* 1992;20:183-202.
9. Motta G. Il ruolo dei PFC nella ricerca di un sangue artificiale. Revisione critica di un'esperienza internazionale. In: de Stasio G, de Venuto F, Lancieri M (Ed.). *Intern Symp on Artif Blood Substitutes*, Conversano (Bari) Italia 1987. p. 99-125.
10. Clark LC Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Sci* 1996;152:155.
11. De Stasio G. Alternative all'emotrasfusione convenzionale. In: de Stasio G, de Venuto F, Lancieri M (Eds.). *Intern Symp on Artificial Blood Substitutes*, Conversano (Bari), Italia, 1987.
12. Kahn RA, Allen RW, Baldassare J. Alternative Sources and substitutes for therapeutic blood components. *Blood* 1985;66:1.
13. Young LH, Jaffe CC, Revkin JH, *et al.* Metabolic and functional effects of perfluorocarbon distal perfusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;65:986-90.
14. Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK, *et al.* A pilot study of the efficacy of an oxygen carrying emulsion, Oxigent<sup>TM</sup>, in patients undergoing surgical blood loss. *American Society of Anesthesiologists*. San Francisco, CA. October 15-19, 1994.
15. Keiper PE, Faithfull NS, Roth DJ, *et al.* Supporting tissue oxygenation during acute surgical bleeding using a perfluorochemical-based oxygen carrier. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:603-9.

## DIBATTITO

Domanda Langer: Uno dei più importanti lavori sui livelli di emoglobina in terapia intensiva, caduto un pò nel silenzio, è quello citato dal Dr. Borghi. Questo è il primo e unico lavoro che confronta una strategia di estremo risparmio con l'obiettivo di 7 g/dL piuttosto che 10 g/dL, dimostrando che i pazienti meno trasfusi hanno un decorso migliore. L'ipotesi di questo studio - che ritengo dovrà essere replicato - è che la trasfusione di concentrati eritrocitari non è utile in quanto le unità sono contaminate dai globuli bianchi, che determinano un effetto immunodepressivo, ed i pazienti sono maggiormente soggetti ad infezioni.

Risponde Cavallaro: Come chirurgo posso aggiungere un'osservazione minima: nell'intervenire chirurgicamente su un paziente neoplastico sono necessarie diverse unità di sangue, purtroppo non è possibile imputare eventuali effetti negativi esclusivamente alla trasfusione, ma occorre tenere conto di tutto quello che comporta un simile atto operatorio.

Risponde Valbonesi: Rispondo in merito all'effetto dei globuli bianchi residui, limitatamente alla cardiocirurgia: Van Der Vaterik ha dimostrato che esiste un danno da ripercussione notevolmente maggiore se non viene attuata la leucodeplezione, da applicare anche per il sangue autologo che attraversa la macchina cuore-polmone, in quanto è stata dimostrata una maggiore morbilità e mortalità.

Domanda di un partecipante: Mi rivolgo al Dr. Borghi. A proposito di due temi importanti che sono stati accennati. Il primo riguarda l'impiego dell'aprotinina per la riduzione del rischio emorragico, che credevo non utilizzata in Italia. Il secondo riguarda i criteri adottati per la valutazione del rischio tromboembolico nel paziente particolare.

Risponde Borghi: L'aPTT ed il PT non sono parametri che possono essere inficiati da una terapia con eparina a basso peso molecolare, però possono essere influenzati in maniera importante da sanguinamenti cospicui. Il quesito, allora, è questo: somministrare del plasma omologo al paziente allo scopo di normalizzare la sua funzionalità coagulativa ma, successivamente, dover instaurare una terapia anticoagulante profilattica nei riguardi dell'insorgenza di un'eventuale trombosi venosa profonda, in assenza - ovviamente - di emorragia in atto? Oppure astenersi dal trasfondere plasma, mantenendo una situazione di livellamento in basso che, pur documentata laboratoristicamente, non è tuttavia fonte di rischio per il paziente in assenza di sanguinamento in atto? Quest'ultimo è, dal mio punto di vista, sicuramente preferibile poiché rende possibile approfittare in maniera molto efficace della situazione clinica: si ottiene un risparmio sia di plasma che di farmaci anticoagulanti, sebbene sia necessario monitorare attentamente questi pazienti. Quest'osservazione deriva da uno studio compiuto da noi, di alcuni anni fa, su oltre 3.000 pazienti in cui è stato documentato che un aumento dell'aPTT nel gruppo trattato con eparina calcica si correlava perfettamente al ricorso a trasfusioni. In altri termini, un sanguinamento post-operatorio tardivo determinava un abbassamento dei livelli di emoglobina con conseguente necessità di trasfusioni, tali eventi non si manifestavano nel gruppo di pazienti non trattato con eparina calcica. Per quanto riguarda l'aprotinina, attualmente non viene impiegata a causa dei dubbi correlati con la possibilità di trasmettere con questo tramite il prione dell'encefalopatia bovina spongiforme.



**Prima giornata: 3<sup>a</sup> sessione**  
**Linee guida all'uso delle piastrine**

*Moderatore: Franco Mandelli*

*Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*



# CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA PER LA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Paolo Rebulla

Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale “Maggiore”, Milano

## Introduzione

La trasfusione di piastrine, un importante elemento della terapia di supporto in oncematologia e in chirurgia, si è sviluppata a partire dagli anni '60, con la produzione commerciale delle sacche di plastica utilizzate ancora oggi per la preparazione degli emocomponenti. Prima di tale periodo, il prelievo del sangue a scopo trasfusionale avveniva utilizzando bottiglie di vetro e ciò limitava la possibilità di preparare gli emocomponenti preservandone la sterilità.

La trasfusione di piastrine trova indicazione quando il conteggio piastrinico del paziente scende al di sotto del minimo livello considerato di sicurezza (definito nella letteratura anglosassone con il termine *trigger* o *threshold* trasfusionale) o in presenza di difetti funzionali delle piastrine. Nei pazienti adulti, in un evento trasfusionale vengono somministrati mediamente da 50 a 70 miliardi di piastrine ogni 10 kg di peso corporeo del ricevente. Con tale dose, nel paziente medico in condizioni stabili ci si può attendere un aumento del conteggio piastrinico di circa 20-30 miliardi/L (20.000-30.000/microlitro).

Verso la fine degli anni '80, dopo una serie di studi che hanno consentito di ottimizzare la preparazione del concentrato piastrinico, i *National Institutes of Health* (NIH) promossero una *consensus conference* che portò alla formulazione delle prime linee guida per la trasfusione di piastrine.<sup>1</sup> Successivamente, alle linee guida dell'NIH fecero seguito numerosi autorevoli documenti inerenti la trasfusione di piastrine<sup>2-14</sup> (Tabella 1).

**Tabella 1. Linee guida e altri autorevoli documenti inerenti la trasfusione di piastrine.**

Anno	Ente/autore	Titolo
1987	NIH	Consensus conference. Platelet transfusion therapy.
1989	Sacher	Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn.
1992	BCSH	Guidelines for platelet transfusion
1993	RCPE	Consensus conference. Leucocyte depletion of blood and blood components.
1994	CAP	Practice parameters for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and platelets.
1995	Blanchette	Platelet transfusion therapy in newborn infants.
1996	ASA	Practice guidelines for blood component therapy.
1996	BCSH	Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host-disease.
1998	BCSH	Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components.
2001	ASCO	Platelet transfusion for patients with cancer
2002	GMA	Guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives.
2003	BCSH	Guidelines for the use of platelet transfusions
2003	Council of Europe	Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. R 95 (15), 9 <sup>th</sup> ed.

Le più recenti linee guida che riguardano specificamente la trasfusione di piastrine sono state pubblicate nel 2001 dall'*American society of clinical oncology* (ASCO)<sup>11</sup> e nel 2003 dal *British Committee for standards in haematology* (BCSH)<sup>13</sup>.

Scopo di questa relazione è discutere il contenuto delle principali linee guida per la trasfusione di piastrine pubblicate nella letteratura, onde farne emergere le principali convergenze e divergenze. Per facilitare la revisione critica delle diverse linee guida, nel prossimo paragrafo si riassumono alcuni aspetti di base inerenti la preparazione dei concentrati di piastrine.

## Preparazione dei concentrati piastrinici

Le piastrine utilizzate a scopo trasfusionale vengono separate dal sangue mediante semplici procedure di centrifugazione, che ne determinano un aumento della concentrazione di circa 5-10 volte rispetto ai valori del sangue intero, a seconda della metodica impiegata. Il medium di sospensione e conservazione delle piastrine è costituito dal plasma del donatore, che può essere sostituito per circa 2/3 da una soluzione cristalloide commerciale specificamente messa a punto per migliorare la conservazione delle piastrine. Il processo di preparazione può essere eseguito utilizzando donazioni di 450 mL di sangue raccolto in sistemi di sacche di plastica integralmente collegate fra di loro, o impiegando separatori cellulari (metodiche di aferesi). Da una donazione di 450 mL di sangue intero si ottengono mediamente 60-70 miliardi di piastrine. Ciò rende necessario utilizzare per i pazienti adulti le piastrine separate da 6-7 donazioni, onde ottenere la dose desiderata. Con le tecniche di aferesi – più efficienti ma generalmente anche più costose – è possibile ottenere una o due dosi trasfusionali da un singolo donatore anche nel paziente adulto, riducendo così il numero dei donatori cui viene esposto il ricevente.

La temperatura di 2-6°C – utilizzata con successo per prevenire lo sviluppo di colture batteriche durante la conservazione dei concentrati di globuli rossi – causa una significativa attivazione delle piastrine, cui consegue una drastica diminuzione della loro sopravvivenza in circolo dopo trasfusione. Per tale ragione, la conservazione dei concentrati piastrinici avviene a 20-24 °C. L'elevata temperatura di conservazione rende necessario limitare la stessa a non più di 5 giorni, onde prevenire lo sviluppo di colture batteriche nei concentrati. Il contenitore dei concentrati di piastrine deve consentire una elevata permeabilità ai gas, dato che le piastrine, diversamente dai globuli rossi, utilizzano un metabolismo prevalentemente aerobio.

Il controllo di qualità dei concentrati piastrinici si basa sul conteggio delle piastrine presenti nel concentrato e sulla verifica del pH del medium di sospensione delle piastrine, dato che valori inferiori a 6,4 determinano una trasformazione da disco a sfera delle piastrine, compromettendone significativamente la funzione. La diminuzione del pH può essere causata da un insufficiente apporto di ossigeno alle piastrine, con conseguente depressione del metabolismo aerobio e relativa attivazione del metabolismo anaerobio, a sua volta responsabile della produzione di acido lattico al termine del ciclo di Embden-Meyerhof.

La perdita della morfologia piastrinica discoide – importante parametro di qualità del concentrato – è facilmente apprezzabile anche ad occhio nudo, osservando il concentrato piastrinico dopo delicato rimescolamento, contro una forte sorgente luminosa (la luce del sole o una lampada accesa). In tali condizioni, infatti, durante una delicata risospensione, le piastrine discoidi, quindi di buona qualità, presentano alternativamente ai raggi di luce incidenti le due facce del disco, determinando una diffrazione della luce molto simile a quella che si può osservare sui campi da sci in un giorno di sole, quando viene prodotta la neve artificiale. È utile ricordare anche ai clinici questo semplice test – denominato test di *swirling* dal termine inglese che definisce il fenomeno ottico ad esso relativo – perché consente ad ogni utilizzatore poco

prima della trasfusione di controllare in reparto la qualità delle piastrine trasfuse. Per consentire ad un osservatore inesperto di imparare a riconoscere la presenza di *swirling*, può essere utile eseguire un confronto fra un concentrato preparato da meno di 24 ore, nel quale lo *swirling* è ottimale, e un concentrato piastrinico scaduto, dopo conservazione dello stesso a 4°C per alcune ore. In tali condizioni infatti, le piastrine assumono la forma sferica e lo *swirling* non si manifesta.

## Contenuti delle linee guida

Un iniziale confronto inerente le diverse linee guida della letteratura può essere eseguito analizzando le aree tematiche in esse trattate. I principali aspetti considerati nelle linee guida sulla trasfusione di piastrine sono:

- tecniche di preparazione dei concentrati piastrinici
- leucoriduzione
- irraggiamento
- problematiche del paziente adulto e del paziente neonato
- trattamento del paziente ematologico e del paziente chirurgico
- *trigger* trasfusionale
- refrattarietà

A tale riguardo va osservato che le aree trattate sono spesso assai simili, non dimenticando però di sottolineare che la particolare prospettiva degli estensori – ematologi o trasfusionisti, anestesisti o chirurghi, neonatologi, pediatri o medici dell’adulto – può comportare differenze rispetto ad alcuni contenuti.

Va ricordato inoltre che il termine *linea guida* viene diversamente inteso da molti autori e da molti utilizzatori. Alcuni documenti infatti – che rappresentano piuttosto la tradizionale revisione della letteratura che non la linea guida formalmente intesa – sono stati redatti senza fare riferimento a specifiche metodologie, mentre in altri sono state utilizzate modalità formalmente codificate, che includono la revisione sistematica della letteratura da parte di un gruppo di esperti, alcune regole che definiscono le modalità di dibattito per la formulazione del consenso fra esperti di diverso livello carismatico (condizione spesso presente in occasione di un dibattito scientifico) e la gradazione dell’evidenza che sta alla base delle raccomandazioni espresse nelle linee guida. Queste modalità richiedono spesso alcuni mesi di lavoro e l’impiego di adeguate risorse economiche.

Un’estesa discussione dell’importanza di questi aspetti trascende gli scopi di questa relazione. Ciononostante, è opportuno che il lettore ne sia a conoscenza, per poter personalmente formulare un giudizio sulla qualità delle linee guida disponibili. Generalmente, le linee guida di buona qualità dedicano una parte del documento finale alla descrizione della metodologia utilizzata.

## Analisi di alcune linee guida

I documenti elencati nella Tabella 1 coprono un arco temporale di 17 anni. Durante tale periodo sono intervenuti alcuni cambiamenti nella tecnologia di produzione e nell’utilizzo del concentrato piastrinico. Infatti, in Europa si è consolidata la metodica di preparazione di piastrine da *buffy-coat* ed è stato progressivamente abbandonato il metodo da plasma ricco di piastrine tuttora di uso prevalente negli USA. Altri cambiamenti riguardano il notevole

miglioramento delle procedure di aferesi, che consentono oggi di preparare concentrati deprivati di leucociti senza impiegare i costosi filtri utilizzati per la leucoriduzione dei concentrati non da aferesi, l'uso generalizzato della leucoriduzione in molti Paesi (benché l'elevato rapporto costo/efficacia di tale generalizzazione sia ancora oggetto di intenso dibattito), il consenso sull'opportunità di ridurre il *trigger* trasfusionale per la trasfusione profilattica da 20.000 a 10.000 piastrine/microlitro.

È pertanto importante che il lettore, nel valutare il contenuto delle diverse linee guida, tenga conto dell'anno di pubblicazione e dei mutamenti tecnologici e procedurali intervenuti negli anni successivi. Gran parte degli aspetti tecnologici inerenti la preparazione degli emocomponenti e il controllo di qualità ad essi relativo sono descritti nella guida alla preparazione degli emocomponenti edita dal Consiglio d'Europa.<sup>14</sup>

Di seguito sono riassunti i principali aspetti trattati in alcune recenti linee guida sulla trasfusione di piastrine pubblicate negli USA, in Germania e nel Regno Unito:

- *Principali elementi delle linee guida pubblicate nel 1992 e modificate nel 1999 dal British Committee for Standards in Hematology (BCSH):*
  - Metodologia: opinione di esperti
  - *Trigger* per trasfusioni terapeutiche: <10.000-20.000/ $\mu$ L
  - *Trigger* per trasfusioni profilattiche: <10.000/ $\mu$ L in pazienti stabili; <20.000/ $\mu$ L in pazienti con fattori di rischio
  - Anemia aplastica grave e mielodisplasia: profilassi generalmente non indicata
  - Difetti funzionali delle piastrine: trasfusione raramente indicata
  - *Trigger* nella trasfusione massiva: <50.000/ $\mu$ L
  - By-pass cardiopolmonare: trasfusione profilattica non necessaria
  - DIC: trasfusione indicata solo in presenza di emorragia (+FFP)
  - Porpora trombotica trombocitopenica: trasfusione non indicata
  - ITP: trasfusione indicata solo in presenza di emorragia
  - *Trigger* (profilassi) nel paziente chirurgico: <50.000/ $\mu$ L; <100.000/ $\mu$ L in aree a rischio.
  
- *Principali elementi delle linee guida pubblicate dall'American Society of Anesthesiology:*
  - Metodologia: revisione di studi clinici osservazionali controllati e non controllati
  - La profilassi è inefficace e raramente indicata nell'ITP e nei pazienti chirurgici con conteggio superiore a 100.000/ $\mu$ L
  - La profilassi è usualmente indicata nei pazienti chirurgici con conteggio inferiore a 50.000/ $\mu$ L
  - La trasfusione terapeutica è indicata nei pazienti chirurgici e nelle pazienti ostetriche affetti da sanguinamento microvascolare: conteggio <50.000/ $\mu$ L (raramente se <100.000/ $\mu$ L)
  - La trasfusione terapeutica può essere indicata in presenza di conteggio normale ma con difetto funzionale delle piastrine e sanguinamento microvascolare.
  
- *Principali elementi delle linee guida pubblicate dal Royal College of Physicians of Edinburgh:*
  - Metodologia: conferenza di consenso
  - Indicazioni per la trasfusione profilattica
  - Assenza di fattori di rischio: conteggio <10.000/ $\mu$ L
  - Fattori di rischio o procedure invasive: *trigger* più alto, non vi è consenso
  - Neonati: *trigger* più alto dell'adulto

- Indicazioni per la trasfusione terapeutica
  - Emorragia massiva: conteggio <math><50.000/\mu\text{L}</math>
  - ITP: emorragia cerebrale o oculare; grave emorragia gastrointestinale
  - Controindicazioni
  - Trombocitopenia eparina dipendente, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica
  - Refrattarietà immunologica
  - Piastrine HLA compatibili o selezionate mediante prova di compatibilità.
- *Principali elementi delle linee guida pubblicate dalla German Medical Association (GMA):*
- Metodologia: opinione di esperti
  - Trasfusione profilattica: conteggio <math><10.000/\mu\text{L}</math> nei pazienti stabili; <math><20.000/\mu\text{L}</math> nei neonati e nei pazienti con fattori di rischio
  - Difetti funzionali delle piastrine: rara indicazione
  - Trasfusione massiva: conteggio <math><50.000/\mu\text{L}</math>
  - DIC: solo in presenza di emorragia e trombocitopenia
  - Porpora trombotica trombocitopenica: trasfusione non indicata
  - ITP: trasfusione indicata solo in presenza di emorragia potenzialmente fatale
  - Profilassi nel paziente chirurgico, nella puntura lombare o epidurale, nelle biopsie: conteggio <math><50.000/\mu\text{L}</math>; <math><80.000/\mu\text{L}</math> nella chirurgia oculare e cerebrale
  - Trombocitopenia neonatale alloimmune: trasfondere piastrine compatibili.
- *Principali elementi delle linee guida pubblicate dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO):*
- Metodologia: parere di esperti, revisione della letteratura, espressione della qualità dell'evidenza e del grado delle raccomandazioni
  - Analisi dei diversi tipi di concentrato piastrinico
  - Trasfusione profilattica e trasfusione terapeutica
  - *Trigger* per la trasfusione profilattica
    - Leucemia acuta
    - Trapianto emopoietico
    - Trombocitopenia cronica
    - Neoplasie solide
    - Pazienti chirurgici e procedure invasive
  - Prevenzione dell'alloimmunizzazione anti-D
  - Prevenzione dell'alloimmunizzazione anti-HLA mediante leucoriduzione
  - Diagnosi e gestione della refrattarietà.
- *Principali elementi delle linee guida pubblicate nel 2003 dal BCSH:*
- Metodologia: parere di esperti, revisione della letteratura, espressione della qualità dell'evidenza e del grado delle raccomandazioni
  - Preparazione dei concentrati piastrinici:
  - Qualità simile dei concentrati da donazione ordinaria e da aferesi; minore esposizione allogenica con i concentrati da aferesi
  - Controllo di qualità, etichettatura, conservazione, irraggiamento
  - Indicazioni: leucemia, trapianto di midollo, trombocitopenia cronica, pazienti chirurgici, difetti piastrinici funzionali, trasfusione massiva, DIC, trombocitopenie immuni
  - Controindicazioni: Porpora trombotica trombocitopenica, Trombocitopenia eparina dipendente

- Metodologie per ridurre l'uso dei concentrati piastrinici
- Documentazione e procedure del SIT: richiesta, etichettatura, selezione dei concentrati
- Somministrazione: ispezione visiva del concentrato, durata della trasfusione, dose, set/filtro, monitoraggio del paziente
- Valutazione dell'efficacia
- Gestione della refrattarietà.

Il lettore interessato ad ulteriori dettagli potrà esaminare i documenti originali. Le linee guida dell'ASCO (2001)<sup>11</sup>, della GMA (2002)<sup>12</sup> e del BCSH (2003)<sup>13</sup> sono disponibili via internet gratuitamente in formato PDF presso i rispettivi siti.

## Conclusioni

Come ricordato nelle linee guida dell'ASCO, è importante sottolineare che le linee guida non sono sempre in grado di tener conto delle variazioni individuali dei pazienti. Inoltre, esse non devono sopprimere il giudizio clinico del medico nei confronti di uno specifico paziente. Pertanto, le linee guida rappresentano un valido supporto alla decisione clinica, ma non possono sostituirsi all'attenta valutazione del paziente da parte di un clinico esperto e alla stretta collaborazione fra clinico e trasfusionista per la gestione dei casi nei quali le procedure trasfusionali standard risultano inefficaci.

## Bibliografia

1. National Institutes of Health Consensus Conference. Platelet transfusion therapy. *Transfus Med Rev* 1987;1:195-200.
2. Sacher RA, Luban NLC, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev* 1989;3:39-54.
3. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for platelet transfusion. *Transfus Med* 1992;2:311-8.
4. The Royal College of Physicians of Edinburgh. Consensus conference. *Leucocyte depletion of blood and blood components*. Edinburgh, 1993.
5. Fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. Practice parameters for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-81.
6. Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995;9:215-30.
7. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
8. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host-disease. *Transfus Med* 1996;6:261-27.
9. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfus Med* 1998;8:59-71.

10. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, *et al.* Consensus conference on platelet transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh, 27-28 November 1997. Synopsis of background papers. *Br J Haematol* 1998;101:609-17.
11. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, *et al.* for the American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
12. Bundesärztekammer. *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. Disponibile all'indirizzo: [www.bundesärztekammer.de](http://www.bundesärztekammer.de).
13. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
14. Council of Europe. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. R 95 (15)*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe Press; 2003.

## CONCENTRATI PIASTRINICI: DIVERSITÀ DEI PRODOTTI E LORO INDICAZIONI

Piero Borzini

Servizio Trasfusionale, Azienda Ospedaliera “Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria

I prodotti piastrinici (Platelet Concentrate, PC) possono essere tecnicamente preparati come Plasma Ricco di Piastrine (PRP), da pool di *buffy-coat* (BC), da aferesi (*Apheresis*, AP) (Tabella 1).

**Tabella 1. Tipologia di prodotto sui requisiti del Consiglio d'Europa (7ª edizione, anno 2001)**

Tipologia	Descrizione	Piastrine	Leucociti	
			pre-deplezione	post-deplezione
PRP-PC	Frazionamento random	$60 \times 10^9$	$\sim 2 \times 10^9$	$< 0,2 \times 10^6$
BC-PC	Frazionamento random	$60 \times 10^9$	$\sim 0,05 \times 10^9$	$< 0,2 \times 10^6$
AP-PC	Aferesi, random selezionato	$200 \times 10^9$	$1 \times 10^9$	$< 1 \times 10^6$

Le piastrine ottenute possono essere risospese in plasma autologo o in una miscela di plasma autologo (30-35%) e mezzi di sospensione cristalloidi (65-70%). I prodotti così ottenuti possono essere sottoposti a vari tipi di lavorazione: leucodeplezione, irraggiamento, inattivazione fotochimica (Tabella 2).

**Tabella 2. Preparazione prodotti piastrinici: leucodeplezione e lavorazioni aggiuntive**

Lavorazione	Interventi sulla qualità; riflessi sulla quantità
Leucodeplezione	Non leucodepleto Leucodeplezione post-storage Leucodeplezione pre-storage Leucodeplezione in linea Filtrazione in laboratorio Filtrazione al letto (bedside)
Lavorazioni aggiuntive	Irradiazione raggi $\gamma$ Irradiazione raggi ultravioletti B Inattivazione patogeni (varie metodiche) Lavaggio

I prodotti trasfusionali finiti possono essere trasfusi *freschi* (fino a due giorni di età) o *non-freschi* (conservati per più di due giorni fino a un massimo di cinque giorni). La combinazione delle sole varianti tecniche di produzione consente la teorica disponibilità di ben 72 diversi tipi di concentrati piastrinici.

Dal punto di vista clinico si può avere a che fare con supporto trasfusionale eminentemente profilattico o terapeutico, si può avere a che fare con pazienti con caratteristiche generali ed esigenze diverse (neonato, adulto, oncoematologico, chirurgico, ecc.) oppure in condizioni di

criticità o con patologie coesistenti, e si può incorrere in situazioni in cui sia difficoltoso trasfondere prodotti ABO, Rh, HLA compatibili (Figura 1).

<p><b>Scopo dell'intervento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilattico</li> <li>- Terapeutico</li> </ul>	<p><b>Target dell'intervento terapeutico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paziente adulto</li> <li>- Feto ~ neonato</li> <li>- Bambino</li> <li>- Oncoematologia</li> <li>- Oncologia</li> <li>- Chirurgia</li> <li>- Cardichirurgia (CEC/ipotermia)</li> <li>- Neurochirurgia</li> </ul>
<p><b>Condizioni e co-patologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paziente stabile</li> <li>- Emorragia in atto</li> <li>- Sepsi</li> <li>- DIC ~ coagulopatia</li> <li>- Vasculopatia</li> <li>- TMO ~ GVHD</li> <li>- MOF</li> <li>- Farmaci</li> <li>- Organomegalia</li> <li>- Allo-immunizzazione</li> </ul>	<p><b>Compatibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABO match (major ~ minor)</li> <li>- Rh-D match</li> <li>- HLA classe I match</li> <li>- Cross-match (blind match)</li> </ul>

**Figura 1. Richiesta di supporto trasfusionale**

Inoltre, problematiche di tipo eminentemente locale (es. *case mix*, disponibilità di donatori, ecc.) e differenti modi di valutare clinicamente l'efficacia trasfusionale (es. incremento, incremento corretto, efficacia emostatica) rendono dispersi e disomogenei tanto i disegni sperimentali quanto i criteri di interpretazione dei risultati clinici di efficacia.

La combinazione delle variabili tecniche e delle variabili cliniche fa sì che sia estremamente complesso disegnare studi omogenei e di numerosità sufficiente a garantire risultati tra loro confrontabili e/o esportabili. Questa difficoltà è dimostrata dal fatto che nella letteratura degli ultimi 10 anni siano presenti numerosi lavori (2451) che analizzano singole variabili, è presente un discreto numero di studi clinici che analizzano, anch'essi, alcune variabili, esistono pochi studi randomizzati controllati, poche e datate linee guida, e un unico lavoro di meta-analisi (Figura 2).

<b>Medline Queries (03/02/2003):</b>		
Search Most Recent Queries Time Result		
#6	Search "platelet transfusion"[MESH]	n° 2.451
#7	Search "platelet transfusion"[MESH] Field: All Fields, Limits: <b>Clinical Trial</b>	n° 178
#8	Search "platelet transfusion"[MESH] Field: All Fields, Limits: <b>Practice Guideline</b>	n° 8
#2	Search "platelet transfusion"[MESH] Field: All Fields, Limits: Publication, 10 Years, <b>Randomized Controlled Trial</b>	n° 9
#10	Search "Platelet transfusion" Field: Title/Abstract, Limits: <b>Meta-Analysis</b>	n° 0
#11	Search "Platelet transfusions" Field: Title/Abstract, Limits: <b>Meta-Analysis</b>	n° 1

**Figura 2. Esiti di una ricerca bibliografica su Medline**

Restringendo l'analisi ad alcune variabili tecniche e cliniche, selezionate in base al loro possibile impatto sull'efficacia trasfusionale, ci siamo posti specifiche domande sulla effettiva differenza di efficacia tra i diversi prodotti trasfusionali. Le variabili considerate per valutare apprezzabili differenze cliniche in relazione alle diverse tipologie di prodotto piastrinico utilizzabile sono:

- produzione & prodotti
- leucodeplezione
- stoccaggio & età del prodotto
- irraggiamento
- inattivazione
- compatibilità (immunoematologica, HLA, cross-match)
- profilassi vs terapia
- *outcome*.

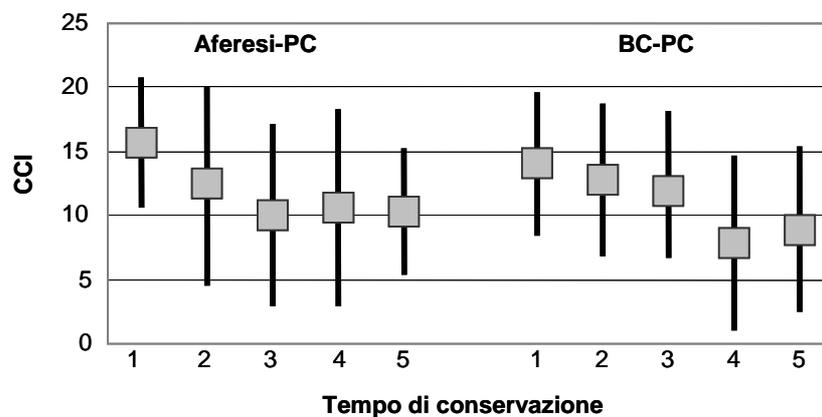
L'analisi dei vari scenari ha evidenziato il fatto che, nella maggior parte dei casi, le differenze tra i vari prodotti non sono tali da configurare significative differenze cliniche di utilizzo, ovvero differenze tali da rendere uno specifico prodotto assolutamente preferibile rispetto ad altri prodotti. Ciò non toglie che in condizioni particolari (ma solo in condizioni particolari), determinati prodotti e determinate lavorazioni siano decisamente preferibili ad altri; le conclusioni sulle variabili considerate per valutare apprezzabili differenze cliniche in relazione alle diverse tipologie di prodotto utilizzabile sono le seguenti:

1. *È possibile identificare differenze significative di efficacia tra i diversi prodotti (PRP-PC, BC-PC, AP-PC)?*
  - I vari prodotti possono considerarsi paritetici se trasfusi freschi (0-2 giorni).
  - La leucodeplezione pre-storage è indicata, oltre che per motivi immunologici, anche per mantenere più stabile la qualità del prodotto.
  - Se sottoposti a leucodeplezione pre-storage, i vari prodotti possono considerarsi paritetici.
2. *Efficacia e indicazioni dei vari prodotti: ruolo della leucodeplezione.*
  - Se sottoposti a leucodeplezione pre-storage, possono considerarsi paritetici
3. *Il periodo di conservazione influisce in modo differenziale sui vari prodotti?*
  - Il tempo di conservazione influenza negativamente i vari prodotti in modo paritetico: ciò è particolarmente evidente tra i giorni 2 e 3 di conservazione.
  - Non si evidenziano differenze significative tra i vari prodotti, sia *in vitro* che *in vivo*.
4. *Irraggiamento e inattivazione influiscono in modo differenziale sui diversi prodotti piastrinici?*
  - Hanno entrambe un effetto negativo del 10-20% sull'incremento, con una corrispondente riduzione dell'efficacia emostatica. Non vi è differenza selettiva tra prodotti.
  - Le indicazioni cliniche dell'irraggiamento superano gli effetti detrimentali.
  - Gli effetti detrimentali dell'inattivazione superano i presupposti clinici della lavorazione.
5. *Se non è possibile rispettare la compatibilità ABO, qual è il prodotto più indicato?*
  - Nel caso di incompatibilità maggiore ABO i prodotti si equivalgono.
  - Nel caso di incompatibilità minore ABO sono consigliati BC-PC in mezzo sintetico oppure piastrine secche da aferesi in mezzo sintetico, che sono migliori di plasma con anticorpi a basso titolo.

6. *Immunizzazione HLA, reazioni febbrili e refrattarietà: differenze tra prodotti?*

- È meglio prevenire che curare: leucodeplezione pre-storage è preferibile.
- La leucodeplezione in laboratorio è preferibile a quella bedside; nessuna differenza tra prodotti.
- Trasfondere il paziente *a rischio* sempre con prodotti leucodepleti; nessuna differenza tra prodotti.
- Trasfondere il paziente *refrattario* con prodotti compatibilizzati (cross-match); nessuna differenza tra prodotti.

Dati clinici da noi stessi analizzati sembrano dimostrare che non esistono fondamentali differenze tra prodotti ad elevato contenuto tecnologico (afèresi monodonatore) e a medio impatto tecnologico (piastrine da pool di *buffy-coat*) (Figura 3).



**Figura 3. Incremento corretto ottenuto in pazienti oncoematologici trasfusi con afèresi piastriniche o con piastrine da pool di *buffy-coat* di diversa età**

In conclusione, in questa rassegna si tende a ridimensionare l'idea che, per determinate situazioni cliniche, certi specifici prodotti siano decisamente più indicati di altri. Si possono rilevare le seguenti conclusioni sulla diversità tra prodotti piastrinici e le loro indicazioni: i prodotti piastrinici disponibili differiscono per tecnica di produzione, tuttavia le specifiche di prodotto, pur differenti tra loro, non si traducono in sostanziali differenze dal punto di vista dell'efficacia clinica. Permangono, al contrario, differenze di indicazione relativamente alle lavorazioni speciali. È necessario abbinare agli studi di efficacia clinica una adeguata valutazione economica.

È indubbio che l'evolversi delle tecnologie di preparazione e di lavorazione ha contribuito a rendere forse più omogenei tra loro i prodotti anche ottenuti in modo diverso. È altrettanto indubbio però che il clinico e il trasfusioneista insieme devono essere in grado di affrontare tempestivamente, eventualmente anche operando scelte tra i diversi prodotti, le questioni cliniche poste dalla elevata variabilità clinica interindividuale e intraindividuale dei pazienti che richiedono supporto trasfusionale piastrinico. Queste considerazioni, legate all'aumento delle richieste di supporto trasfusionale piastrinico, si debbono tradurre, nella pratica produttiva e trasfusionale quotidiana, in scelte che devono combinare in modo equilibrato le questioni tecniche, scientifiche, cliniche, organizzative ed economiche.

## TRASFUSIONE DI PIASTRINE: QUALE DOSE?

Vincenzo De Angelis

Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedali Riuniti di Trieste "A. Sturli", Trieste

### Introduzione

La richiesta di trasfusione piastrinica è in continuo aumento. Nelle recenti revisioni sull'uso delle piastrine si osserva che pazienti emato-oncologici e oncologici, pazienti sottoposti ad interventi di cardiocirurgia (soprattutto dopo l'introduzione terapeutica degli antagonisti delle glicoproteine recettoriali della membrana piastrinica) e pazienti sottoposti a trapianto di midollo rappresentano la stragrande maggioranza dei riceventi delle trasfusioni piastriniche. Tuttavia, il concentrato piastrinico è un emocomponente ad elevato costo, molto labile e il suo uso è associato a complicanze post-trasfusionali, essendo, ad oggi, l'emocomponente maggiormente implicato nelle infezioni batteriche post-trasfusionali, a causa della temperatura di conservazione in banca del sangue; benché più rare, non vanno dimenticate inoltre reazioni post-trasfusionali quali la reazione febbrile non emolitica, la TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) e le reazioni emolitiche.

### Dosaggio della terapia trasfusionale piastrinica

La combinazione della trombocitopenia e del sanguinamento è alla base della decisione di trasfondere il paziente. Ma una volta presa la decisione di trasfondere, deve essere correttamente definita la quantità di piastrine da utilizzare, in modo che la terapia sia efficace ma non provochi un utilizzo non necessario di una risorsa scarsa:

1. La finalità della trasfusione piastrinica è quella di portare il paziente ad un numero di piastrine tali da evitare il rischio emorragico. Pertanto, la dose da trasfondere deve tener conto delle condizioni del paziente e del rischio da evitare. È noto, infatti, che con una conta periferica superiore a 50.000 plts/ $\mu$ L il sanguinamento da piastrinopenia è altamente improbabile, mentre diviene probabile a seguito di traumi, procedure invasive, ulcere, con conte comprese tra 10.000 e 50.000 plts/ $\mu$ L; tra 5.000 e 10.000 plts/ $\mu$ L la probabilità di emorragie spontanee è aumentata e il rischio di emorragie spontanee è elevatissimo se la conta scende sotto le 5.000 plts/ $\mu$ L. Pertanto, in un paziente piastrinopenico senz'altre concomitanze, la dose di piastrine da trasfondere può essere utilmente definita dalla conta periferica alla quale si vuole portare il paziente, a partire dal numero delle piastrine circolanti e dal volume ematico del paziente, tenendo conto che il pool piastrinico splenico rappresenta circa il 30 % delle piastrine totali:

$$\text{dosaggio} = \text{incremento atteso} \times \text{volume ematico del paziente} \times 1,5$$

Nel calcolo del dosaggio, l'incremento atteso terrà quindi conto dell'approccio trasfusionale che si intende seguire, se cioè la trasfusione abbia intento profilattico (prevenzione dell'emorragia, caso in cui si dovrà aver riguardo di definire i rischi cui il paziente viene sottoposto, come ad esempio manovre invasive in zone più o meno altamente vascolarizzate) o terapeutico (necessità di arrestare il sanguinamento in atto; in

quest'ultimo caso, la dose terapeutica dovrà tenere conto della sede delle lesioni emorragiche).

Nel caso di difetti piastrinici funzionali il criterio quantitativo non può essere utilizzato e la trasfusione è indicata solo se l'alterata funzione non può essere altrimenti corretta come in taluni difetti congeniti o negli interventi chirurgici d'urgenza. Quest'ultimo problema si pone soprattutto per gli interventi di cardiocirurgia in pazienti che assumono antagonisti delle glicoproteine recettoriali della membrana piastrinica.

2. Il secondo fattore influenzante il dosaggio della trasfusione piastrinica è l'insieme degli eventi di comorbidità del paziente. Un gran numero di fattori clinici, infatti, è in grado di influenzare l'incremento della conta piastrinica dopo la trasfusione. Infatti, se teoricamente il recupero post-trasfusionale nei modelli autologhi è di circa il 60% delle piastrine trasfuse, esso può scendere al 40% e anche al 20% e anche mancare del tutto dopo trasfusione allogenica in pazienti con fattori in grado di influenzare il recupero piastrinico.

La febbre, lo stato settico, l'esistenza di fenomeni emorragici o consumi correlati a malattia (come ad esempio la CID), la concomitante terapia con farmaci anticoagulanti o antiplastrinici o antibiotici, ecc., riducono progressivamente l'incremento post-trasfusionale, mentre la presenza di alloanticorpi dà luogo ad una refrattarietà che si manifesta con mancato incremento già dopo 1 ora dalla trasfusione. La valutazione della conta piastrinica post-trasfusionale 1-2 ore e 24 ore dopo la trasfusione è quindi un indicatore facile da ottenere e nel contempo fondamentale per la valutazione della necessità di ulteriori dosi di piastrine.

3. Il terzo fattore essenziale per definire la dose di piastrine da trasfondere è rappresentato dalla *politica trasfusionale* che clinico e trasfusionista concordano di adottare, sulla base di uno studio *dose/risposta* alla trasfusione piastrinica. La dose terapeutica della trasfusione piastrinica nasce, infatti, dalla considerazione che, dato il numero medio di piastrine presenti in un concentrato da prelievo di 450 mL di sangue intero (all'incirca  $0,55 \times 10^{11}$  plts), l'incremento teorico atteso per unità di c.p. trasfuso va da 12.000 a 24.000 plts/ $\mu$ L. Per conseguenza, già nel 1966 Morrison<sup>1</sup> aveva suggerito che 5 U di c.p. random costituivano una dose terapeutica sufficiente al trattamento del sanguinamento da trombocitopenia. Questo calcolo empirico non è mai stato posto in seria discussione; infatti, uno studio dose/risposta di Roy *et al.*<sup>2</sup> aveva evidenziato che, paragonando due differenti regimi trasfusionali piastrinici pediatrici, il primo con una media di 2,6 e il secondo con una media di 3,4 U per trasfusione, non si avevano differenze nell'incidenza di complicanze emorragiche; per conseguenza veniva suggerito l'uso della dose più bassa. Le più recenti linee guida sulla terapia trasfusionale piastrinica, in conseguenza, definiscono il dosaggio ottimale come segue:

- *NIH Consensus conference on platelet transfusion*<sup>3</sup>:  
5 U di concentrato piastrinico per un paziente adulto.
- *British Committee for standards in haematology*<sup>4</sup>:  
dose: *desired increment x estimated blood volume of patient / 0,67*.
- *Council and Scientific advisory board of the German Medical association*<sup>5</sup>:  
dose: *desired increment x blood volume x 1,5*
- *American Society of anesthesiologists task force on blood component therapy*<sup>6</sup>:  
nessuna specifica raccomandazione, ma l'indicazione di una *dose terapeutica usuale* di un concentrato piastrinico random ogni 10 kg peso corporeo.

Tuttavia, un recente trial clinico prospettico<sup>7</sup> ha esaminato la cinetica dose/risposta alla trasfusione piastrinica in adulti e bambini con malattie oncoematologiche. I pazienti hanno ricevuto piastrine fresche (<24 h) e ABO compatibili nei seguenti dosaggi:

- medi dosaggi terapeutici (4-6 x 10<sup>11</sup>plts adulti; 2-4 x 10<sup>11</sup>plts bambini);
- alti dosaggi (6-8 x 10<sup>11</sup>plts adulti; 4-6 x 10<sup>11</sup>plts bambini);
- dosaggi molto alti (8-10 x 10<sup>11</sup>plts adulti; 6-10 x 10<sup>11</sup>plts bambini);

corrispondenti quindi ad un range di 0,6-1,4 x 10<sup>11</sup>plts/kg peso corporeo.

Sono stati studiati l'incremento piastrinico, il recupero piastrinico e l'intervallo libero da trasfusione. I risultati evidenziano che i dosaggi alti e molto alti sono associati ad un migliore incremento trasfusionale e ad intervalli liberi da trasfusione significativamente più elevati. Sulla base di tali risultati, gli autori raccomandano una dose trasfusionale di 0.7 x 10<sup>11</sup>plts/kg peso corporeo, pari a 1.5 c.p. random/10 kg peso corporeo o un concentrato da aferesi che contenga 5-6 x 10<sup>11</sup>plts.

Non dissimili i risultati di due studi successivi di un gruppo della Temple University (Philadelphia) che evidenziano che le trasfusioni di dosi più basse (media di 3 x 10<sup>11</sup>plts) danno luogo ad incrementi più bassi (solo il 37% raggiunge le 20.000 plts/μL) e minori intervalli liberi (2.16 giorni) rispetto alle trasfusioni a dosi alte (media di 5 x 10<sup>11</sup>plts) che garantiscono incrementi di almeno 20.000 plts/μL nell'81% dei casi e intervalli liberi da trasfusione di 3.03 giorni. Inoltre, la somministrazione di regimi trasfusionali a dosaggi più alti rendeva meno probabile il ricorso ad ulteriori trasfusioni nello stesso giorno, con un risultato anche economicamente significativo nei pazienti trapiantati, generando un risparmio economico di circa il 60% della terapia trasfusionale piastrinica.

Va tuttavia notato che nessuno dei tre studi analizzati evidenzia un maggior numero di incidenti emorragici nei pazienti con dosaggi trasfusionali definiti *medi* o *bassi*.

Infine, è da tenere in attenta valutazione l'efficacia terapeutica della trasfusione. Infatti, la valutazione dell'efficacia clinica della trasfusione determinerà l'eventuale necessità di un'ulteriore dose terapeutica. Si è già visto che la conta delle piastrine nel ricevente 1-2 ore e 24 ore dopo la trasfusione sono indicatori utili dell'eventuale esistenza di fenomeni di comorbidità capaci di interferire sul recupero post-trasfusionale. Gli indicatori essenziali da valutare sono quindi:

- l'*efficacia clinica* (cessazione del sanguinamento);
- il *recupero piastrinico*  
$$R = (Plts \text{ post-trasfusione} - Plts \text{ pre-trasfusione}) / Plts \text{ trasfuse} \times 100;$$
- l'*incremento post-trasfusionale corretto (CI)*  
$$CI = (conta \text{ post-trasfusione} - conta \text{ pretrasfusione}) / n^{\circ} \text{ plts trasfuse} (x 10^{11} \text{ plts}) \times BSA;$$
- *sopravvivenza post-trasfusionale*: viene valutato l'incremento post-trasfusionale a 1 e a 24 ore dalla trasfusione. Vengono considerati accettabili CI di 7,5 x 10<sup>9</sup> plts/L a un ora e di 4,5 x 10<sup>9</sup> plts/L a 24 ore dalla trasfusione. Valori più bassi sono indicativi di fenomeni di refrattarietà (non immunologica o immunologica).

Recentemente, è stato suggerito che l'incremento post-trasfusionale corretto e il recupero piastrinico non siano indici esenti da imperfezioni, in quanto tenderebbero a sovrastimare l'efficacia di terapie con prodotti a più basso contenuto piastrinico<sup>8</sup>. Lo studio analizzato introduce l'impiego delle analisi lineari di regressione.

La valutazione contemporanea di questi elementi dà luogo all'insieme di informazioni utili a definire l'efficacia della terapia effettuata e la necessità o meno di proseguire con la terapia trasfusionale piastrinica. È sulla base di tali elementi che la *Consensus conference on platelet*

*transfusion del Royal College of physicians of Edinburgh*<sup>9</sup> raccomanda una *singola dose terapeutica* e di seguire la pratica *unit-by-unit*.

Per quanto riguarda i difetti piastrinici funzionali da farmaci, un recente lavoro di Lemmer *et al.*<sup>5</sup> suggerisce che la trasfusione di un unico concentrato piastrinico consente di portare a termine in sicurezza un intervento di cardiocirurgia in pazienti trattati fino a poche ore prima con Abciximab (farmaco che inibisce l'aggregazione piastrinica).

Nel campo dell'efficacia trasfusionale, la tipologia e la qualità della preparazione piastrinica sono elementi essenziali da tenere in considerazione. Rimandando alle precedenti relazioni le caratteristiche delle preparazioni piastriniche ad oggi disponibili, si deve in questa sede far cenno al fatto che la richiesta trasfusionale deve essere formulata in modo tale da garantire al servizio trasfusionale la possibilità di scegliere la preparazione piastrinica più idonea a risolvere il problema che si vuole affrontare. Anche in questo caso, come nella trasfusione degli altri emocomponenti, l'approccio più utile è quello multidisciplinare. È quindi opportuno che la scelta della *politica trasfusionale* venga effettuata dal Comitato ospedaliero per il Buon uso del sangue (COBUS). In seno al COBUS si confrontano le differenti specialità, conoscenze e necessità e si identificano le soluzioni più opportune; è questa la sede nella quale le istanze scientifiche e professionali dei medici utilizzatori dell'emoterapia e dei medici trasfusionisti si incontrano per dar luogo alla scelta della migliore risposta terapeutica per il paziente. È fortemente raccomandato un approccio per algoritmi decisionali, che produce il maggior numero di informazioni utili al servizio trasfusionale per scegliere la preparazione piastrinica più idonea per tipologia e contenuto cellulare e monitorarne l'efficacia terapeutica.

## Conclusioni

Per quanto riguarda la dose e l'efficacia della trasfusione piastrinica, l'outcome e l'eventuale prosecuzione della terapia trasfusionale dovrebbero essere valutati soprattutto in termini di:

- politica trasfusionale
- efficacia clinica della trasfusione
- resa post-trasfusionale
- incremento post-trasfusionale
- corretto intervallo libero da trasfusione.

I medici trasfusionisti devono mantenere un sistema di qualità nella preparazione e nella conservazione piastrinica che garantisca gli standard qualitativi dei preparati, in modo da fornire agli utilizzatori prodotti di idoneo e controllato contenuto piastrinico, con trombociti vitali, correttamente conservati ed emostaticamente efficaci, in modo che la terapia trasfusionale non risenta negativamente a causa di prodotti inefficaci. I medici clinici devono considerare come finalità della trasfusione piastrinica un uso aggressivo della terapia trasfusionale, con dosaggi efficaci, piuttosto che scherni profilattici a bassi dosaggi e di dubbio significato. È inoltre raccomandabile che tengano sotto controllo, per quanto possibile, i fenomeni di comorbidità che si riflettono negativamente sull'efficacia trasfusionale del concentrato piastrinico.

È fortemente raccomandato un approccio multidisciplinare, nel quale il medico utilizzatore dell'emoterapia fornisca al medico trasfusionista tutti gli elementi idonei a selezionare la migliore preparazione piastrinica da dare al paziente, in modo da ottimizzare l'efficacia trasfusionale, aumentando, per quanto possibile, l'intervallo libero dalle trasfusioni; in tal senso, un approccio basato sull'uso di algoritmi dà i migliori risultati in termini di efficacia trasfusionale e risparmio di risorse. È necessario che la ricerca si indirizzi a sviluppare modelli

matematici e statistiche e tecniche laboratoristiche in grado di predire il bisogno piastrinico e valutare e monitorare l'efficacia trasfusionale.

## Bibliografia

1. Morrison FS. Platelet transfusion. A brief review of practical aspects. *Vox Sang* 1966;11(6):656-62.
2. Roy AJ, Jaffe N, Djerassi I. Prophylactic platelet transfusions in children with acute leukemia: a dose response study. *Transfusion* 1973;13(5):283-90.
3. NIH Consensus Conference on platelet transfusion. *Transfusion Med Rev* 1987;3:195.
4. Murphy MF, Brozovic B, Murphy W, Ouwehand W, Waters AH. Guidelines for platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med* 1992;2(4):311-8.
5. Bundesärztekammer. *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. Disponibile all'indirizzo: [www.bundesärztekammer.de](http://www.bundesärztekammer.de).
6. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists Task force on Blood Component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732.
7. Norol F, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Coeur FF, Rieux C, Lavaux A, Kuentz M, Duedari N. Platelet transfusion: a dose-response study. *Blood* 1998;92(4):1448-53.
8. Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999;39(6):586-92.
9. Royal College of Physicians of Edinburgh Consensus Conference on Platelet Transfusion. *Transfus Med* 1998;8(2):149-51.
10. Hersh JK, Hom EG, Brecher ME. Mathematical modeling of platelet survival with implications for optimal transfusion practice in the chronically platelet transfusion-dependent patient. *Transfusion* 1998;38(7):637-44.
11. Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999;39(6):586-92.
12. Klumpp TR, Herman JH, Gaughan JP, Russo RR, Christman RA, Goldberg SL, Ackerman SJ, Bleecker GC, Mangan KF. Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomized, double-blind trial. *Transfusion* 1999;39(7):674-81.
13. Hoeltge GA, Shah A, Miller JP. An optimized strategy for choosing the number of platelet concentrates to pool. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(10):928-30.
14. Rinder HM, Arbini AA, Snyder EL. Optimal dosing and triggers for prophylactic use of platelet transfusions. *Curr Opin Hematol* 1999;6(6):437-41.
15. Lemmer JH Jr, Metzdorff MT, Krause AH Jr, Martin MA, Okies JE, Hill JG. Emergency coronary artery bypass graft surgery in abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):90-5.
16. Brecher ME, Goodnough LT. Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomized, double-blind trial. *Transfusion* 2000;40(3):383-4.
17. Seghatchian J, Krailadsiri P. Current position on preparation and quality of leucodepleted platelet concentrates for clinical use. *Transfus Sci* 2000;22(1-2):85-8.
18. Ackerman SJ, Klumpp TR, Guzman GI, Herman JH, Gaughan JP, Bleecker GC, Mangan KF. Economic consequences of alterations in platelet transfusion dose: analysis of a prospective, randomized, double-blind trial. *Transfusion* 2000;40(12):1457-62.

19. Miyashita T, Kuro M. Effects of autologous fresh platelet concentrate on haemostasis in cardiac reoperations. *Platelets* 2001;12(4):248-53.
20. Schlossberg HR, Herman JH. Platelet dosing. *Transfus Apheresis Sci* 2003;28(3):221-6.

## INDICAZIONI ALL'USO DELLE PIASTRINE NELLE PROCEDURE INVASIVE

Patrizia Vergani

*Clinica Ostetrica Ginecologica, Bicocca, Ospedale "San Gerardo", Monza*

In medicina materno-fetale un importante problema è la trombocitopenia fetale alloimmune, che possiamo definire come l'equivalente piastrinico dell'isoimmunizzazione Rh. La patogenesi della malattia è causata dal passaggio di anticorpi (Ab) materno-specifici, di norma IgG, che attraversano la barriera placentare e distruggono le piastrine fetali. Queste IgG vengono prodotte dalla madre in risposta ad una incompatibilità antigenica piastrinica. Il 2% della popolazione è omozigote per l'allele HPA-1b ed è, quindi, in grado di produrre Ab contro l'allele HPA-1a. Nelle popolazioni caucasiche, quale è la nostra, tale allele risulta essere il maggiore responsabile (80-90%) dei casi di trombocitopenia alloimmune fetale; oltre a questo un altro antigene, HPA-5b, risulta coinvolto, sebbene in misura francamente minore. L'incidenza della malattia è pari a 1/1000 nati vivi; di questi non tutti risultano sintomatici, poiché soltanto il 50% circa dei neonati affetti presenta una sintomatologia rilevabile.

Uno studio prospettico, di recente pubblicazione<sup>1</sup>, si è posto l'obiettivo di comprendere più nel dettaglio la storia naturale dell'alloimmunizzazione fetto-materna. Questo studio si è basato su uno screening, il cui esito ha evidenziato che l'incidenza in gravidanza è di 1/350, sebbene la forma severa è risultata essere pari a circa il 20%, cioè 1/1200 nati. Questo articolo ha dimostrato anche che tutti i feti con forme sintomatiche nascono da madri con un aplotipo HLA particolare, HLA-DRB 3\*0101, che risulta correlato con la presenza degli anticorpi anti-HPA-1a (OR 140: IC 95% = 19-1035).

La manifestazione più severa della malattia è l'insorgenza di una emorragia cerebrale spontanea, che può avere conseguenze distruttive (idrocefalo, poliencefalia, distruzione della sostanza bianca, ecc. con conseguenti ritardi psico-motori), se non addirittura letali, e che rappresenta, al contrario di altre piastrinopenie fetali (come ITP), una complicanza rarissima. Le cause dell'instaurarsi di questo evento sono due:

- 1) l'antigene è espresso anche sulle cellule endoteliali, addirittura in misura maggiore degli antigeni del sistema Rh;
- 2) l'antigene è costituito da una glicoproteina specifica anche per il fibrinogeno: ciò potrebbe spiegare anche il difetto funzionale nella rimozione degli immunocomplessi, che, restando in circolo, possono determinare un danno.

Questi fattori, quindi, possono predisporre il feto ad un'emorragia intracranica (ICH) spontanea, cioè non secondaria a quell'evento traumatico che è il parto.

Un rafforzamento di questa teoria eziopatogenetica risiede nell'osservazione che i feti che presentano l'antigene meno frequente, l'HPA-5b, molto più sporadicamente sviluppano una emorragia cerebrale spontanea: in effetti la glicoproteina che costituisce questo alloantigene non risulta associata al sito del fibrinogeno.

La malattia può avere uno spettro sintomatologico abbastanza variabile. I dati della letteratura documentano che il 13-60% dei neonati risulta asintomatico, cioè presenta solo una piastrinopenia; circa il 18-65% presenta una porpora che si manifesta con la presenza di petecchie e sintomi minori; il 20-25% può sviluppare una emorragia cerebrale.

Il rischio di ICH aumenta con la riduzione del numero delle piastrine e, più frequentemente, avviene nel corso del terzo trimestre e durante il parto. Comunque, sebbene la maggior parte dei

casi viene osservata dopo la 30<sup>a</sup> settimana, sono stati riportati anche casi più precoci (25<sup>a</sup>/26<sup>a</sup> settimana), dal momento che è stata evidenziata l'espressione di questi antigeni piastrinici fin dalla 18<sup>a</sup> settimana.

Il quesito più importante, quindi, diventa: è utile eseguire uno screening? In effetti non è sufficiente conoscere la malattia, ma è soprattutto importante prevenire lo sviluppo ICH spontanea e individuare una terapia per i feti a rischio. Per cui, se la risposta alla domanda è positiva, si dovrebbe eseguire lo studio del fenotipo piastrinico nelle prime gravide, in quanto la malattia, a differenza della isoimmunizzazione Rh, si manifesta già alla prima gravidanza. Accanto a questa analisi, è necessaria la tipizzazione del sistema HLA per ricercare quel particolare aplotipo associato al rischio più alto di avere un bambino con una forma sintomatica.

A tutt'oggi lo screening non è praticato e, in sua assenza, le misure preventive sono basate sulla diagnosi prenatale nelle future madri che abbiano già avuto un bambino affetto da trombocitopenia alloimmune e nel caso in cui il padre sia eterozigote (nel caso di omozigosi è opportuno evitare una procedura così invasiva). Con queste condizioni si preleva del liquido amniotico e, mediante PCR, si determina il genotipo del nascituro. Se l'antigene HPA-1a risulta presente, tuttavia, si deve considerare che il monitoraggio ecografico non risulta utile, poichè, a differenza della malattia da Rh, non è possibile rilevare nessuna anomalia predittiva nei riguardi dell'insorgenza di una ICH. (Per la malattia da Rh un segno tardivo è l'ascite e un segno che recentemente viene utilizzato è la velocità del flusso nella cerebrale media).

Lo studio di Williamson<sup>1</sup> ha, però, evidenziato che la gravità della trombocitopenia fetale alloimmune si correla con i livelli anticorpali della madre, nel 3° trimestre di gravidanza: in particolare, è stato osservato che tutte le forme severe si manifestano ad un titolo  $\geq 1/32$  ( $p=0,004$ ) e che nei casi in cui i titoli risultano inferiori non si riscontra una sintomatologia importante.

Per quanto riguarda l'aspetto più strettamente terapeutico, attualmente vi sono diverse strategie per curare le forme pre-natali, soprattutto quelle severe. In tutti i casi è necessario eseguire sia un monitoraggio seriato con ultrasuoni per valutare lo sviluppo del cervello fetale, ricordando che questa tecnica consente solo di fare la diagnosi, sia una funicolocentesi prima del parto per stabilire se è preferibile o meno un taglio cesareo: infatti, come suggerito dall'esperienza sui nati piastripenici con porpora trombotica trombocitopenica, è risaputo che nei parti per via vaginale una conta piastrinica inferiore a 50.000/ $\mu$ L aumenta notevolmente il rischio di insorgenza dell'emorragia intracranica, rispetto ai nati con valori superiori, per cui è indicato il taglio cesareo.

Una strategia proponeva che, partendo dal presupposto che il 15% delle emorragie si verifica prima del parto, e comunque entro il 3° trimestre di gravidanza, fosse opportuno anticipare il parto alla 32<sup>a</sup> settimana, previa determinazione del numero di piastrine tramite funicolocentesi, in modo da rendere possibile sia ridurre i rischi di questo primo periodo che, eventualmente, eseguire una trasfusione con piastrine materne. Questo approccio ha, tuttavia, alcuni svantaggi, quali la prematurità, e la possibilità che l'emorragia possa comunque verificarsi prima della data programmata per il parto.

Una seconda strategia, che ha incontrato un certo favore dalla metà degli anni '80 fino alla fine degli anni '90, prevede delle trasfusioni fetali seriate di piastrine compatibili<sup>2</sup>. Il mantenimento dei livelli di piastrine al di sopra della soglia di 50.000/ $\mu$ L rende possibile prevenire l'ICH. Purtroppo gli svantaggi non sono trascurabili e sono riconducibili ad un elevato rischio di perdita fetale legata alla procedura e, più ancora, al problema che queste tecniche invasive comportano un ulteriore passaggio feto-materno, con conseguente aumento della severità della malattia<sup>3</sup>.

In un lavoro recente<sup>4</sup> viene riportato un tasso di perdita fetale pari all'1-4%, valore che risulta maggiore quando la concentrazione delle piastrine fetali è molto bassa:  $5,8 \pm 6,1$  vs  $33 \pm 27$  ( $p=0,005$ ). Per tali motivi sono stati proposti dei protocolli che prevedono intervalli maggiori tra

le varie trasfusioni, procrastinando il più possibile la data della prima trasfusione. Gli svantaggi di quest'ultimo protocollo sono evidenti: il trattamento può essere inefficace in quanto un allungamento dei tempi può avere conseguenze negative sull'emivita delle piastrine trasfuse e questo espone fortemente il feto al rischio di emorragia intracranica.

Per conte piastriniche border-line, tra 50.000 e 100.000, si sta tentando una terapia mediante Ig-vena somministrate alla madre mediata attraverso la placenta. Ad un dosaggio di 1g pro kg per settimana, è stato osservato un miglioramento nel 75% dei casi<sup>5</sup>. Aggiungendo prednisone (60 mg/die) l'efficacia placenta-mediata è aumentata all'85% dei casi.

Un'ultima strategia<sup>6</sup> prevede esami ecografici seriati con interruzione della gravidanza in caso di ICH. A parte i discorsi di natura etica, il problema maggiore è correlato con l'evidenza che la malattia peggiora con l'andare avanti delle gravidanze, per cui sarà sempre più difficile che queste donne possano avere un futuro per le successive gravidanze.

Uno studio recente<sup>7</sup> valuta politiche meno invasive in 3 gruppi di donne in gravidanza, simili per età, parità, tipo di antigene. Il primo gruppo è costituito da 8 donne che avevano avuto in precedenza bambini con ICH e due gruppi (A e B) in cui i bambini avevano avuto piastrinopenia, petecchie e lesioni minime. Tutte sono state sottoposte ad Ig-vena: nel primo caso la somministrazione avveniva 4/6 settimane prima dell'epoca in cui era avvenuta l'emorragia, mentre negli altri due gruppi prima della 30<sup>a</sup> settimana e tra la 30<sup>a</sup> e la 34<sup>a</sup> settimana. Nei primi due gruppi veniva effettuato il controllo delle piastrine ed eventualmente la trasfusione mentre il 3° gruppo non veniva sottoposto ad altro trattamento. Il risultato dello studio ha mostrato che la mediana di piastrine è rimasta superiore nelle donne trattate soltanto con Ig-vena

In conclusione il migliore trattamento non è stato ancora definito. Allo scopo di prevenire l'ICH sicuramente è vantaggioso mantenere i livelli di piastrine al di sopra della soglia di 50.000/ $\mu$ L. Il trattamento non invasivo con Ig-vena e prednisone è efficace, anche se non in tutti i casi. La terapia medica mediata dalla placenta può sicuramente essere utile nelle donne a basso rischio di manifestazioni fetali: specificatamente coloro con un precedente episodio di alloimmunizzazione, ma senza ICH, oppure coloro con titolo anticorpale basso.

In base ai dati disponibili i feti veramente a rischio sono da considerarsi quelli che nascono da madri con:

- aplotipo HLA-DRB 3\*0101;
- livelli di HPA-1° >1:32 nel 3° trimestre.

Lo screening rimane un quesito irrisolto.

## Bibliografia

1. Williamson LM, *et al.* The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1° (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998;92:2280.
2. Nicolini U, *et al.* In-utero platelet transfusion for alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1988;332:506.
3. Paidas M, *et al.* Alloimmune thrombocytopenia fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:475.
4. Jolly MC, *et al.* The management of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Prenatal Diagn* 2002;22:96.
5. Silver RM, *et al.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1233.
6. Sainio S *et al.* Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transf Med* 1999;9:321.
7. Rudder CM. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial haemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:683.

## DIBATTITO

Domanda Federici: Vorrei un parere, in merito al problema delle trombocitopatie, poiché non risultano chiaramente esplicitate le linee guida che sono state menzionate: viene, infatti, affermato che il ricorso alla trasfusione piastrinica nelle trombocitopatie, sia acquisite che congenite, non è di uso comune. Volevo avere conferma e, in particolare, sapere se le linee guida forniscono informazioni specifiche riguardo ai pazienti affetti da problemi cardiovascolari e cardiaci, portatori di inibitori anti-IIb-IIIa e ai pazienti, rari ma presenti, affetti da Tromboastenia di Glanzman e di Sindrome di Bernard Soulier, che quindi presentano un rischio elevato di emorragia.

Risponde Rebullà: Sono domande cui è difficile rispondere, anche perché in letteratura non esistono dati in proposito. Nelle trombocitopatie il timore più diffuso è che, quando un difetto dipende da carenze strutturali di qualche proteina, quel particolare paziente possa produrre degli isoanticorpi e, quindi, complicare eventuali supporti trasfusionali futuri: l'approccio tende, allora, ad essere estremamente prudente. Nel nostro Centro abbiamo avuto esperienza con un paio di casi di pazienti affetti da Sindrome di Bernard Soulier, trasfusi per intervento chirurgico, per i quali è stata monitorata la sopravvivenza delle piastrine trasfuse – allogeniche, normali e non selezionate – attraverso una tecnica d'immunofluorescenza un po' artigianale; i risultati hanno mostrato che le piastrine trasfuse rimanevano in circolo per il periodo chirurgico o post-chirurgico. Tuttavia, non credo che ci siano dei dati importanti nella letteratura.

Risponde Borzini: Anche a me risulta ciò che ha detto il Dr. Rebullà. In realtà non esiste alcuna indicazione a trasfondere in modo profilattico questi pazienti, se non in vista di particolari interventi chirurgici; mentre i pazienti con anticorpi anti-IIb-IIIa si trasfondono in caso di emorragia.

Domanda Borgia (Roma): Mi rivolgo al Dr. Borzini. A proposito dell'incompatibilità maggiore che è indifferente per la terapia, sebbene si sappia che le piastrine abbiano adesi gli antigeni AB0. Viceversa per quanto riguarda l'incompatibilità minore, cioè la trasfusione di plasma, dal momento che è una piccola quantità, irrilevante e che non dovrebbe essere importante.

Risponde Borzini: Se è irrilevante, sì. Se invece è un'aferesi, e il titolo anti-B anti-A è alto si è dimostrato francamente molto dannoso nel trapianto allogenico e anche nell'autotrapianto. Quindi sembra essere più pericolosa l'incompatibilità maggiore, soprattutto quando si trasfondono quantità di plasma AB0-incompatibili abbastanza rilevanti. Mentre sembra essere molto svalutata l'incompatibilità AB0 maggiore: è vero che le cellule recano gli antigeni A e B e che si può avere una riduzione quantitativa dell'incremento post-trasfusionale, ma il potere emostatico permane e sembra essere relativamente non significativa l'incompatibilità maggiore AB0.

Risponde Rebullà: Aggiungerei un commento di tipo pratico: spesso una trasfusione con minore compatibilità AB0 delle piastrine, se queste sono sospese in plasma, può determinare nel ricevente un test di Coombs diretto positivo che ha un significato limitato esclusivamente al laboratorio, ma che per un paziente in una fase critica della sua malattia può generare dei dubbi al clinico. Tutti questi problemi possono essere risolti con l'utilizzo di piastrine sospese in medium cristalloide, in cui il titolo è veramente molto basso.

Risponde De Angelis: Un'aggiunta da fare, che riguarda gli incidenti pediatrici: in realtà l'incompatibilità maggiore AB0 è una di quelle condizioni per le quali si raccomanda il controllo dell'efficacia in termini di recupero post-trasfusionale.

Risponde Valbonesi: Vorrei ritornare su quanto detto dal Dr. Rebullà, che condivido al 99%, salvo le eccezioni. Ho recentemente pubblicato il caso di una piastrina split di gruppo 0, raccolta con mezzi non plasmatici, che è stata trasfusa a due riceventi di gruppo A: ebbene, nonostante la presenza di non più di 15-20 g di plasma residui, ciò ha determinato la morte di uno dei due pazienti ed una gravissima crisi emolitica nell'altro. Abbiamo dimenticato, perché la pratica ci ha insegnato a dimenticarlo, dell'esistenza di donatori pericolosi, alcuni veramente pericolosi. Nel caso specifico, il donatore era una donna con un titolo anti-A pari a 32.000. Il punto critico è che raramente si considera una simile evenienza e quindi, successivamente, è difficile capire da un punto di vista clinico che simili situazioni avverse siano imputabili alla trasfusione piastrinica. I casi singoli, purtroppo, possono sfuggire.

Domanda Caloprisco (Belluno): Mi rivolgo al Dr. Rebullà. Riferendosi alle soglie nelle varie patologie, non mi è stato chiaro il caso dei pazienti in trattamento con antiaggreganti, la cui conta piastrinica sia 5000/ $\mu$ L: per quale ragione un paziente piastrinopenico dovrebbe essere sottoposto a questo tipo di terapia?

Risponde Rebullà: La situazione è opposta: cioè un paziente che è in terapia antiaggregante - indipendentemente dal motivo - che diventasse trombocitopenico, magari nel contesto di un intervento chirurgico. Quindi, quello è un livello-soglia che può essere riscontrato in un paziente che fosse in quella terapia per altri motivi.

Domanda Caloprisco: Ci si riferisce ad una terapia antiaggregante profilattica?

Risponde Rebullà: No, poiché per questo tipo di pazienti il livello-soglia è 30.000, e quindi nel caso di una conta pari a 50.000 non esistono indicazioni alla trasfusione.

Risponde Borzini: I pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico trattati con anticorpi possono, nel 5-10% dei casi, sviluppare una notevole trombocitopenia e quindi rischiare un'emorragia. Perciò quando arrivano ad una certa soglia devono essere trasfusi.

Domanda Ciavarella: Mi rivolgo al Dr. Rebullà a proposito degli anticorpi anti-piastrinici: si è parlato degli inibitori della GP-IIb/IIIa perché sono quelli più moderni, però occorre anche valutare il rischio dei pazienti trattati con ticlopidina che potrebbero sanguinare durante gli interventi chirurgici. Vorrei sapere se in situazioni di emergenza vengono richiesti concentrati piastrinici e con quali sistemi di monitoraggio. Al Dr. Borzini vorrei dire che è interessantissima l'ipotesi di valutare lo scopo per il quale si impiega un concentrato piastrinico. Tuttavia, vorrei sapere perché, quando il fine di una trasfusione piastrinica è esclusivamente il ripristino di un'emostasi efficace in un paziente che sanguina, debbano essere eliminati i leucociti residui, dal momento che essi cooperano insieme agli eritrociti (a riprova di questo, bisogna considerare che i soggetti con un ematocrito basso sanguinano maggiormente) con le piastrine per una corretta funzionalità emostatica.

Risponde Rebullà: Non è possibile modulare il dosaggio delle unità di concentrati piastrinici nella pratica routinaria. Nella nostra esperienza abbiamo potuto constatare che la produzione di pool piastrinici da 5 donazioni consente di ottenere 300 miliardi di piastrine, con un margine di più o meno 50 miliardi. Quindi la dose più bassa riscontrabile dal clinico è pari a circa 250 miliardi, la più alta 350 miliardi. Questo tipo di concentrato determina un incremento nella conta del paziente pari a circa 20.000-30.000/ $\mu$ L. Generalmente, la trasfusione non andrebbe effettuata nei pazienti che non debbano essere sottoposti ad intervento chirurgico, quando il livello di conta piastrinica supera 50.000/ $\mu$ L.

Risponde Borzini: Nel nostro SIT si effettua la leucodeplezione di tutti gli emocomponenti, in quanto ciò assicura una migliore qualità di conservazione. Condivido la considerazione che l'efficacia della trasfusione di piastrine nel paziente emorragico potrebbe beneficiare dell'aggregazione tra leucociti e piastrine, tuttavia la piastrina in questa fase serve

principalmente come supporto fosfolipidico per il fattore von Willebrand, il FVIII e altri fattori di crescita locali. La presenza di leucociti rappresenta sicuramente uno svantaggio anche perché il concentrato piastrinico si conserva per 2/3 giorni a temperatura ambiente, per cui i leucociti originariamente presenti risulterebbero pressoché distrutti, quindi funzionalmente inefficaci, e sarebbero presenti solo enzimi e detriti. Per quanto riguarda la ticlopidina, dal mio punto di vista la trasfusione è necessaria per supportare l'emorragia solo se l'evento è acuto. Di norma non si dovrebbe trasfondere perché il concentrato potrebbe contenere piastrine già attivate e ciò eleva il rischio protrombotico.

Domanda di un partecipante: Mi rivolgo al Dr. De Angelis. Riguardo al paziente oncoematologico in condizioni cliniche stabili, volevo chiedere spiegazioni sul dosaggio e la frequenza delle trasfusioni di piastrine, anche ai fini di un'ottimale programmazione con il S.I.T.

Risponde De Angelis: È un problema molto concreto per un trasfusionista perché è importante stabilire una programmazione di massima sulla quantità di piastrine che saranno utilizzate, in modo da poter tenere sotto controllo l'inventario quotidiano. Forse, anche perché stimolato da queste istanze, ho citato due lavori il cui presupposto era la trasfusione profilattica in pazienti con un livello-soglia pari a circa 15.000/ $\mu$ L con dosaggi molto più elevati rispetto ai nostri abituali - e quindi non 300 miliardi, bensì 500-600 miliardi - in modo da garantire intervalli liberi da trasfusione, nel paziente stabile, di 2-3 giorni. Questo significa che scegliere, in accordo con i clinici, una strategia ad alto dosaggio può assicurare un intervallo libero da trasfusione di 2-3 giorni e ciò consente anche di programmare razionalmente la terapia trasfusionale. Viceversa, se si sceglie la politica del basso dosaggio in cui l'intervallo libero da trasfusione è più basso (la media è di 1-2 giorni), si deve tenere da conto che questa richiede anche una terapia trasfusionale più frequente. Nel paziente stabile si deve, pertanto, valutare la strategia più opportuna considerando sia la disponibilità dei donatori di sangue che, ovviamente, una minore esposizione a rischio trasfusionale.

Risponde Rebullà: In uno studio multicentrico internazionale sulla dose di piastrine, vengono confrontate due diverse filosofie: una americana - che trasfonde dosi generalmente alte - ed una italiana ed inglese, che trasfonde dosi basse. Slichter sostiene che il livello-soglia intorno a 10.000 è sicuro ed anche per questa ragione ritiene che il basso dosaggio rappresenti la situazione ideale.

Domanda Campa: Mi rivolgo al Dr. De Angelis. Mi riferisco ai recenti decreti che, se da un lato hanno abbassato - forse anche sullo stimolo emotivo delle Associazioni - il livello minimo del prodotto in termini di concentrazione piastrinica, dall'altro hanno creato dei problemi riguardo al raggiungimento del dosaggio terapeutico efficace.

Risponde De Angelis: Ho interpretato il testo del decreto come: quantità minima di piastrine sotto la quale il prodotto non è più dotato di una sufficiente qualità. Il dosaggio basso e frequente è, dal punto di vista emostatico, altrettanto efficace e forse anche più sicuro per il paziente. Bisogna, tuttavia, chiarire che nessuno impone di splittare a metà un'aferesi che contenga 600 miliardi di piastrine e poi trasfonderla come tale o splittarla in 2 unità, ciascuna da 300 miliardi. È la politica trasfusionale che dirà quale approccio si intende seguire nei confronti dei pazienti.

Domanda Valbonesi: Io sono molto aggressivo. Infatti approfitto della presenza del Prof. Mandelli al tavolo dei relatori per chiedere la sua opinione. Perché qui ho sentito parlare fondamentalmente di pazienti onco-ematologici stabili, quelli che si vedono normalmente al *day hospital*. Invece mi interessa di più, anche per uno scambio di opinioni, sapere il

comportamento che ritiene utile il Prof. Mandelli quando si hanno malati veramente instabili, per i quali non è compromessa soltanto la conta piastrinica, ma il quadro complessivo del paziente.

Risponde Mandelli: Lo studio GIMEMA è stato fatto su pazienti non trapiantati affetti da leucemie acute ad alto rischio ed instabili, escludendo le leucemie promielocitiche, in merito alle quali, tuttavia, oggi, infatti, c'è un'ampia discussione su queste leucemie che, probabilmente, avrebbe potuto giovare di una meno tardiva considerazione. Ad ogni modo, quello che lei dice è molto importante per il paziente trapiantato che presenta problemi di altro genere. Va, però, considerato che questo paziente, per fortuna non sempre ma spesso, è sottoposto a trasfusioni piastriniche. Naturalmente, il paziente refrattario non deve essere sottoposto a profilassi e quando sanguina tutti contiamo di fare tutto. Io ho la sensazione che ci siano dei casi talmente refrattari da poter essere trattati in nessun modo. In questi casi abbiamo provato ad associare alle piastrine compatibili alte dosi di steroidi ed alte dosi di immunoglobuline. Sono dell'idea che se il paziente ha dei fattori associati di rischio deve essere valutato fuori delle linee guida. Ci sono casi particolari, quindi, che richiedono una valutazione attenta dell'ematologo, del clinico e del trasfusioneista.

Domanda Mandelli: Premesso che io considero la porpora trombocitopenica autoimmune assimilabile all'anemia emolitica autoimmune, vorrei porre un caso clinico: quando un paziente affetto è refrattario, quindi non risponde alle immunoglobuline, insorge una sindrome emorragica anche modesta ed ha una conta piastrinica inferiore a 10.000/ $\mu$ L, deve essere trasfuso?

Risponde Rebullà: L'unica opzione è quella di essere molto aggressivo in termine di dose.

Domanda Mandelli: Ravvicinando, magari, le somministrazioni?

Risponde Rebullà: Sì

Borzini: Eventualmente in associazione con la vasopressina e con Fattore VII concentrato, se non si prevede una terapia a lungo termine.

Mandelli: Che però non si usano più a causa dell'elevata tossicità.

**Prima giornata: 4ª sessione**  
**Linee guida all'uso del plasma**

*Moderatore: Salvatore Montanini*

*Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Messina,  
Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino", Messina*



## CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA

Gianni Biancofiore

Unità di Terapia Intensiva Postchirurgica e Trapianti, Ospedale di Cisanello, Pisa

Numerosi studi hanno evidenziato che una significativa parte del Plasma Fresco Congelato (PFC) trasfuso quotidianamente negli ospedali di tutto il mondo viene somministrato in modo non appropriato. Tale fenomeno è stato ricondotto a varie possibili, e spesso contemporanee, cause: sotto-stima dell'incidenza e dell'entità delle complicanze legate alla trasfusione di PFC, eccessivo affidamento alle sue capacità emostatiche, carenza di un'adeguata e corretta informazione degli utilizzatori. Scopo delle linee-guida è quindi quello di rappresentare un punto di riferimento, uno strumento culturale utile ai clinici per utilizzare in modo oculato e motivato la *risorsa PFC* così anche da ottenerne il miglior rapporto costi-benefici.

Nel corso degli ultimi 20 anni, sono stati elaborati e divulgati oltre 20 documenti sull'utilizzo del PFC basandosi su centinaia di studi e pubblicazioni. Analizzando tali documenti non si evidenziano particolari discordanze o diversità di indicazioni, se non quelle originatesi dalle diverse conoscenze disponibili al momento della compilazione dei singoli documenti o dai progressi in tema di disponibilità commerciale e diffusione di prodotti sostitutivi.

In definitiva comunque, le linee-guida internazionali concordano sostanzialmente sulle seguenti indicazioni cliniche all'impiego di PFC (Tabella 1).

**Tabella 1. Indicazioni cliniche all'impiego di PFC e livelli di evidenza**

Indicazioni cliniche	Livello di evidenza
Presenza di sanguinamento o in preparazione di procedure invasive in soggetti con deficit vitamina K in terapia con warfarin in presenza di valori di PT, INR o aPTT alterati in modo significativo (INR $\geq$ 2,2)	III
Presenza di sanguinamento in atto in soggetti con disfunzione epatica e valori aumentati di PT, INR o aPTT; il suo uso in profilassi non è indicato per alcune procedure invasive se INR < 2	II
Soggetti con DIC e sanguinamento attivo associato a valori elevati di PT, INR o aPTT (la causa scatenante deve essere trattata)	II
Trasfusioni massive (>1 volume ematico) se è presente sanguinamento microvascolare (associato ad innalzamento di PT, INR o aPTT)	II
Tattamento della porpora trombotica trombocitopenica in associazione a plasmaferesi	I
Soggetti con deficit acquisito di singoli fattori della coagulazione quando gli appropriati concentrati non sono disponibili e solo in caso di sanguinamento o procedure invasive	III

Controindicazioni condivise all'impiego di PFC sono: come plasma expander o nella ricostruzione volemica, nel trattamento di stati di immunodeficienza, negli stati di ipo-proteinemia cronica, come supporto nutrizionale, in profilassi.

Le linee guida sull'impiego del PFC costituiscono un'utile base per l'accrescimento culturale degli utilizzatori di tale risorsa. È però importante che esse siano implementate a livello locale e

dei singoli ospedali con un'azione di periodica revisione ed auditing; un tale approccio *integrato* è stato dimostrato capace di ottenere i migliori risultati in termini di proprietà d'impiego ed ottimizzazione dell'efficacia della *risorsa* PFC.

# INDICAZIONI ALL'USO DEL PLASMA IN CHIRURGIA

Andrea Santini

*Dipartimento di Chirurgia Generale del Cranio, Ospedale di Cesena, Cesena*

## Introduzione

L'uso del sangue e dei suoi derivati ha avuto un ruolo centrale nello sviluppo e nella pratica della chirurgia moderna. Negli ultimi anni, tuttavia, la trasfusione non è più ritenuta essenziale per molti interventi che possono essere eseguiti senza l'apporto di sangue omologo e di suoi derivati. Vi sono numerose evidenze che, nonostante la disponibilità di linee guida specifiche, il sangue, e soprattutto il plasma, sono frequentemente somministrati in modo non appropriato per indicazioni e per quantità.

In numerose condizioni cliniche l'uso del plasma non è supportato da considerazioni di reale beneficio, oppure esistono alternative terapeutiche ugualmente soddisfacenti o più sicure. In alcune condizioni per le quali un tempo era raccomandato l'uso del plasma attualmente si utilizzano terapie alternative. Uno studio retrospettivo nel Regno Unito ha evidenziato che il 65-85% del Plasma Fresco Congelato (PFC) è utilizzato al di fuori delle linee guida nazionali<sup>1</sup>; analoghi comportamenti sono stati segnalati negli Stati Uniti<sup>2</sup> e in Israele<sup>3</sup>.

## Produzione e composizione del plasma

Il plasma per uso clinico è ottenuto per centrifugazione dal sangue intero anticoagulato di un unico donatore o per plasmaferesi. Essendo il fattore VIII (FVIII) la proteina più labile, per convenzione si fa riferimento al suo contenuto per valutare la qualità del plasma. Il plasma ottenuto per separazione dal sangue intero e congelato a -30 °C entro 8 ore dal prelievo contiene almeno 0,7 UI/mL di FVIII e viene denominato Plasma Fresco Congelato (PFC)<sup>4</sup>; il plasma congelato in un tempo compreso tra 8 e 72 ore dal prelievo perde più del 15% del FVIII e viene chiamato plasma fresco (PF). Nella pratica clinica non si fa alcuna distinzione tra i due prodotti.

Il plasma congelato può essere conservato fino a 1 anno; lo scongelamento deve avvenire a bagnomaria con agitazione alla temperatura di 37 °C; va usato nel più breve tempo possibile e comunque entro 24 ore, mantenendolo nel frattempo a 4 °C.

Il volume di un'unità di PFC contiene 200-250 mL; il prodotto così preparato contiene immutati tutti i fattori della coagulazione compresi quelli più labili come il FV e il FVIII; ogni mL di PFC contiene circa 1 unità di fattore coagulante attivo. Un'unità di PFC ha un pH compreso tra 7,2 e 7,4 e contiene 170 mmol/L di Na, 4 mmol/L di K, 22 mmol/L di glucosio, 20 mmol/L di citrato e 3 mmol/L di lattato.

Le unità di PFC sono conservate con l'indicazione del gruppo AB0 e Rh; non sono necessarie le prove crociate; la somministrazione avviene per isogruppo; in sua assenza si può somministrare plasma del gruppo AB a tutti i pazienti; il plasma di gruppo 0 va riservato ai pazienti dello stesso gruppo. Non sono necessarie le prove di compatibilità.

## Rischi del PFC

I rischi principali sono analoghi a quelli del sangue intero: trasmissione di agenti patogeni, manifestazioni allergiche fino alla forma più grave dello shock anafilattico. Esistono 2 modi per ridurre il rischio residuo della trasmissione virale: la conservazione in quarantena e l'inattivazione virale.

Con la *quarantena* il plasma viene tenuto in deposito per un periodo di 6 mesi controllando durante lo stesso periodo i donatori per i virus HIV (immunodeficienza), HBV (epatite B), HCV (epatite C). Questa misura riduce il rischio di un fattore di 10.

Esistono essenzialmente due modalità di *inattivazione virale*: trattamento con solvente/detergente (S/D) e con blu di metilene/luce bianca. Il plasma trattato con solvente/detergente (SDP) è prodotto in ambito industriale da un volume di almeno 400 litri di plasma derivati da 500-1600 donatori. Dopo scongelamento e filtrazione, il plasma è trattato con solventi che vengono successivamente rimossi. Questa procedura elimina tutti i virus dotati di *envelope* lipidico, e quindi anche HCV e HIV. Il plasma trattato con blu di metilene si ottiene, previa filtrazione, aggiungendo ad un'unità di plasma da singolo donatore, 1 µM di blu di metilene ed esponendola alla luce bianca per 30-60 minuti. Per ridurre la quantità di blu di metilene residuo, potenzialmente mutageno, alcuni autori eseguono una filtrazione finale.

## Reazioni alla somministrazione di plasma

Reazioni alla somministrazione possono essere:

– *Reazione febbrile*

Può comparire nell'1% dei riceventi, così come pure una modesta reazione allergica; le forme gravi di allergia sono molto rare (1/100.000).

– *Reazione emolitica*

Può comparire con trasfusioni incompatibili AB0. È opportuno ricordare che per il plasma la compatibilità è esattamente il contrario di quella per le emazie: in quest'ultimo caso i rischi di incompatibilità sono rappresentati dall'emolisi dei globuli rossi del donatore ad opera di anticorpi (Ab) del ricevente; nella somministrazione di plasma, al contrario, l'incompatibilità si realizza per emolisi di globuli rossi del ricevente ad opera di Ab del donatore. Poiché il plasma di soggetti con gruppo 0 contiene anticorpi anti-A e anti-B, sono possibili reazioni emolitiche dei globuli rossi del ricevente dopo somministrazione di grandi quantità di plasma di gruppo 0 somministrato a soggetti con gruppo non 0. Mentre nel caso della somministrazione di globuli rossi i soggetti del gruppo 0 potrebbero essere considerati donatori universali, nel caso del plasma tale ruolo è realizzato da soggetti di gruppo AB. In pratica il PFC di gruppo 0 deve essere somministrato solo a riceventi di gruppo 0 che possono ricevere anche plasma di soggetti di gruppo A, B e AB; i soggetti di gruppo AB possono ricevere solo plasma di gruppo AB; i soggetti dei gruppi A e B possono ricevere plasma isogruppo e di gruppo AB.

– *Sovraccarico volemico*

È in rischio correlato alla somministrazione grandi volumi di plasma; particolarmente a rischio sono i soggetti con insufficienza renale o cardio-polmonare.

## Indicazioni all'uso del PFC

In ambito chirurgico le funzioni del PFC sono il mantenimento della volemia, realizzata soprattutto dall'albumina, e della funzionalità emostatica, realizzata dalle proteine della coagulazione. È opinione comune che il PFC deve essere usato quando non esiste un'alternativa più sicura. Per il controllo della volemia esistono, tuttavia, alternative terapeutiche ugualmente efficaci e molto più sicure come i plasma expanders (gelatine, amidi) o l'albumina.

La crescente disponibilità di concentrati di fattori specifici della coagulazione ha progressivamente ridotto le indicazioni per il PFC; ciononostante nell'ultimo decennio il consumo di PFC è aumentato di oltre dieci volte. Questo allarmante incremento ha spinto la *Commissione nazionale per servizio trasfusionale* del Ministero della sanità ad elaborare nei primi anni '90 linee guida relative alle indicazioni e controindicazioni all'uso del PFC. In particolare, vengono specificate le seguenti indicazioni:

- deficit congeniti e acquisiti di singoli fattori della coagulazione in presenza di emorragie e quando non si possono utilizzare i concentrati dei singoli fattori;
- come antagonista di anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche.

Il valore soglia del PT e dell'aPTT, espresso come rapporto paziente/controllo, per somministrare PFC in presenza di emorragia deve essere maggiore di 1,5.

Mentre l'uso di PFC viene controindicato nelle seguenti condizioni:

- per espandere il volume plasmatico;
- come apporto nutritivo;
- nei deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia;
- a scopo profilattico in caso di circolazione extracorporea o di trasfusioni massive;
- nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

Queste linee guida sono relative a tutte le condizioni mediche.

Indicazioni simili con una formulazione più specifica nell'ambito chirurgico sono contenute nelle raccomandazioni della Società americana di anestesia (*American Society of Anesthesiology, ASA*), in base alle quali il PFC deve essere somministrato nei seguenti casi:

- *Antagonismo urgente del warfarin sodico*

I soggetti in trattamento presentano un deficit di fattori vitamina K-dipendenti costituiti da fattori procoagulanti II, VII, IX, X e anticoagulanti proteina C e S. È possibile antagonizzare l'azione del warfarin somministrando vitamina K per via parenterale, il cui effetto si realizza in 6-8 ore. La strategia terapeutica dipende dalle condizioni cliniche<sup>5</sup>. Se è necessario un antagonismo rapido – per emorragia o per chirurgia d'emergenza – devono essere somministrati 5 mg di vitamina K (Konakion) e complesso protrombinico calcolato su una dose di fattore IX pari a 50 UI/kg di peso corporeo. Se quest'ultimo non è disponibile, somministrare PFC nella dose di circa 1 litro per un soggetto adulto, considerando comunque che la sua efficacia è inferiore rispetto al concentrato protrombinico. In presenza di emorragia meno grave (ematuria, epistassi) si sospende il warfarin per 1-2 giorni e si somministrano endovena 0,5-2 mg di vitamina K. Nel caso di un intervento chirurgico differibile nelle 8-12 h successive, somministrare endovena lentamente 1-2 mg di vitamina K ed eseguire l'intervento con valori di INR <1,5. Per la chirurgia programmabile è consigliabile determinare l'INR e interrompere la somministrazione di warfarin 3 giorni prima dell'intervento con INR < 2; 4 giorni prima con INR >2 e <3; 5 giorni prima con INR >3. Misurare l'INR il giorno prima dell'intervento: se >1.8 somministrare 1 mg di vit K sottocute.

– *Correzione del deficit noto di fattori della coagulazione in assenza di specifici fattori concentrati*

Il trattamento con PFC delle coagulopatie per deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione incontra una importante difficoltà oltre che nel rischio di trasmissione di malattie virali anche nella scarsa concentrazione di fattori della coagulazione in esso presenti; il loro incremento post-trasfusionale è in parte limitato dalla capacità del paziente di tollerare il volume plasmatico infuso senza incorrere in un sovraccarico circolatorio. Pertanto il suo uso è limitato esclusivamente alle condizioni in cui non esiste un'alternativa più sicura. Nelle coagulopatie congenite la progressiva disponibilità di concentrati di singoli fattori della coagulazione ha ridotto in modo importante il ricorso all'uso di PFC. Per quanto riguarda il deficit di FVIII (emofilia A), l'International society of blood transfusion (ISBT) calcola che per prevenire fenomeni emorragici importanti sarebbero necessari mediamente 20.000 UI di fattore VIII ogni anno: poiché un litro di PFC contiene circa 800 UI di FVIII, occorrerebbero 25 litri di plasma per paziente. Si tratta di volumi importanti che esporrebbero ad un rischio elevato di trasmissione d'infezioni e di sovraccarico del circolo. L'attuale disponibilità di concentrati di FVIII ricombinante ha reso assolutamente controindicato l'uso di plasma in tale condizione. Nella malattia di von Willenbrand il trattamento elettivo è la somministrazione di desmopressina (DDAVP); l'infusione di 0,3 mg/kg prima dell'intervento determina un incremento di 3-4 volte il valore basale<sup>6</sup>; se tale terapia risulta insufficiente si somministra crioprecipitato; il PFC è riservato a quelle condizioni in cui non esiste un'alternativa terapeutica. Nel deficit di FIX (emofilia B) è attualmente utilizzato il concentrato specifico che presenta solo tracce di FII, VII e X; in sua assenza si somministra PFC. Nel deficit dei FII e FX, sebbene non siano disponibili concentrati specifici, in caso di deficit congeniti si consiglia l'uso del complesso protrombinico. Nel deficit di fibrinogeno si utilizza il crioprecipitato.

– *Correzione del sanguinamento microvascolare in presenza di PT e aPTT >1,5 del valore normale*

Gravi condizioni di shock si possono complicare con quadri di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in quanto la formazione diffusa di coaguli all'interno dei vasi può portare ad una grave ischemia degli organi interessati, oltre a possibili emorragie per consumo di piastrine, fibrinogeno, FV e FVIII. In tali condizioni l'uso del PFC è generalmente accettato quando è presente sanguinamento; al contrario, non ha alcun'indicazione a scopo profilattico.

– *Correzione del sanguinamento microvascolare secondario a deficit della coagulazione dopo trasfusioni di quantità maggiori di 1 volume quando non sono disponibili in tempo utile PT e aPTT*

Sono state proposte numerose definizioni di trasfusioni massive<sup>7,8,9</sup>:

- sostituzione della massa ematica del paziente in 24 ore (circa 70 mL/kg di peso corporeo);
- trasfusione di più di 10 unità di sangue intero o di 20 unità di emazie concentrate;
- sostituzione di più del 50% del volume ematico in tre ore;
- perdita di 150 mL di sangue in un minuto.

La definizione più frequentemente adottata è la prima. Circa il 30% dei pazienti sottoposti a trasfusioni massive va incontro a sanguinamento microvascolare. Il valore critico sembra rappresentato dalla trasfusione di 20 unità di globuli rossi<sup>10</sup>; tale valore si riduce nei soggetti affetti da insufficienza epatica<sup>11</sup>. Clinicamente si evidenzia con sanguinamento microvascolare: emorragia spontanea delle mucose, dal sito del catetere

venoso, gemizio delle ferite chirurgiche, petecchie diffuse, aumento delle dimensioni delle ecchimosi. Questi eventi sono determinati da diverse cause tra cui il deficit di componenti non somministrati con i concentrati eritrocitari: in particolare si realizza una diluizione di fattori della coagulazione e delle piastrine. Altri importanti fattori sono il volume di sangue somministrato e la durata dell'ipotensione e dell'ipotermia. I soggetti ben perfusi e con ipotensione di durata inferiore ad un'ora tollerano molte unità di sangue senza presentare coagulopatie. Molti autori concordano nel ritenere che sono soprattutto le conseguenze di una condizione di shock protratto, secondario all'ipovolemia, a determinare la comparsa di sanguinamento microvascolare; il sanguinamento sarebbe la conseguenza dell'associazione di una DIC e della diluizione dei fattori della coagulazione; pertanto un precoce controllo dello shock è il modo più importante per prevenire lo sviluppo della DIC in corso di trasfusione massiva.

Reed e coll. non hanno rilevato alcun vantaggio nell'uso profilattico di piastrine e/o di PFC in corso di trasfusione massiva nel prevenire l'inizio del sanguinamento patologico o nel ridurre la richiesta di trasfusioni<sup>12</sup>. Inoltre non esiste nessuna dimostrazione della validità di alcune formule proposte per stabilire il supporto trasfusionale ottimale in corso di trasfusioni massive come la somministrazione di 1 unità di plasma fresco ogni 5 unità di globuli rossi concentrati.

I mutamenti avvenuti negli ultimi anni nella pratica clinica trasfusionale con la sostituzione del sangue intero con concentrati di globuli rossi poveri di plasma, hanno modificato i rischi di sanguinamento in corso di trasfusioni massive. La comparsa di sanguinamento spontaneo del microcircolo in corso di trasfusione massiva con sangue intero è legata soprattutto alla piastrinopenia; con la somministrazione di concentrati di globuli rossi poveri di plasma, la causa del sanguinamento deve essere ricercata in un deficit dei fattori della coagulazione.

La trasfusione di PFC è giustificata in presenza di sanguinamento patologico del microcircolo con alterazione dei test coagulativi e valori di piastrine maggiori di 50.000/ $\mu$ l; se il valore delle piastrine scende sotto 50.000/ $\mu$ l è indicato somministrare concentrati piastrinici. I dati di laboratorio confermano l'evidenza clinica quando il PT e l'aPTT risultano >1,5 volte i valori medi di controllo e quando i livelli di fibrinogeno sono <1 g/L.

Sono pochi i casi di trasfusioni massive in cui la somministrazione di PFC risulta inadeguata nel compensare la carenza dei fattori del complesso protrombinico: in particolare, nei soggetti in cui è presente un deficit di base di tali fattori (grave epatopatia, ridotti livelli di vitamina K per terapia dicumarinica, malassorbimento intestinale). In tali condizioni è necessario associare al PFC il concentrato di complesso protrombinico. La dose di PFC è correlata alla massa ematica e quindi al peso corporeo; occorre somministrare rapidamente 10-15 mL di PFC ogni kg di peso; in un soggetto adulto corrisponde a circa 1 litro di plasma da infondere ad una velocità di 30 mL/min. La dose efficace dovrà essere comunque valutata controllando la risposta clinica, il PT e l'aPTT.

Per evitare ipotermia del paziente le unità di plasma devono essere riscaldate a 37 °C prima della trasfusione. L'uso del PFC, secondo le stesse linee-guida dell'ASA, è controindicato per aumentare il volume plasmatico o la concentrazione d'albumina. Una condizione di ipoalbuminemia pre-operatoria è frequentemente espressione di malnutrizione e predispone il paziente ad una prognosi cattiva. Molto diverso è il significato di un'ipoalbuminemia dopo chirurgia maggiore. L'albumina è distribuita soprattutto nei distretti extracellulari, vascolari e interstiziali. La concentrazione plasmatica dell'albumina è di circa 40 gr/litro; in 3 litri di plasma di un soggetto adulto sono contenuti circa 120 grammi di albumina. La concentrazione interstiziale è più bassa, circa 14 gr/l; con un volume di 12 litri il suo contenuto totale di albumina è di 160 grammi. Normalmente vi è un passaggio dell'albumina dal circolo nell'interstizio e il suo ritorno in circolo attraverso i vasi linfatici; il turnover vasi-interstizio di

tutta l'albumina si realizza in 24 ore. Il normale gradiente di concentrazione dell'albumina vasi-interstizio (40-14 g/litro) in alcune circostanze, come dopo chirurgia maggiore, tende a ridursi con comparsa di ipoalbuminemia. Questa non è tanto espressione di riduzione del patrimonio d'albumina, ma di una modificata distribuzione tra i distretti vasi-interstizio. Si ritiene che il meccanismo più importante alla base di questa modificata distribuzione dell'albumina nei distretti extracellulari (sangue/interstizio) sia conseguenza di un'umentata permeabilità capillare. Un secondo fattore causa dell'ipoalbuminemia è rappresentata da una riduzione della clearance linfatica dell'albumina dall'interstizio.

In uno studio sulla valutazione dei fattori che determinano ipoalbuminemia nei primi 5 giorni dopo un intervento non complicato di chirurgia dell'aorta, si è evidenziato che il 18% di tale effetto era da attribuire alle perdite con l'emorragia, il 6% al catabolismo e il 77% alla redistribuzione dell'albumina tra il circolo e l'interstizio. L'effetto massimo di tale fenomeno si è realizzato nelle prime 24 ore con un calo dell'albumina di 12 grammi per litro; questo si riduceva a 7 grammi per litro entro il quinto giorno post-operatorio, per poi tornare progressivamente verso il valore di partenza.

L'incannulamento del dotto toracico durante chirurgia addominale maggiore ha evidenziato che, con il progredire dell'intervento chirurgico, il volume della linfa ed il suo contenuto proteico aumentano.

La frequente associazione nel post-operatorio di ipoalbuminemia-ileo non trova alcun beneficio dalla somministrazione di plasma o albumina. Si ritiene che sia l'ipoalbuminemia che l'ileo siano la conseguenza di un danno della permeabilità capillare. La somministrazione di plasma o albumina nel tentativo di ridurre la pressione colloidale e quindi l'edema dei tessuti ha un effetto fugace di richiamo di pochi mL di liquido dall'interstizio nel circolo; rapidamente l'albumina sfugge dai capillari nell'interstizio dove determina un richiamo d'ulteriore liquido peggiorando l'edema.

In conclusione l'ipoalbuminemia è una condizione frequente nel post-operatorio come conseguenza di un'umentata permeabilità capillare; in tal senso può essere considerata come un *marker* aspecifico di patologia e non la causa; una persistenza o una riduzione dell'(ipo?)albuminemia è un indice indiretto di un peggioramento o di un miglioramento delle condizioni del paziente. Non esiste alcuna evidenza clinica che in tali situazioni la somministrazione d'albumina apporti qualche beneficio. Una chiara evidenza che l'ipoalbuminemia non rappresenta di per sé una condizione patologica si ha nei soggetti affetti da analbuminemia che nella maggior parte dei casi è del tutto asintomatica.

## Conclusioni

A prescindere dal grande miglioramento nella sicurezza che prossimamente sarà possibile con la disponibilità di PFC con inattivazione virale, le indicazioni alla sua somministrazione sono molto limitate. I processi di inattivazione virale renderanno senz'altro disponibile un PFC estremamente sicuro, ma le indicazioni alla sua somministrazione restano molto limitate; il miglioramento della pratica clinica sarà soprattutto legato all'uso appropriato del PFC.

## Bibliografia

1. Thompson A, Contreras M and Knowles S. Blood component treatment: a retrospective audit in five major London hospital. *Journal of Clinical Pathology* 1991;44:734-37.

2. Menitove J. Blood utilization. In: Wallas CH, McCartgt LJ (Ed.). *New frontiers in blood banking*. Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1986. p. 1-17.
3. Mozes B, Epstein M, Ben Bassat I, Modan B and Halken H. Evaluation of the appropriateness of blood and blood product transfusion using present criteria. *Transfusion* 1989;29:473-6.
4. American Red Cross. Circular of information for the use of human blood and blood components. ARC1751. March 1994.
5. BCSH guidelines on oral anticoagulation. 2<sup>nd</sup> edition. *Journal of Clinical Pathology* 1990;43:177-83.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders. The first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-21.
7. Klein HG (Ed.). *Standard for blood banks and transfusion services*, 16th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1994. p. 8.
8. Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1986;2:791-805.
9. Lim RC, Olcott C, Robinson AJ. Platelet response and coagulation changes following massive blood transfusion. *J Trauma* 1973;13:577-82.
10. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusion. *Ann Surg* 1971;174:794-801.
11. Blauhut B. Indication for prothrombin complex concentrates in massive transfusion. *Thromb Res* 1999;95/4 s1:63-9.
12. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Haemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sanguinis* 1982;42:113-23.

## INDICAZIONI ALL'USO DEL PLASMA IN TERAPIA INTENSIVA

Tommaso Fiore

*Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Dipartimento di Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Facoltà di Medicina, Università di Bari*

Le Unità di Terapia Intensiva (UTI), ancora oggi, sono strutture che hanno alti consumi sia di Plasma Fresco Congelato (PFC) che di plasma inattivato: i dati relativi all'Ospedale in cui lavoro documentano che è pari a circa il 10% di tutto il consumo di plasma, secondo solo al Centro trapianti di fegato e alla cardiocirurgia.

Sulla rivista francese di Anestesiologia e rianimazione è stata recentemente pubblicata un'analisi sulle prescrizioni di PFC nel biennio 1998-1999<sup>1</sup>. Considerando che in Francia l'uso del PFC è normato da una legge dello stato molto restrittiva, e non da una linea guida, è stato possibile individuare una serie di inapproprietezze che riguardavano le UTI e, soprattutto, che i pazienti sottoposti a trasfusioni di PFC presentavano un altissimo livello di mortalità. Sono state identificate quattro principali situazioni cliniche in cui il plasma veniva somministrato:

1. pazienti con multi-organ failure e disturbi dell'emostasi;
2. pazienti cirrotici in scenari medici e/o chirurgici;
3. pazienti in anticoagulazione orale, sanguinanti o da sottoporre a tecniche invasive (chirurgiche o no);
4. pazienti emorragici acuti con turbe dell'emostasi.

In questo studio, sono state individuate 144 prescrizioni inappropriate, di cui il 73% riguardava pazienti ricoverati in rianimazione. Occorre rilevare che il problema dell'inappropriatezza si ripresenta in modo sistematico in tutti gli studi che sono stati pubblicati.

Uno studio sull'*Australian Medical Journal* pubblicato nel 2003 evidenzia in maniera particolare questo aspetto<sup>2</sup>. La caratteristica delle linee guida australiane è quella di essere particolarmente liberale: l'elenco di situazioni in cui la somministrazione di PFC viene considerata appropriata, infatti, è molto lungo e comprende oltre il classico trattamento della porpora trombotica trombocitopenica e la carenza di singoli fattori della coagulazione – qualora non disponibili i concentrati specifici – anche quelle situazioni di laboratorio di alterazioni dell'emostasi associate o meno a sanguinamento in atto, prima di procedure invasive di qualsiasi tipo. Malgrado questa notevole elasticità verso l'uso del PFC, l'appropriatezza è stata valutata intorno al 63%, sia nei piccoli ospedali che nelle strutture maggiori.

Un altro studio recente, condotto in Messico, riporta valori di appropriatezza addirittura pari al 3,8% sul totale delle prescrizioni<sup>3</sup>.

Parlando di appropriatezza, tuttavia, occorre porsi il problema di stabilire dei punti di riferimento con cui confrontare i dati, e la situazione si complica ulteriormente se, dagli scenari generali degli ospedali, si parla delle UTI. Purtroppo non disponiamo di uno studio randomizzato e controllato in terapia intensiva sull'uso del plasma. Un gruppo inglese ha effettuato uno studio sistematico sull'uso di tutti i componenti ematici nei pazienti critici. Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, condotto per 9 mesi che ha arruolato pazienti provenienti da 9 UTI di Londra, per un numero complessivo di 1247 pazienti. Di questi, il 53,4% è stato trasfuso con RBC, il 16,2% con PLT e il 22,5% con plasma: vi è, quindi, un cospicuo uso di plasma all'interno di quelle UTI. Le indicazioni ed i *trigger* per la trasfusione di PFC raccolti in questo studio sono stati soprattutto tre: allungamento del PT, emorragia in atto e

necessità di intervenire con procedure invasive. D'abitudine viene considerato invasivo qualsiasi intervento che comporta il superamento della barriera cutanea (quindi anche l'inserimento in una vena centrale), ma in altri contesti clinici è stato largamente dimostrato che situazioni di laboratorio di alterazione dell'emostasi non necessariamente comportano sanguinamento o pericolo per il paziente quando si procede a queste piccole manovre. I valori di PT, in tutti e tre i gruppi, risultavano intorno a 22-23". Il medico rianimatore tendeva, quindi, a trasfondere il plasma quando si trovava davanti ad un prolungamento del PT, non era importante se con o senza emorragia in atto, in relazione spesso alla necessità di dover preparare il paziente a procedure invasive.

La terapia intensiva ha sostanzialmente due scenari: emergenza e trattamento di patologie specifiche. L'emergenza, a sua volta, può essere divisa in due grandi capitoli: fase pre-ospedaliera e fase di stabilizzazione. Uno studio ormai classico pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 1994 – classico perché ha portato ad un cambiamento delle strategie di primo soccorso: anche in Italia tutti i Servizi 118 hanno implementato questo metodo nei loro interventi – condotto dal *Servizio di emergenza medica* di Houston, arruolava 598 pazienti adulti che presentavano ferite penetranti, per la maggior parte da arma da fuoco, e pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mm Hg<sup>4</sup>.

Questi pazienti venivano randomizzati per avere una rianimazione immediata oppure ritardata. Nel primo caso era consentita la somministrazione di soluzione di Ringer fino al ripristino di un livello di volemia ritenuto soddisfacente dal soccorritore; nell'altra situazione il paziente non veniva assolutamente trattato e veniva trasferito il più rapidamente possibile al Trauma Center. In pratica, quindi, sono stati esaminati pazienti *diluiti* e pazienti *non diluiti*. Tra di essi si evidenziava una differenza significativa nei valori di laboratorio al momento del ricovero: nei pazienti *diluiti* sia il PT che l'aPTT risultavano più lunghi rispetto ai pazienti *non diluiti*. In maniera del tutto singolare, però, in questi pazienti la somministrazione di PFC o di concentrati piastrinici in sala operatoria era esattamente sovrapponibile, mentre la perdita di sangue risultava maggiore nei pazienti *diluiti* e, cosa più importante, anche la mortalità di questi pazienti risultava più elevata. Le possibili cause di sanguinamento anomalo dopo trasfusione massiva sono:

- *Trombocitopenia da diluizione, trombocitopenia da acidosi, ipotermia, ipocalcemia, shock*: si verifica dopo scambio di 1,5 volumi ematici o trasfusione di 12-20 unità di sangue.
- *Diluizione fattori dell'emostasi*: Diluizione progressiva dei fattori di coagulazione (I, II, V, VII, VIII e X). Per un tasso di fattori fra il 20 ed il 40% il rischio emorragico è incostante, a tassi < 20% è costante. Il tasso minimo raccomandato è del 40%.
- *Coagulopatia da consumo*: Raramente da trasfusione massiva, ma legata al sanguinamento iniziale o ad uno stato emodinamico instabile. Presente in media nel 30%.

È possibile che l'effetto di diluizione dei fattori di coagulazione abbia portato ad un aumento del sanguinamento e che quindi la somministrazione di maggiori quantità di sangue abbia portato delle conseguenze negative. Oppure, è possibile che la ripresa più rapida della pressione, cioè un fatto puramente meccanico, abbia rimosso i trombi spontanei che si erano creati nel momento dell'evento traumatico.

Per quanto attiene ai problemi correlati con la trasfusione massiva, vorrei attirare l'attenzione sul fatto che la maggior parte degli studi effettuati in proposito sono piuttosto datati e riguardano coorti di pazienti trasfusi non solo con emazie concentrate, ma anche con sangue intero. È quindi possibile che molti di questi lavori debbano essere rivisitati, perchè quasi certamente questi pazienti ricevevano con la trasfusione anche fattori della coagulazione. Esistono molte formule per affrontare il problema delle trasfusioni massive; tuttavia un vecchio

studio italiano del 1982, esaminandone alcune, ha dimostrato, sin da allora, che l'uso indiscriminato di componenti ematici basati su formule standard non sembra giustificato.

La maggior parte degli autori ritiene che la trasfusione di PFC sia necessaria in presenza di sanguinamento microvascolare e di alterazioni di laboratorio significative, dopo normalizzazione della volemia. Tuttavia, nello scenario clinico routinario, non sempre i test sono eseguibili rapidamente e nel momento in cui il PFC sia realmente necessario. Il PFC può non essere immediatamente disponibile poiché uno scongelamento eccessivamente rapido potrebbe provocare degli effetti negativi, oppure non può essere infuso rapidamente per rischi di sovraccarico in pazienti verosimilmente già normovolemici. Tutti questi problemi potrebbero costituire una discrasia tra aspetti scientifici e culturali e aspetti pratici di comportamento dei rianimatori.

Nel 2002, in Gran Bretagna è stato inviato un questionario a tutti i rianimatori, in cui erano prospettati quattro scenari (trauma, sepsi, polmonite, sanguinamento gastro-enterico), per nessuno di essi gli autori hanno previsto domande sull'uso di PFC: evidentemente non è stato possibile formulare delle chiare situazioni cliniche da cui ottenere risposte significative ai fini del raggiungimento di un consenso; mentre, invece, in tutti e quattro gli scenari sono state previste tutte le possibili complicanze che possono condurre ad una trasfusione di RBC e/o PLT.

In Francia, il *Registro nazionale delle aferesi* è curato da un anestesista che ha pubblicato molto sull'argomento, presentando, tuttavia, un dato un pò strano: l'uso del plasma come liquido di sostituzione, da solo o in associazione con macromolecole, era sceso al 3% negli anni 1987/88, ed è poi progressivamente risalito fin dai primi anni '90, arrivando al 12,5% nel 1998 e al 17,1% nel 1999, come risulta dall'ultimo aggiornamento dei dati<sup>5</sup>. Gli Autori sostengono che questo aumento sia correlato con un incremento del numero di pazienti trattati per porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitica-uremica e altre sindromi emorragiche non ben specificate. La mia idea è che in alcuni Paesi, tra cui la Francia, si intravede una spinta dell'industria verso l'uso routinario del plasma inattivato come farmaco di sostituzione.

L'ultima cosa da dire riguarda un problema importante per gli anestesisti e poco studiato: la *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI). Recentemente su *JAMA*<sup>6</sup> è stato riportato un caso acuto mortale, successivo ad una somministrazione di PFC, usato per antagonizzare il Coumadin prima di un intervento chirurgico. Il plasma proveniva da una donatrice abituale di 54 anni, multipara, che aveva effettuato 290 donazioni precedenti, di cui 73 negli ultimi due anni. Il riesame di tutta la documentazione relativa alle trasfusioni effettuate con il plasma proveniente da questa donatrice negli ultimi due anni, ha condotto all'individuazione di 15 episodi di TRALI in 13 pazienti, diagnosticati in maniera errata.

In Svezia è stato condotto uno studio su 105 pazienti ricoverati in UTI, randomizzati per ricevere almeno 2 unità di plasma delle quali 1 da donatrice multipara, i cui risultati sono stati pubblicati su *Transfusion*<sup>7</sup>. Questo studio ha documentato l'insorgenza di un peggioramento degli indici di scambio per i pazienti ventilati in terapia intensiva, soprattutto in riferimento a trasfusioni di unità di plasma da donatrici multipare. Purtroppo in questo lavoro veniva inserito un criterio di esclusione alquanto drastico, cioè non sono stati valutati tutti i pazienti con *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS), diagnosticata o sospetta, che sono proprio quelli in cui un eventuale ulteriore peggioramento della funzionalità respiratoria potrebbe portare ad esiti negativi della terapia. Un lavoro molto recente su *Blood*<sup>8</sup> rivede il problema dell'epidemiologia della TRALI e sminuisce l'importanza del plasma delle donatrici multipare.

Per concludere, l'uso del plasma in terapia intensiva ha pochissime indicazioni specifiche: un uso estremamente esteso (22%) probabilmente va rivisto e non è escluso che, soprattutto in pazienti con insufficienza respiratoria acuta di tipo ARDS, quest'uso sia addirittura pericoloso.

## Bibliografia

1. Belocil H, Brosseau M, Benhamon D. Transfusion af fresh frozen plasma (FFP): audit of prescription. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001;20(8):686-92.
2. Schofield WN, Rubin GL, Dean MG. Appropriateness of platelet, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusion in New South Wales public hospitals. *Med J Aust* 2003;178(3):117-21.
3. Pita-Ramirez L, Carbajal BEC, Zavala CO. Fresh hrozen plasma transfusion indications, in a general hospital. *Rev Invest Clin* 1999;51(2):89-92.
4. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *NEJM* 1994;331(17):1105-9.
5. Korach JM, Petitpas D, Poirion L, Vincent N, Berger PH, Chillet P; French Registry Study Group. 14 years of therapeutic plasma exchange in France. *Transfusion and Apheresis Science* 2001;25:73-7.
6. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002;287(15):1968-71.
7. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001;41(3):317-22.
8. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101(2):454-62.

## INDICAZIONI ALL'USO DEL PLASMA INATTIVATO

Marco Lorenzi

Banca del Sangue e del Plasma, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista", Torino

### Introduzione

La ricerca della massima sicurezza in ambito trasfusionale è da tempo indirizzata verso la prevenzione della trasmissione – attraverso gli emocomponenti – di infezioni virali, in particolare HBV, HCV ed HIV. Le procedure impiegate a tal scopo sono di notevole efficacia, ma il rischio zero non è stato raggiunto e a tal fine sono mirati ulteriori sforzi di ricerca e tecnologici. Tra le tecnologie disponibili vi è l'inattivazione virale degli emocomponenti ed in particolare del plasma.

In merito all'incidenza attuale della trasmissione di malattie virali rispetto ad altri rischi connessi alla trasfusione, un prodotto è tanto più valido quanto maggiormente in grado di ridurre altri rischi, mantenendo le caratteristiche di inattivazione virale per cui è stato concepito e la capacità di correggere efficacemente i deficit coagulativi.

In particolare sono importanti la capacità di inattivare anche virus non capsulati, protozoi e batteri, la riduzione di effetti collaterali legati a contaminazione leucocitaria, la riduzione di reazioni emolitiche da incompatibilità antigene-anticorpo eritrocitaria, la prevenzione della *Graft versus Host Disease* (GvHD) associata alla trasfusione, la prevenzione di reazioni tipo *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI).

### Metodi di inattivazione e caratteristiche dei prodotti

Le metodiche per inattivare il plasma includono trattamenti con:

- solvente-detergente (S/D);
- blu di metilene (MB) e luce;
- psoraleni – in particolare Amotosalen (S59) – e luce;
- inactina;
- riboflavina.

Attualmente sono disponibili prodotti inattivati con S/D e con MB ed a breve sarà disponibile la tecnologia con amotosalen.

Il trattamento con S/D prevede lo scongelamento delle singole unità, che sono successivamente sottoposte a filtrazione per rimuovere elementi e frammenti cellulari, la costituzione di pool di dimensioni variabili ed il loro trattamento con Tri(n-butyl)fosfato (TNBP) e Triton X-100. Infine, il solvente ed il detergente sono rimossi con estrazione con olio, cromatografia idrofobica e filtrazione sterile. La dimensione dei pool varia per i diversi produttori: la tecnologia Octaplas (Europa) prevede pool di 380 litri; quella Vitex (USA) prevede dimensioni molto più cospicue (1500 litri); mentre in Francia sono usati pool di 40 litri.

Il trattamento con MB prevede l'aggiunta di MB (1  $\mu$ M) e l'esposizione alla luce per 20-60 minuti. Il MB non inattiva virus intracellulari e perciò le unità sono preventivamente congelate e scongelate o filtrate per rompere o rimuovere i leucociti. Recentemente è possibile aggiungere un'ulteriore fase di filtrazione per rimuovere il MB. Il trattamento si applica alle singole unità di

plasma e non richiede quindi la costituzione di pool. Sono disponibili commercialmente metodiche che possono essere impiegate nel singolo Centro trasfusionale, altrimenti è possibile utilizzare procedure che prevedono l'invio delle unità da trattare a stabilimenti dedicati.

Il trattamento con psoraleni (amotosalen) prevede l'aggiunta del composto al plasma ad una concentrazione di 150 M e l'esposizione ad una fonte di UVA per 3 minuti. Successivamente è prevista l'interazione per 1 ora con un apparato (disco) in grado di ridurre a bassi livelli la concentrazione di psoraleni. Il trattamento non richiede la costituzione di pool ed attualmente sta completando i trial clinici.

Nella tabella seguente (Tabella 1) sono riassunte alcune caratteristiche relative alla capacità di inattivare i patogeni di questi tre prodotti.

**Tabella 1. Capacità del solvente-detergente (S/D), del blu di metilene (MB) e di psoraleni di inattivare i patogeni**

Patogeno	Grado di sicurezza probabile		
	Plasma S/D	Plasma MB	Plasma S-59
HBV	+++	+	+
HCV	+++	+++	+++
HIV	+++	++	+++
B19	-(NAT)	-	(+)
HAV	-(NAT)	+	-
Virus capsulati	+++	++	++
Virus non capsulati	-	+	+
Batteri	+++	-	+++
Protozoi	+++	-/+	+++

Per quanto riguarda il contenuto di fattori della coagulazione dei prodotti citati, l'insieme dei dati disponibili consente di affermare che tutti sono in grado di correggere alterazioni coagulative; essi, inoltre, presentano in tutti i casi livelli normali di metalloproteasi (quest'ultima osservazione, tuttavia, per quanto riguarda il plasma MB è basata su pochi dati che per altro non sono relativi a batch di produzione, ma a singole unità). Nella tabella seguente (Tabella 2) sono riportati i parametri di laboratorio relativi alla funzionalità emostatica dei diversi prodotti.

La Tabella 3 riassume alcune caratteristiche dei vari prodotti, confrontando i diversi tipi di plasma inattivato con il Plasma Fresco Congelato (PFC).

Alcuni aspetti specifici sono però degni di ulteriori considerazioni. La necessità di utilizzare pool di donazioni introduce un importante variabile nel sistema. Da un punto di vista generale rende lo stesso intrinsecamente più fragile perché nuovi virus (non capsulati) potrebbero eludere il processo di inattivazione, di conseguenza una singola unità contaminata potrebbe infettare più riceventi. Al contrario, la possibilità di diluizione della carica batterica e l'eventuale presenza di anticorpi neutralizzanti potrebbe rappresentare un fattore protettivo nei confronti dell'eventualità succitata. In sostanza l'uso di pool rappresenta una scommessa: se un eventuale, futuro agente patogeno trasmissibile con la trasfusione è inattivabile dal processo in pool (S/D) la scommessa è vinta, viceversa, è difficile prevedere le possibili conseguenze. D'altra parte, l'uso di pool è teoricamente in grado di influenzare reazioni trasfusionali potenzialmente fatali e il cui riconoscimento sta aumentando di frequenza, come quelle a tipo TRALI. In effetti, la diluizione di eventuali anticorpi antileucocitari potrebbe diminuire la frequenza o quantomeno l'espressività clinica di reazioni di questo tipo e questo potrebbe essere particolarmente significativo nei casi in cui si usano alte velocità di infusione (ad esempio *plasma exchange*).

**Tabella 2. Parametri di laboratorio relativi alla funzionalità emostatica del plasma S/D, plasma MB e plasma S59**

Parametro	Plasma S/D (Δ max vs FFP)	Plasma MB (Δ max vs FFP)	Plasma S59 (Δ max vs FFP)
PT (s)	0,3	1,5	
aPTT (s)	2	8	
TT (s)	1	3	
Fibrinogeno (g/L)	0.2	1	13
F V (U/100 mL)	9	32	2
F VIII (U/100 mL)	20	33	27
F IX (U/100 mL)	3	23	5
F XI (U/100 mL)	17	27	9
F XIII (U/100 mL)	15	16	
VWF:Rco (U/100 mL)	6	29	
Antitrombina (U/100 mL)	9	2	5
Proteina C (U/100 mL)	11	7	3
Proteina S (U/100 mL)	51	0	0
Inibitore C1-esterasi (U/100 mL)	7	27	
Plasminogeno (U/100 mL)	7	1	6
Inibitore plasmina (U/100 mL)	76	5	13
Antitripsina (U/100 mL)	25	nt	
Proteina clivante vWF (U/100 mL)	0	0*	conservata
Marker attivazione emostasi	non aumentati	non aumentati	non aumentati

\* Cardigan R *et al. Br J Haematol* 2002;117:253-4

**Tabella 3. Caratteristiche del plasma fresco congelato (PFC), plasma S/D, plasma MB e plasma S59**

Plasma	Vantaggi	Svantaggi
PFC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampiamente sperimentato con indicazioni e rischi definiti</li> <li>- Basso costo</li> <li>- Margine terapeutico efficace</li> <li>- Assenza di tecnologie aggiuntive rispetto al presente</li> <li>- Buona sicurezza virale con quarantena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rischio infettivo basso, ma presente</li> <li>- Prodotto non standard</li> <li>- Nessuna garanzia per virus emergenti</li> <li>- Rischi immunoematologici naive</li> </ul>
S/D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inattivazione virus capsulati</li> <li>- Prodotto standard</li> <li>- Rimozione leucociti e frammenti di leucociti</li> <li>- Mancanza dei LVW</li> <li>- Diluizione di anticorpi (anti HLA)</li> <li>- Milioni di unità trasfuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deriva da pool di donazioni</li> <li>- Formato ed indicazioni d'uso poco pratiche</li> <li>- Carenza antitripsina, antiplasmina, proteina S</li> <li>- Teorico rischio di iperfosfatemia</li> <li>- Non inattiva virus non capsulati</li> </ul>
MB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fattibile nei singoli centri</li> <li>- Su singole unità</li> <li>- Inattivazione virus capsulati</li> <li>- Possibile rimozione di leucociti</li> <li>- Milioni di unità trasfuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prodotto non standard</li> <li>- Mutageno?</li> <li>- Perdita sensibile di alcuni fattori</li> <li>- Metodica lunga</li> </ul>
S59	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inattivazione virus capsulati</li> <li>- Inattivazione virus non capsulati</li> <li>- Inattivazione linfociti</li> <li>- Su singola unità</li> <li>- Disponibile metodica equivalente per eritrociti e piastrine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non completa rimozione dell'agente inattivante e dei suoi prodotti</li> <li>- Limitata esperienza clinica</li> </ul>

## Efficacia e sicurezza

Oltre alla esperienza clinica – globalmente sono state infuse milioni di unità sia di plasma MB che di plasma S/D – sono disponibili numerosi studi che, più recentemente, rivedono la loro efficacia e/o sicurezza clinica.

Il plasma MB mostra una perdita cospicua di fattori della coagulazione, segnatamente FVIII, FIX e fibrinogeno. Non è ancora definita con esattezza la causa di tale evento e si discute sulla possibilità che tale causa risieda nei processi adottati nell'eliminazione dei patogeni intracellulari (filtrazione o congelamento/scongelo).

I dubbi sull'eventuale mutagenicità del MB – che hanno indotto il *Paul Ehrlich Institute* di Francoforte a non validare la metodica – hanno, inoltre, indotto l'introduzione di un'ulteriore procedura di filtrazione atta a rimuovere il MB, che però determina un ulteriore depauperamento dei fattori suddetti.

La perdita di fattori con l'intero procedimento è tale che in alcuni paesi (ad esempio, Gran Bretagna) sono stati ridefiniti i livelli di accettabilità del prodotto e che il crioprecipitato derivante da plasma MB non è comunemente adeguato per uso clinico. In proposito un gruppo di Barcellona ha valutato le variazioni di consumo di plasma e crioprecipitato dopo l'introduzione del plasma MB, registrando un incremento dell'uso di ambedue gli emocomponenti – se paragonato agli anni precedenti – e interrogandosi se tale incremento poteva annullare gli eventuali vantaggi di avere a disposizione un prodotto inattivato. Un altro gruppo spagnolo ha valutato l'uso del plasma MB in corso di plasma exchange per TTP concludendo che nel gruppo trattato con plasma MB il consumo di emocomponenti risultava aumentato, senza un miglioramento dei risultati clinici.

Per quanto riguarda il plasma S/D gli effetti collaterali descritti compongono un quadro ancora più complesso.

Nel 1999 uno studio sul plasma inattivato con S/D negli USA dimostrava che l'antiplasmina era virtualmente tutta inattiva e che l'antitripsina aveva un'attività del 50% rispetto ai valori basali, per tali motivi è stata messa in discussione la correttezza dell'uso del plasma S/D in situazioni come la coagulazione intravascolare disseminata, la sepsi, gli stati iperfibrinolitici come il trapianto epatico. Nell'ottobre 2000 una lettera del FDA segnalava 6 eventi fatali presso una singola istituzione in corso di trapianto epatico per eventi trombotici o emorragici in cui era stato usato del plasma trattato con S/D. Successivamente erano riportati altri eventi sfavorevoli e, nel marzo 2002, una nuova comunicazione della FDA sanciva che il plasma S/D non avrebbe dovuto essere trasfuso a pazienti sottoposti a trapianto epatico o con malattie epatiche severe e coagulopatie note. Le ipotesi sull'inefficacia di questo prodotto in alcune situazioni particolari riguardano appunto la mancanza di alcuni fattori, quali: l' $\alpha$ -1 antitripsina e l'inibitore della plasmina.

Attualmente il plasma sottoposto a trattamento con S/D e tecnologia Vitex non risulta essere più in produzione. Un gruppo americano ha segnalato la comparsa di trombosi venose profonde in tre pazienti trattate con plasma S/D (Vitex) in corso di plasma exchange per microangiopatia trombotica; l'origine di tali eventi avversi è stata attribuita dagli autori anche alla carenza di proteina S funzionale nel prodotto inattivato.

Vi sono studi clinici che hanno paragonato, in situazioni particolari, il plasma S/D con il PFC.

Un gruppo olandese aveva notato, con l'introduzione del plasma S/D con tecnologia Octaplas, un incremento di iperfibrinolisi in corso di trapianto epatico motivandolo con la carenza di  $\alpha$ 2-antiplasmina. L'iperfibrinolisi – che compariva con frequenza tre volte maggiore nel gruppo trattato con plasma S/D – era associata ad un maggior sanguinamento e consumo di emocomponenti. Gli stessi autori facevano però notare che non era stata praticata alcuna terapia

antifibrinolitica. In effetti, i dati di un altro gruppo inglese non hanno evidenziato un problema rilevante in questo ambito. Va, comunque, rimarcato che questi ultimi dati, al contrario dei primi, sono riferiti a studi multicentrici in cui il consumo di plasma risultava essere minore e che, tuttavia, nel centro dove non si usava aprotinina l'iperfibrinolisi tendeva ad essere maggiore. Studi successivi condotti su plasma Octaplas hanno dimostrato che l'attività dei fattori ipoteticamente coinvolti è solo parzialmente diminuita e che, quindi, l'efficacia clinica di tale prodotto risulterebbe invariata anche in situazioni particolari.

Le differenze rilevate tra plasma S/D europeo e statunitense possono essere attribuite a variabili introdotte nei processi di lavorazione, come nel caso delle dimensioni dei pool di plasma soggetti ad inattivazione, o come procedure introdotte per scopi vari: ad esempio, le metodiche statunitensi prevedono un'ulteriore ultrafiltrazione che concentra le proteine al 10% ma riduce, però, anche i livelli di serpine.

## Indicazioni

Le linee guida e le indicazioni da utilizzare per il plasma inattivato sono le stesse del plasma fresco congelato, sebbene, attualmente non esistono ancora linee guida dedicate. In aggiunta, le linee guida pubblicate recentemente dall'*Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé* non operano alcuna distinzione tra il prodotto inattivato con S/D e quello disponibile dopo quarantena.

Le uniche situazioni in cui possono essere proposte delle linee guida dedicate per l'uso di prodotti inattivati sono i casi in cui questa risorsa sia limitata. I criteri adottati sono simili a quelli che si applicano all'uso di fattori ricombinanti della coagulazione. La regione Piemonte aveva definito, in particolare per il plasma inattivato con S/D, le seguenti indicazioni:

1. Coagulopatie: privilegiare i fattori disponibili come emoderivati.
2. Pazienti poli- o multi-trasfusi: PFC convenzionale.
3. Pazienti con malattie infettive note (HCV, HBV, HIV): PFC convenzionale.
4. Pazienti immunodepressi e/o trapiantati: *può essere opportuno* scegliere il plasma inattivato
5. Pazienti con microangiopatia trombotica acuta all'esordio o in recidiva. Pazienti pediatrici o molto giovani (0-18 anni): *plasma inattivato* se i *marker* virali sono negativi e se non si prevede ampio utilizzo di altri emocomponenti
6. Pazienti con minime aspettative di vita: *non è giustificato* l'uso di plasma inattivato.

Lo scopo, condivisibile, di queste linee guida è gestire in modo razionale una risorsa limitata, ma non sono una soluzione esente da critica del problema. In effetti, visti gli attuali rischi infettivi, privilegiare uno specifico paziente rispetto ad un altro assume caratteristiche che si avvicinano di più ad affidarsi alla sorte che avere sicurezze sulla prognosi. In ogni caso la decisione di usare o meno plasma inattivato non dovrebbe essere lasciata al singolo sanitario e tale risorsa dovrebbe avere uguale disponibilità di accesso. È evidente che l'uso di tale risorsa non può basarsi su un'analisi del rapporto costo/beneficio e dell'efficacia di tale intervento, unanimemente ritenuto costoso e con vantaggi che non compensano l'impegno economico ed organizzativo. Decisioni di questo genere devono essere normate dal Legislatore e recepite dai Livelli Essenziali di Assistenza.

È altrettanto evidente che interventi mirati esclusivamente o principalmente alla prevenzione del rischio infettivo possono determinare squilibri nel sistema trasfusionale: infatti se, da un lato, tale rischio risulta essere estremamente limitato e pur tuttavia vengono investite notevoli risorse – rendendo ancora più complesso un sistema che già tende all'ipertrofia – dall'altro vi

sono rischi per i quali è ampiamente dimostrata una frequenza elevata, ma che, al contrario, sono oggetto di scarsi investimenti.

Inoltre per giudicare la sicurezza complessiva di queste misure bisogna definire quale è il termine di paragone. Sono disponibili dati relativi a milioni di unità trasfuse di plasma inattivato con S/D o MB, ma se il rischio attuale di trasmettere l'HIV in Germania è di 1/5.000.000 di unità, anche eventi aneddotici devono essere presi in considerazione.

Il sistema di emovigilanza in Italia è sicuramente ancora in fase iniziale e la mancanza di dati rende la situazione ancora più fragile. È vero che lo scopo di ottenere la massima sicurezza trasfusionale è doveroso, ma deve essere definito un livello di rischio giudicato accettabile. Deve essere poi chiaro che la tendenza a ridurre il rischio infettivo, costi quello che costi, può essere condivisa, ma che questo non è l'unico rischio della trasfusione e che in un'epoca di risorse limitate quello che viene impiegato ad uno scopo è sottratto ad un altro. Questo vale sicuramente in una prospettiva globale, ma è altrettanto valido limitatamente al mondo occidentale od al nostro Paese.

Un altro maggiore progresso sarebbe l'introduzione di prodotti, virus inattivati, che siano in grado di prevenire o ridurre anche rischi diversi da quello infettivo virale. Sono ad esempio in fase di studio prodotti inattivati con S/D che provengono da pool di donazioni di gruppo A, B, ed AB che possono essere trasfusi indipendentemente dal gruppo del paziente.

In conclusione le indicazioni all'uso di plasma inattivato ricalcano quelle del prodotto non trattato. I prodotti attualmente disponibili sono stati usati con successo da molti anni, ma hanno caratteristiche precise e diverse fra le varie tecnologie ed anche nell'ambito di una stessa tecnologia le specifiche di produzione possono portare a prodotti non sovrapponibili per profilo terapeutico e di sicurezza.

Esistono alcune situazioni particolari in cui è necessario, usando i prodotti inattivati, una maggiore attenzione e sorveglianza. È invece sicuramente indispensabile che in ogni caso siano diffuse utilizzate e verificate le linee guida per l'uso del plasma, senza ulteriori specificazioni.

## Bibliografia consigliata

- Amotosalen: Allogeneic Cellular Immunotherapies System, INTERCEPT trade mark Plasma System, INTERCEPT trade mark Platelet System, S 59. *BioDrugs* 2003;17(1):66-8.
- Alving B *et al.* How to improve transfusion medicine. A treating physician's perspective. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(6):492-5.
- Apfelroth S. Viral safety of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2000;40(9):1149-50.
- Atance R, *et al.* Transfusing methylene blue-photoactivated plasma instead of FFP is associated with an increased demand for plasma and cryoprecipitate. *Transfusion* 2001;41(12):1548-52.
- Aznar JA, *et al.* Influence of methylene blue photoactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. *Vox Sang* 2000;79(3):156-60.
- Aznar JA, *et al.* Clotting factors in cryoprecipitate and cryo-supernatant prepared from MB-treated fresh plasma. *Transfusion* 2000;40(4):493.
- Barz D, *et al.* Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thromb Res* 2002;107 Suppl 1:S23.
- Baudoux E, *et al.* Hemovigilance: clinical tolerance of solvent-detergent treated plasma. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:237-9.
- Beck KH, *et al.* Protocol and preliminary results of a clinical study for comparison of solvent/detergent-inactivated plasma VIP versus FFP with special consideration of the balance of hemostasis. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:440-4.

- Beck KH, *et al.* Comparison of Solvent/Detergent-Inactivated Plasma and Fresh Frozen Plasma under Routine Clinical Conditions. *Infusionsther Transfusionsmed* 2000;27(3):144-148.
- Beeck H, *et al.* In vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:219-23.
- Biesert L, *et al.* Solvent/detergent treatment of human plasma--a very robust method for virus inactivation. Validated virus safety of Octaplas. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:207-12.
- Blumberg N, *et al.* Mortality risks, costs, and decision making in transfusion medicine. *Am J Clin Pathol* 2000;114(6):934-7.
- Budde U, *et al.* Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
- Burnouf T, *et al.* Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev* 2000;14(2):94-110.
- Cardigan R *et al.* Levels of von Willebrand factor-cleaving protease are normal in methylene blue-treated fresh-frozen plasma. *Br J Haematol* 2002;117(1):253-4.
- Ciaravino V. Preclinical safety of a nucleic acid-targeted Helinx compound: a clinical perspective. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 11):12-9.
- Corash L. Inactivation of infectious pathogens in labile blood components: meeting the challenge. *Transfus Clin Biol* 2001;8(3):138-45.
- Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa and leukocytes in platelet and red cell concentrates. *Vox Sang* 2000;78 Suppl 2:205-10.
- Corbin F. 3rd. Pathogen inactivation of blood components: current status and introduction of an approach using riboflavin as a photosensitizer. *Int J Hematol* 2002;76 Suppl 2:253-7.
- de Jonge J, *et al.* Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg* 2002;94(5):1127-31.
- de la Rubia J, *et al.* Role of methylene blue-treated or fresh-frozen plasma in the response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;114(3):721-3.
- Evans G, *et al.* Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol*. 1999 Apr;21(2):119-23.
- Evatt BL, *et al.* Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. *Haemophilia*. 2002 May;8(3):221-9.
- Flamholz R *et al.* Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep venous thromboses? *J Clin Apheresis* 2000;15(3):169-72.
- Follea G *et al.* Viral attenuation of labile blood products. *Transfus Clin Biol* 1996;3(2):113-23.
- Freeman JW, *et al.* A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:225-9.
- Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000;78 Suppl 2:211-5.
- Goubran HA, *et al.* Virucidal heat-treatment of single plasma units: a potential approach for developing countries. *Haemophilia* 2000;6(6):597-604.
- Hambleton J, *et al.* Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002;42(10):1302-7.
- Harrison CN, *et al.* Plasma exchange with solvent/detergent-treated plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;94(4):756-8.

- Haubelt H, *et al.* Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002;82(1):9-14.
- Heiden M, *et al.* Quality of therapeutic plasma-requirements for marketing authorization. *Thromb Res* 2002;107 Suppl 1:S47.
- Hellstern P, *et al.* Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002;107 Suppl 1:S53.
- Hellstern P, *et al.* Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002;107 Suppl 1:S3.
- Hellstern P, *et al.* Prospective study on efficacy and tolerability of solvent/detergent-treated plasma in intensive care unit patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20 Suppl 2:16-8.
- Hornsey V, *et al.* Cryoprecipitate prepared from methylene blue-treated fresh plasma. *Transfusion* 2001;41(1):151-2.
- Hornsey VS, *et al.* A potentially improved approach to methylene blue virus inactivation of plasma: the Maco Pharma Maco-Tronic system. *Transfus Med* 2001;11(1):31-6.
- Hornsey VS *et al.* Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Br J Haematol* 2000;109(3):665-70.
- Horowitz B, *et al.* Virus inactivation by solvent/detergent treatment and the manufacture of SD-plasma. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:203-6.
- Horowitz B, *et al.* Solvent/detergent-treated plasma: a virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma. *Blood* 1992;79(3):826-31.
- Horowitz B, *et al.* Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5 Suppl 3:S21-8; discussion S29-S30.
- Horowitz MS, *et al.* SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:231-5.
- Inbal A *et al.* Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4(4):599-604.
- Jackson BR. Update of cost-effectiveness analysis for solvent-detergent-treated plasma. *JAMA* 1999;282(4):329.
- Just B, *et al.* Detection of parvovirus B19 DNA in solvent-detergent plasma. *Vox Sang* 2002;83(2):167
- Keeling DM, *et al.* Cryoprecipitate prepared from plasma virally inactivated by the solvent detergent method. *Br J Haematol* 1997;96(1):194-7.
- Klein HG, *et al.* Current status of solvent/detergent-treated frozen plasma. *Transfusion* 1998;38(1):102-7.
- Koenigbauer UF, *et al.* Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000;40(10):1203-6.
- Korneyeva M, *et al.* Enveloped virus inactivation by caprylate: a robust alternative to solvent-detergent treatment in plasma derived intermediates. *Biologicals* 2002 ;30(2):153-62.
- Lambrecht B, *et al.* Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light. *Vox Sang* 1991;60(4):207-13.
- Leebeek FW, *et al.* Coagulation factor levels in solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 1999;39(10):1150-1.
- Lerner RG, *et al.* Evaluation of solvent/detergent-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang* 2000;79(3):161-7.
- Mast AE, Stadanlick JE, Lockett JM, Dietzen DJ. Solvent/detergent-treated plasma has decreased antitrypsin activity and absent antiplasmin activity. *Blood* 1999;94(11):3922-7.

- Mayr WR, *et al.* Current status of solvent/detergent-treated frozen plasma, whole-blood inline filtration, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 1999;39(1):107.
- McCarthy LJ, *et al.* Completely converting a blood service region to the use of safer plasma. *Transfusion* 2000;40(10):1264-7.
- Miekka SI, *et al.* New methods for inactivation of lipid-enveloped and non-enveloped viruses. *Haemophilia* 1998;4(4):402-8.
- Moake J, *et al.* Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;84(2):490-7.
- Mohr H, *et al.* Methylene blue/light treatment of virus inactivated human plasma: production and clinical experience. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20 Suppl 2:19-24.
- Mohr H. Methylene blue and thionine in pathogen inactivation of plasma and platelet concentrates. *Transfus Apheresis Sci* 2001;25(3):183-4.
- Mohr H. Virus inactivation of fresh plasma. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 2:171-2.
- Mortelmans Y, *et al.* Preliminary results of a prospective randomized clinical study on the comparison of solvent- and detergent-inactivated plasma (SDP-TNBT/Triton X-100) and untreated fresh-frozen plasma. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:419-21.
- Noddeland H, *et al.* Universal solvent/detergent-treated fresh frozen plasma (Uniplas(R))-rationale and clinical properties. *Thromb Res.* 2002;107 Suppl 1:S33.
- Pamphilon D. Viral inactivation of fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 2000;109(4):680-93.
- Pereira A. Cost-effectiveness of transfusing virus-inactivated plasma instead of standard plasma. *Transfusion* 1999;39(5):479-87.
- Pindur G, *et al.* Indications for fresh frozen plasma: evaluation of virus inactivating preparations. *Beitr Infusionsther* 1993;31:74-80.
- Piquet Y *et al.* Virus inactivation of fresh frozen plasma by a solvent detergent procedure:biological results. *Vox Sang* 1992;63(4):251-6.
- Prince AM *et al.* Virus safety of pooled fresh-frozen plasma inactivated by solvent/detergent treatment. *Beitr Infusionsther* 1993;31:21-4.
- Rider JR, *et al.* Leucocytes can be eliminated from plasma by filtration prior to viral inactivation with methylene blue. *Vox Sang* 1998;74(3):209-10.
- Rider JR, *et al.* Removal of methylene blue from plasma via an adsorbent filter. *Vox Sang* 1998;74(1):1-6.
- Riggert J, *et al.* Filtration of methylene blue-photooxidized plasma: influence on coagulation and cellular contamination. *Transfusion* 2001;41(1):82-6.
- Simonsen AC, *et al.* Clinical tolerance of methylene blue virus-inactivated plasma. A randomized crossover trial in 12 healthy human volunteers. *Vox Sang* 1999;77(4):210-7.
- Solheim BG, *et al.* Viral safety of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2000;40(1):84-90.
- van Hulst M, *et al.* Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sang* 2002;83(2):146-55.
- Van Voorhis WC, *et al.* Trypanosoma cruzi Inactivation in Human Platelet Concentrates and Plasma by a Psoralen (Amotosalen HCl) and Long-Wavelength UV. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):475-9.
- Wagner SJ. Virus inactivation in blood components by photoactive phenothiazine dyes. *Transfus Med Rev* 2002;16(1):61-6.
- Wieding JU, *et al.* Inactivation of viruses in fresh-frozen plasma. *Ann Hematol* 1993;67(6):259-66.

- Williamson LM, *et al.* A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999;39(11-12):1227-34.
- Williamson LM, *et al.* Virally inactivated fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1995;69(3):159-65.
- Wollowitz S. Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 11):4-11.
- Wollowitz S. Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 11):4-11.
- Zeiler T, *et al.* The effect of methylene blue phototreatment on plasma proteins and in vitro coagulation capability of single-donor fresh-frozen plasma. *Transfusion* 1994;34(8):685-9.

## DIBATTITO

Domanda Federici: Le mie sono richieste di precisazione, piuttosto che vere domande, e mi rivolgo a tutti i Relatori con la speranza di stimolare la discussione. Dal collega Biancofiore, che ha parlato di tromboelastografia, vorrei sapere se il metodo che ha presentato – una variazione del classico tromboelastogramma usato da molti chirurghi ed anestesisti – è stato validato con uno studio multicentrico. La richiesta nasce dalla nostra esperienza nella Società Italiana di Trombosi ed Emostasi per la standardizzazione del PT che ha richiesto diversi anni di studio: mi auguro che un analogo percorso sia seguito in questo caso. L'altra domanda è per il collega Lorenzi a cui chiedo qual è l'uso reale del crioprecipitato nell'esperienza della loro pratica clinica e quali strutture trasfusionali lo producono ancora oggi, quando esistono sia prodotti trattati con solvente-detergente che contengono fattore Von Willebrand, sia concentrati di fibrinogeno. Terza domanda ancora molto breve: vorrei sapere, anche qui nella vostra pratica di anestesisti e chirurghi, quanti casi di eccesso di vitamina K sono stati trattati con concentrati di complesso protrombinico e non con plasma e, da ultimo, per quale motivo un paziente con una carenza congenita di Fattore V o di Fattore II non deve avere un plasmaderivato trattato come per la malattia di von Willebrand.

Risponde Biancofiore: Parto da una premessa che per ragioni di tempo non ho fatto: questo metodo non vuole essere, né lo proponiamo come un sostituto dell'esame di laboratorio. Però – citando una vecchia battuta del Prof. Bellocchi, uno dei padri storici dell'anestesia italiana, che diceva: "il lavoro dell'anestesista è rappresentato da ore di noia intervallate da attimi di terrore", vorrei dire che in questi attimi di terrore, quando probabilmente non c'è molto tempo per aspettare i risultati del laboratorio, uno strumento che fornisca dati in tempi ragionevoli (circa 15/20 minuti) e con un impatto visivo immediato in merito alla situazione clinica in corso, forse non risolve, ma comunque può essere di aiuto. In merito alla validazione scientifica, esistono vari lavori su riviste di settore, ad esempio *British Journal of Anesthesiology*, dove viene fatta una validazione su categorie selezionate (trapianti di fegato, pazienti ostetrici) ed in cui si può trovare uno studio di confronto con il tromboelastografo da cui si evince una sostanziale identità. Questo metodo, quindi, non vuole assolutamente sostituire il laboratorio ma in casi particolari può essere una guida. Riguardo alla domanda sul crioprecipitato, mi rivolgo alla Dr.ssa Hassan ed ai dati del Registro Nazionale Sangue e Plasma.

Risponde un relatore: Per quanto riguarda il crioprecipitato, è chiaro che ci si riferiva a linee guida del 1996 e penso che ormai l'uso sia scomparso. Alcune reazioni da trasfusione sembrano assolutamente inesistenti semplicemente perché nessuno le ricerca. Il problema sulla popolazione generale probabilmente non si pone, ma su una popolazione specifica di pazienti con insufficienza respiratoria acuta, ricoverati in rianimazione e ventilati, forse si pone. Nei pazienti in cui non si può attendere l'arrivo della vitamina K e plasma, sicuramente si usa il crioprecipitato. In altre situazioni quando c'è la possibilità di attendere non c'è problema.

Domanda di un partecipante: Domanda per il Prof. Biancofiore. Vorrei sapere i tempi di risposta dell'apparecchio, se è stato utilizzato nella diagnosi precoce ed, infine, l'importanza dei costi.

Risponde Biancofiore: È un campo abbastanza fertile di ricerca, anche perché lo strumento in Italia non è diffusissimo essendo usato in 3-4 centri. Sostanzialmente, segue la stessa filosofia della tromboelastografia, una metodica dapprima abbandonata e poi riscoperta da

chi si occupa di trapianto di fegato, anche perché, attualmente, utilizza degli attivatori che permettono la formazione della curva in tempi più brevi.

Domanda Marconi: Una domanda a chi ha parlato dell'uso del plasma in terapia intensiva: vorrei una conferma sulla corretta indicazione nel caso di politraumatizzati con acidosi, ipotermia e coagulopatia documentata in cui si parla di beneficio dell'uso del plasma. Vorrei, inoltre, aggiungere un commento all'ultima relazione. Immaginate che in un giardino di Roma scoppi un incendio e la protezione civile, non sapendo bene dove sia l'incendio, butti acqua su tutti i giardini. Io non trovo corretto che si dica che è stato spento un incendio laddove non c'era nulla. La maggior parte dei giardini erano bagnati, ma solo in uno c'è stato un incendio spento. Plasma trattato con solvente/detergente o con blu di metilene: è corretto dire che è stato trattato perché questo è stato fatto, non è corretto dire che è stato virus-inattivato, perché nella maggior parte non c'è nessun virus e non si è inattivato proprio nulla: c'è solo un giardino bagnato.

Risponde un relatore: I pazienti politraumatizzati hanno disturbi della coagulazione indipendentemente dalla quantità di sangue trasfuso ed è evidente che il problema è legato a molti fattori tra cui uno dei principali è l'ipotermia e altri fattori importanti sono l'acidosi. Non bisogna truccare l'acidosi attraverso la somministrazione di farmaci. Non esiste uno studio randomizzato, controllato che dimostra che in una situazione di questo genere una somministrazione di plasma fuori dalle indicazioni tradizionali abbia un'applicazione concreta.

Domanda De Angelis: Perché la riduzione di multimeri ad elevato peso molecolare del Willebrand in qualche maniera dovrebbe essere vantaggiosa?

Risponde Lorenzi: Perché sono implicati nella patogenesi della sindrome di Moschowitz e, sebbene non vi siano studi controllati, una delle strategie normalmente adottate nei Centri Trasfusionali quando un paziente affetto da sindrome di Moschowitz non risponde, è l'uso di plasma criodepleto.

De Angelis: Riguardo alla sindrome di Moschowitz non ho dubbi, ma in generale nelle poche indicazioni cliniche nella trasfusione ...

Lorenzi: Esclusivamente per le microangiopatie.

De Angelis: Io sono ancora più caustico di Maurizio Marconi. Secondo me, nel caso del plasma cosiddetto virus-inattivato, abbiamo perso il fondamento iniziale dell'essere – o del provare in qualche maniera ad essere – degli uomini di scienza. Perché quando si sperimenta un nuovo farmaco, il primo aspetto da considerare è valutarne l'efficacia, che deve essere almeno pari rispetto al precedente, e gli effetti collaterali, che devono essere minori o almeno uguali. Viceversa, nel caso del plasma inattivato abbiamo preso un abbaglio ed abbiamo creduto che la minore presenza di virus forse lo rendeva migliore, ma non ci siamo affatto posti il problema degli altri effetti collaterali e non attesi di questi prodotti.

Domanda di un partecipante: Nelle linee guida che sono state citate non si è parlato dell'impiego del plasma nei grandi ustionati e negli ustionati in genere. Vorrei un chiarimento in merito.

Risponde un relatore: C'è un uso notevolissimo di plasma nei grandi ustionati in generale, sia in Italia che all'estero, sebbene questo non sia del tutto giustificato. È tuttavia necessario approfondire il discorso. La malattia da ustione comporta uno shock che, nelle fasi iniziali, è dovuta principalmente alla perdita di sodio, a cui si susseguono altri episodi. Il punto critico è il tempo necessario per fronteggiare questa prima fase. Il problema degli ustionati,

comunque, apre un capitolo diverso rispetto ai temi trattati oggi. Va rilevato che c'è un uso importante di plasma negli ustionati, a mio avviso non completamente giustificato.

Domanda Pappalettera (Monza): Quale parametro utilizzare per il monitoraggio dell'efficacia delle trasfusioni di plasma nelle varie coagulopatie, considerando che le precedenti linee guida indicano il PT espresso in secondi, invece che, come attualmente avviene, in percentuale o in INR? Quest'ultimo è utilizzabile in tutte le situazioni oppure solo nel monitoraggio della terapia con anticoagulante orale?

Risponde Ciavarella (Bari): Vorrei dare una risposta a proposito dell'interpretazione del PT in INR: in effetti, questo è valido nei soggetti in terapia con anticoagulanti, mentre negli altri soggetti è preferibile esprimere il PT in secondi o in ratio.

Domanda di un partecipante: Nel marzo del 2002 l'FDA ha emanato una raccomandazione sul plasma inattivato S/D, dando delle indicazioni molto restrittive in caso di trapianto di fegato, epatopatie, coagulopatie (quindi non è utilizzabile nella CID). Il plasma S/D, quindi, non ha indicazioni uguali o superiori al non attivato?

Risponde De Angelis: È vero che l'FDA ha dato queste indicazioni, ma non ci sono differenze sostanziali tra il plasma inattivato e quello non inattivato. Il plasma trattato con S/D negli USA ha presentato dei problemi, che, allo stato delle attuali conoscenze, risultano comunque molto minori rispetto a quelli del plasma processato con tecnologie europee.

Domanda di un partecipante: Per un paziente mai trattato in precedenza con emocomponenti, è più o meno opportuna una trasfusione con plasma inattivato S/D?

Risponde Lorenzi: A mio avviso, il plasma inattivato è più vantaggioso qualora si abbia una visione pessimistica della situazione e si desideri incrementare il margine di sicurezza per il paziente. Da una visuale più ampia, comunque, forse il suo uso non è molto giustificato in virtù dell'elevato impiego di risorse economiche e tecnologiche che questo emocomponente comporta, a fronte di rischi non del tutto percepibili. Se un prossimo nuovo virus - eventualmente identificato come trasmissibile attraverso trasfusione - sarà privo di capsula, allora l'uso del plasma S/D avrà piena giustificazione e potremo dire di aver vinto la scommessa. Al contrario, in caso di virus capsulato non avremo risolto il problema della sicurezza degli emocomponenti ed avremo solo ottenuto un aumento dei costi di almeno 5/6 volte.

**Seconda giornata: 1ª sessione**  
**Linee guida all'uso delle tecniche**  
**di raccolta del sangue autologo**

*Moderatore: Giuseppe Aprili*

*Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile", Verona*



## INTRODUZIONE

Giuseppe Aprili

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile", Verona

Vorrei introdurre l'argomento inquadrando il ruolo dell'autotrasfusione nella medicina trasfusionale odierna.

Credo sia molto rilevante ridiscutere il tema e proporre nuove riflessioni, dal momento che gli scenari sono radicalmente cambiati da quando, agli inizi degli anni '90, furono formulate le direttive tecniche promozionali per l'autotrasfusione. Da allora si sono accumulate molte esperienze, in Italia e nel resto del mondo, e con le esperienze si sono accumulati dubbi e problemi che, come desunto dalla bibliografia scientifica, sono emersi soprattutto negli ultimi due anni, cioè da quando il rischio infettivo si è notevolmente ridimensionato grazie alle nuove strategie diagnostiche.

In estrema sintesi, i problemi da risolvere sono diversi: per quanto riguarda il predeposito, ad esempio, è opinione comune che le tempistiche adottate siano inadeguate poiché non vi è un intervallo sufficiente affinché il paziente ricostituisca la sua massa eritrocitaria, con conseguenti rischi di anemizzazione perioperatoria e, quindi, con una probabilità maggiore di andare incontro a trasfusione. Valutando le richieste con i nostri MSBOS, si raccolgono unità in numero largamente maggiore di quelle effettivamente utilizzate, nella misura del 30 - 50%, con un aggravio notevole e non più sostenibile dei costi. Ci si è successivamente resi conto, inoltre, che il predeposito non è così esente da rischi, né dal punto di vista della donazione né dal punto di vista della trasfusione: nel primo caso il rischio risulta essere 10-12 volte maggiore rispetto al donatore periodico; mentre per quanto attiene il rischio correlato alla trasfusione di sangue autologo, considerando che attualmente la possibilità di trasmettere un'infezione virale è una evenienza molto improbabile, esso è sostanzialmente assimilabile a quello della donazione allogenica in termini di sovraccarico, contaminazione batterica, errori amministrativi. Queste considerazioni hanno condotto ad una repentina diminuzione dei predepositi.

Ma i dubbi non sussistono solo sul predeposito, poiché andrebbe rivisitata anche la pratica dell'emodiluizione acuta normovolemica, che pure presenta il vantaggio di essere meno costosa rispetto al predeposito. I problemi risiedono, innanzitutto: a) nella limitazione a pazienti che abbiano subito forti perdite durante l'intervento, b) nell'evidenza che deve essere abbastanza spinta per ottenere una quantità di globuli rossi significativamente rilevante al momento della trasfusione, c) nella possibilità di reazioni allergiche e, non da ultimo, d) nella oggettiva indagine operativa.

Anche per il recupero perioperatorio i problemi sono correlati soprattutto con le perdite cospicue e quindi spesso l'operazione di recupero non si dimostra *cost-effective*.

D'altro canto non bisogna del tutto sminuire il valore della trasfusione autologa: si pensi ai problemi correlati con l'immunomodulazione e, ancor di più, a quelli di autosufficienza. Quest'ultimo aspetto è veramente importante, considerando il consumo sempre più crescente di emocomponenti che, nel nostro paese, non è adeguatamente assicurato dalla raccolta. Quindi è necessario perseguire tutte le strategie disponibili per un corretto uso del sangue: dall'approccio farmacologico (Eritropoietina, DDAVP, ecc.), alle tecniche chirurgiche, all'autotrasfusione che, in questo contesto generale, può avere effettivamente un ruolo molto importante.

I temi di discussione, quindi, non mancano e in questa sede saranno affrontati da esperti di notevole rilievo che contribuiranno a portare chiarezza.

# SANGUE AUTOLOGO: CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA ESISTENTI

Pier Maria Fornasari

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, IRCCS "Istituti Ortopedici Rizzoli", Bologna

## Introduzione

Il livello di ansietà dei pazienti ha subito negli anni flussi e reflussi legati alla insorgenza di nuove patologie trasmissibili con la trasfusione di sangue omologo.

Il picco di ansietà, insorto negli anni '90 e legato alla scoperta della trasmissione dell'HIV, ha fortemente indirizzato la comunità medica alla diffusione delle pratiche autotrasfusionali, richieste con insistenza dal paziente e pressantemente privilegiate dalla normativa. In tale fase storica, l'autotrasfusione ha subito uno sviluppo spesso acritico e non sottoposto a criteri di standardizzazione.

Ad iniziare dal 1995, in coincidenza con la progressiva sicurezza del sangue omologo, rispetto alla trasmissione dell'HIV, l'autotrasfusione è stata sottoposta ad analisi critica, con attenta valutazione del suo rapporto costo-efficacia. Negli ultimi anni, l'autotrasfusione ha subito un significativo ridimensionamento negli USA, proprio per l'incremento della sicurezza del sangue omologo e per le analisi di farmacoeconomia condotte e pubblicate negli anni precedenti.

La pubblicazione di linee guida ha, di fatto, standardizzato le modalità di esecuzione e le indicazioni dell'autotrasfusione, portando ad una sostanziale modifica delle analisi di costo-efficacia. Partendo dall'applicazione di linee guida condivise ed alla luce dei problemi di autosufficienza nazionale di sangue omologo, l'autotrasfusione in Italia può andare incontro ad una nuova fase di rilancio efficace.

## Linee guida: definizione e requisiti

Le linee guida sono raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sull'assistenza sanitaria appropriata di specifiche condizioni cliniche e rappresentano strumenti utili per garantire efficacia ed appropriatezza della pratica clinica, ridurre la variabilità dei comportamenti clinici, aggiornare ed informare correttamente gli operatori sanitari ed i cittadini.

I requisiti necessari delle linee guida sono:

1. ricerca sistematica delle prove di efficacia disponibili ed esplicitazione delle banche dati utilizzate;
2. gruppo di lavoro multidisciplinare;
3. schema di grading esplicito per la *forza* delle raccomandazioni ed il *livello delle prove di efficacia* sulle quali sono basate le raccomandazioni;
4. rispettare i criteri minimi di chiarezza, flessibilità ed applicabilità, prevedendo un aggiornamento nel tempo;
5. prevedere una strategia di implementazione considerando il contesto e gli obiettivi, esplicitando anche gli indicatori di valutazione e di monitoraggio.

Le linee guida, in conclusione, rappresentano lo strumento per il *governo clinico*.

## Autotrasfusione: linee guida

Linee guida sulla strategia autotrasfusionale sono state prodotte in Italia, in Europa, in USA ed in Australia.

In Italia sono stati prodotti un *Protocollo di collaborazione tra Centri trasfusionali per la standardizzazione del predeposito* da parte dai Servizi trasfusionali dell'Istituto Ortopedico G. Pini e dell'Ospedale Maggiore di Milano<sup>1</sup> ed una *Linea guida* da parte dei Servizi trasfusionali della regione Emilia-Romagna, approvato dal *Comitato regionale per le attività trasfusionali* il 02/07/99<sup>2</sup>.

Mentre il primo documento è un semplice protocollo di standardizzazione della pratica del predeposito di sangue autologo, il secondo documento è stato elaborato e prodotto secondo i requisiti precedentemente indicati.

In Europa, sono state pubblicate le seguenti linee guida:

- a) *Scottish intercollegiate guidelines network* - 2001<sup>3</sup>.
- b) *Guidelines for autologous transfusion. Preoperative autologous donation* - UK 1988<sup>4</sup>.

I comitati di esperti in USA hanno prodotto le seguenti linee guida:

- a) *Health technology advisory committee* - 2000<sup>5</sup>.
- b) *NIH consensus conference* - 1988<sup>6</sup>.
- c) *National heart, lung and blood institute expert panel* - 1995<sup>7</sup>.

Il *National Health and medical research council* dell'*Australian society blood transfusion* ha pubblicato nel 2001 proprie linee guida sull'autotrasfusione<sup>8</sup>. Infine, nel 2002, sono state pubblicate le seguenti *Cochrane reviews* sulle tecniche autotrasfusionali:

- a) *Preoperative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*<sup>9</sup>.
- b) *Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*<sup>10</sup>.
- c) *Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*<sup>11</sup>.
- d) *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*<sup>12</sup>.

La presentazione si basa sull'analisi di confronto tra i documenti precedentemente citati.

### Convergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: organizzazione generale

Dall'analisi comparativa dei documenti citati, si evincono le seguenti convergenze sulle modalità organizzative generali della strategia autotrasfusionale:

1. L'autotrasfusione è un tassello di una strategia trasfusionale complessiva in chirurgia elettiva finalizzata alla *bloodless surgery*.
2. Nonostante il sangue autologo sia il più sicuro per il paziente, ci sono ancora rischi derivanti dall'utilizzo dell'autotrasfusione.
3. Se è prevista richiesta di unità di sangue per l'intervento, il chirurgo deve sempre considerare l'opportunità del predeposito di sangue autologo.
4. Il predeposito non è indicato per interventi senza richiesta di sangue.
5. Le indicazioni alla trasfusione di sangue autologo sono le stesse del sangue omologo.
6. Il predeposito di sangue autologo è finalizzato all'incremento della massa eritrocitaria disponibile e non all'emodiluizione.
7. Il predeposito di sangue autologo dovrebbe essere abbandonato come pratica medica routinaria.
8. La responsabilità dell'idoneità del donatore è del medico che effettua il prelievo.

### **Convergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: selezione dei pazienti (criteri di inclusione e di esclusione)**

I seguenti criteri di *inclusione* sono condivisi da tutte le linee guida:

1. non esiste limite di età. Il PAD può essere utilizzato con sicurezza nei pazienti anziani;
2. Hb basale > 110 g/L per inizio prelievi;
3. pazienti sottoposti ad intervento con MSBOS almeno = 2 unità;
4. se Hb basale <110 g/L, considerare uso di EPO;
5. assenza di controindicazioni mediche alla donazione;
6. necessità di consenso informato.

I criteri comuni di *esclusione* dei pazienti dall'autotrasfusione sono i seguenti:

1. aspettativa di vita < 5 anni;
2. <10 kg;
3. condizioni cliniche instabili (angina instabile, stenosi aortica severa, ipertensione non controllata, ecc);
4. infezione batterica attiva.

### **Divergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: selezione dei pazienti (criteri di inclusione e di esclusione)**

I documenti analizzati presentano, invece, criteri discordi sui seguenti punti:

1. pazienti con Hb <110 g/L;
2. pazienti ostetriche (placenta previa ?);
3. difficoltà dei pazienti a raggiungere un centro trasfusionale;
4. pazienti con età >70 anni;
5. pazienti epilettici.

### **Convergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: modalità di esecuzione**

Le modalità operative per l'esecuzione del predeposito presentano i seguenti criteri comuni:

1. preferibilmente settimanale;
2. prelievo Donazione ottimale 4-6 settimane prima dell'intervento;
3. possibilità di recupero della massa eritrocitaria;
4. terapia con ferro per os;
5. ultimo prelievo, al massimo 72 ore prima dell'intervento;
6. evitare al massimo il rischio di eliminazione delle unità;
7. il *cost/effectiveness* del PAD dipende dalla % di unità eliminate.

### **Divergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: modalità di esecuzione**

Nei documenti considerati, sono evidenziabili le seguenti divergenze rispetto alle modalità di esecuzione del predeposito:

1. rifiutare autotrasfusione per chirurgia elettiva ortopedica protesica primaria a pazienti con Hb >145 g/L;

2. nei pazienti anemici (Hb<110 g/L), verificare causa anemia, spesso sideropenica, e correggere con terapia marziale, ritardando inizio predepositi ed intervento, se possibile;
3. definizione di un percorso preoperatorio;
4. prelievi a pazienti con *marker* virali positivi;
5. maggior rischio di reazioni vasovagali.

### **Convergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: utilizzo di eritropoietina (con o senza predeposito)**

L'utilizzo clinico di eritropoietina, in associazione o meno con i predepositi di sangue autologo, trova i seguenti criteri concordanti:

1. età <70 anni, sottoposti ad intervento di chirurgia ad elevato sanguinamento e con Hb all'esordio <130 g/L;
2. se HCT paziente supera 50%, provvedere a salasso di una unità di sangue;
3. può essere usata per preparare pazienti con obiezioni alla trasfusione di sangue omologo per chirurgia ad elevato sanguinamento;
4. ridotto tempo preoperatorio;
5. in combinazione con il prelievo di sangue autologo per ridurre il rischio trasfusionale;
6. per ottenere donazioni multiple di sangue autologo, mantenendo un livello di Hb compatibile con l'intervento.

### **Convergenze nelle linee guida sull'autotrasfusione: utilizzo del recupero perioperatorio**

Le indicazioni all'uso del recupero perioperatorio sono nelle linee guida molto ridotte e si limitano alle seguenti:

1. il recupero postoperatorio non lavato va considerato nei pazienti con perdita sanguigna prevista di 750-1500 mL nelle prime 6 ore postoperatorie;
2. il recupero intraoperatorio lavato va considerato nei pazienti con perdita intraoperatoria prevista >1500 mL;
3. in chirurgia ortopedica il recupero perioperatorio può contribuire alla riduzione del rischio trasfusionale.

### **Convergenze nelle *Cochrane reviews* sull'autotrasfusione**

Le *Cochrane reviews*, pubblicate nell'anno 2002, rappresentano un punto fermo per alcune considerazioni sul ruolo dell'autotrasfusione, in chiave di efficacia. Le considerazioni più rilevanti sono:

1. il predeposito riduce il rischio di ricevere una trasfusione di sangue omologo del 43,8% assoluto;
2. il rischio di ricevere ogni tipo di trasfusione (autologa e/o omologa) è aumentata dal predeposito;
3. non c'è evidenza che la desmopressina riduca il rischio trasfusionale;
4. gli agenti antifibrinolitici riducono il rischio trasfusionale, ma le casistiche sono insufficienti;
5. il ricorso a rigide soglie trasfusionali (Hb<70 g/L) ha ridotto il rischio trasfusionale del 42%, con una riduzione media di 0.93 unità, senza incidenza significativa su mortalità, eventi cardiaci, morbilità e degenza ospedaliera.

## Recenti analisi di *cost/effectiveness* delle pratiche autotrasfusionali

In alcuni articoli, recentemente pubblicati, autori nordamericani (USA e Canada) hanno sottoposto ad analisi di costo/efficacia le pratiche autotrasfusionali<sup>13,14,15</sup>, arrivando alle seguenti conclusioni:

1. l'autotrasfusione risulta cost-effective se si considerano i rischi di una maggior incidenza delle infezioni postoperatorie determinata dall'effetto immunomodulatorio della trasfusione omologa;
2. se tale rischio non viene considerato l'autotrasfusione non risulta cost-effective;
3. l'autotrasfusione ha denotato un picco di utilizzo nel 1995 con un successivo declino del 26% nell'anno 2000;
4. il rapporto *cost/effectiveness* dell'autotrasfusione è progressivamente peggiorato negli ultimi anni;
5. il miglioramento delle tecniche chirurgiche ha contribuito ad un minor utilizzo complessivo di sangue in chirurgia elettiva.

Un'analisi dei costi delle unità di sangue condotta nel 1996 dal gruppo di studio canadese sui costi trasfusionali ha concluso che il costo di una unità di sangue omologo è pari a 210 dollari canadesi, mentre quello di una unità di sangue autologo risulta pari a 338 dollari canadesi<sup>16</sup>.

## Autotrasfusione: dall'analisi critica all'efficacia

Le precedenti valutazioni meritano di essere messe in discussione alla luce delle seguenti considerazioni:

1. l'aumento dei costi delle unità di sangue omologo per l'introduzione dei nuovi tests in biologia molecolare;
2. la ridotta disponibilità di sangue omologo per l'incremento significativo dei consumi trasfusionali, con significativi problemi nel raggiungimento dell'autosufficienza nazionale;
3. la possibile insorgenza di nuove malattie trasmissibili;
4. la riduzione della percentuale di eliminazione delle unità prelevate, determinata dall'applicazione delle linee guida.

L'autotrasfusione deve, quindi, passare da una fase di analisi critica ad una nuova fase, che definisco di rilancio efficace.

## Autotrasfusione: fase di rilancio efficace

La strategia autotrasfusionale deve essere intrapresa come intervento di *efficacia* nell'ambito dei programmi aziendali di *governo clinico*. Per raggiungere tale obiettivo occorrono i seguenti requisiti:

1. la definizione dei percorsi autotrasfusionali;
2. dal buon uso del sangue alla miglior strategia ematoclinica o *better blood transfusion*<sup>17</sup>;
3. strategia di *bloodless surgery*<sup>18,19</sup>.

## **Fase di rilancio efficace: definizione dei percorsi autotrasfusionali**

La strategia autotrasfusionale deve dar vita a livello aziendale ad un percorso autotrasfusionale per i pazienti da sottoporre a chirurgia elettiva, con previsione di necessità trasfusionali documentate.

Il percorso deve partire dalla decisione che per autotrasfusione si intende l'incremento della massa eritrocitaria disponibile per il paziente e non una procedura di semplice emodiluizione. A tal fine occorre definire il tempo necessario preoperatorio (mediamente 21 gg per 2 unità prelevate) ed ottenere l'idoneità chirurgica e anestesiologicala all'intervento con l'indicazione di una data.

Il paziente passa, quindi, sotto la gestione clinica preoperatoria del trasfusionista, il quale assume il ruolo di conduzione terapeutica del paziente, con l'obiettivo dichiarato di condurre il paziente allo specifico intervento nelle migliori condizioni ematologiche e cliniche possibili.

Il medico esperto di medicina trasfusionale viene, perciò, ad assumere un ruolo centrale nell'organizzazione.

## **Fase di rilancio efficace: dal buon uso del sangue alla miglior strategia ematoclinica**

L'obiettivo del medico trasfusionista passa dalla miglior gestione della risorsa sangue, spesso vista come attività più amministrativa che clinica, alla responsabilità della conduzione terapeutica del paziente allo scopo di garantirgli il miglior supporto per lo specifico intervento.

Per esemplificare, basti pensare alle numerosissime condizioni di sideropenia, più o meno latente, spesso presenti nei pazienti anziani, di sesso femminile, sottoposti ad interventi ortopedici maggiori.

## **Fase di rilancio efficace: *bloodless surgery***

La strategia autotrasfusionale, infine, non può rimanere un'iniziativa promossa, sostenuta e spesso condotta con tenacia dai servizi trasfusionali, con l'accordo subito di chirurghi e/o anestesisti. Proprio perché l'autotrasfusione rappresenta un progetto di eccellenza clinica, offerta dall'organizzazione sanitaria al proprio paziente/cliente, occorre che sia considerata un obiettivo aziendale, con il sostegno forte della Direzione, ed il coinvolgimento fattivo di tutti gli operatori (chirurghi, anestesisti, trasfusionisti, clinici).

L'autotrasfusione si trasforma, quindi, in un progetto condiviso di *bloodless surgery*, caratterizzato dalle seguenti fasi:

1. valutazione, attività e planning preoperatorio
2. strategie chirurgiche, anestetiche, tecnologiche e farmacologiche
3. conservazione postoperatoria del sangue, massimizzando il recupero delle emazie e fornendo supporto ottimale

### ***Bloodless surgery* - fase 1**

In tale fase l'équipe nel suo complesso deve:

1. valutare perdite stimate e perdite massime tollerate;
2. analizzare riserve fisiologiche e fattori di rischio del paziente;
3. valutare patologie di base, farmaci assunti (anche erbe officinali), tendenze emorragiche;
4. massimizzare l'eritropoiesi (predepositi, terapia marziale, Vit. B12, folati, Epo).

### **Bloodless surgery - fase 2**

Lo studio del paziente, della tipologia di intervento e la conduzione chirurgico-anestesiologica dello stesso deve essere personalizzata valutando:

1. chirurgo, team, tempo;
2. *planning* strategie chirurgiche (con previsione di scelte alternative);
3. tecniche chirurgiche per emostasi;
4. tipi di anestesia (regionale < sanguinamento);
5. emodiluizione (meglio normovolemica);
6. normotermia;
7. farmaci ed agenti emostatici topici;
8. recupero intraoperatorio.

### **Bloodless surgery - fase 3**

Nel periodo postoperatorio gli obiettivi da raggiungere sono i seguenti:

1. minimizzare le perdite ematiche;
2. massimizzare eritropoiesi (Epo, ematinici);
3. massimizzare disponibilità (supporto inotropo) e minimizzare il consumo di ossigeno (betabloccanti);
4. *trigger point* trasfusionale;
5. recupero postoperatorio.

### **Bibliografia**

1. Protocollo di collaborazione tra i Centri trasfusionali per la standardizzazione della pratica del predeposito di sangue autologo. *Il Servizio Trasfusionale* 2001;3.
2. Sangue autologo-linee guida. La gestione globale del paziente. Comitato regionale per le attività trasfusionali regione Emilia Romagna. 02/07/99.
3. *Perioperative blood transfusion for elective surgery*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001.
4. Guidelines for autologous transfusion. Preoperative autologous donation. *Transfusion Medicine* 1993;3:307-16.
5. Health technology advisory committee. Preoperative autologous blood donation. September 2000.
6. Perioperative red cell transfusion. NIH Consensus development conference statement, 1988.
7. Transfusion alert. Use of autologous blood. National heart, lung and blood institute expert panel. 1995
8. Blood components: a guide for patients. National health and medical research council and Australasian society blood transfusion. 2002.
9. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, Fergusson D. Preoperative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* 2002;4.
10. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* 2002;4.
11. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* 2002;4.

12. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DBL, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane Library* 2002;4.
13. Goldman M, Savard R, Long A, Gelinis S, Germain M. Declining value of preoperative autologous donation. *Transfusion* 2002;42:819-23.
14. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772-5.
15. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of postoperative infection between recipients of allogeneic and autologous blood transfusion. *Vox Sanguinis* 2002;83:339-46.
16. Tretiak R, Laupacis A, Riviere M. Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. Canadian Cost of Transfusion Study Group. *Can Med Assoc J* 1996;154:1501-8.
17. UK Department of health. Better Blood Transfusion. Health service circular. 4/7/2002.
18. Martyn V, Farmer SL, Wren MN, Towler SCB, Betta J, Shander A, Spence RK, Leahy MF. The theory and practice of bloodless surgery. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:29-43.
19. Ibister JP. Decision making in perioperative transfusion. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:19-28.

## INDICAZIONI E LIMITI DELL'EMODILUIZIONE

Maurizio Belloni

*Servizio di Immunoematologia e Trasfusione e di Genetica Umana, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza*

Con il termine di emodiluzione pre-operatoria normovolemica, indicata dagli autori anglosassoni come *Acute-Normovolemic-Haemodilution* (ANH), viene intesa l'emodiluzione intenzionale preoperatoria, indotta nel paziente attraverso uno scambio isovolemico del sangue con soluzioni di colloidali e cristalloidi, prima di un intervento chirurgico.

A differenza dell'emodiluzione terapeutica, l'ANH è praticata negli interventi chirurgici di elezione, immediatamente prima o dopo induzione dell'anestesia. È una tecnica che si pone a ponte tra il lavoro dell'anestesista, del chirurgo e del trasfusionista.

Agli inizi degli anni '70 fu introdotta come metodica atta ad incrementare l'utilizzo di sangue autologo e quindi il risparmio di sangue allogenico, oltre a determinare una diminuzione del consumo delle scorte di emocomponenti. Poiché l'emodiluzione comporta un abbassamento dell'ematocrito (Hct), ciò determina una minore perdita di massa eritrocitaria in caso di emorragia intra o post-operatoria. Infatti l'ANH permette di avere immediatamente a disposizione sangue autologo in caso di necessità e se la via venosa di prelievo è mantenuta aperta, cioè il sangue raccolto resta a contatto con la circolazione del paziente, tale sangue può essere reinfuso senza violare alcun credo religioso. L'emodiluzione ebbe un momento di particolare diffusione quando fu evidente la possibilità di trasmissione dell'HIV attraverso la trasfusione e gli attuali tests di screening non erano ancora disponibili.

Per i diversi gradi di emodiluzione una nomenclatura unica non è ancora universalmente accettata; viene generalmente indicata come emodiluzione moderata un livello di Hct compreso tra il 28% e il 30%, emodiluzione profonda quando l'Hct è pari al 15%, ed emodiluzione estrema quando i valori di Hct raggiungono il 10%. Il grado di emodiluzione raggiunta varia in accordo con le condizioni del paziente, con la superficie corporea e la durata dell'intervento chirurgico.

L'applicazione di questa tecnica è permessa dall'esistenza di meccanismi fisiologici di compensazione, che l'organismo mette in atto in risposta alla diminuzione acuta dei livelli di Hct. Valori che scendono dal 40 al 30% comportano l'aumento della gittata cardiaca e della perfusione tissutale, dovute alla diminuita viscosità del sangue che comporta, tra l'altro una diminuzione delle resistenze alla circolazione dei liquidi a basso peso molecolare utilizzati per l'emodiluzione. I meccanismi compensatori, quando l'Hct raggiunge il 20%, comprendono anche una aumentata estrazione tissutale di O<sub>2</sub> e una sua ridotta affinità per l'emoglobina, la cui curva di dissociazione viene spostata verso destra.

Qualora il paziente rimanga bene ossigenato, l'aumento della gittata cardiaca riesce a compensare la diminuzione dei livelli di Hb. Di fondamentale importanza affinché i meccanismi di compensazione fisiologica rimangano operanti e i tessuti ossigenati, è il mantenimento della normovolemia. Anche riduzioni estreme dei livelli di Hct (< 15%) possono essere tollerati se l'ipovolemia viene rigorosamente evitata.

L'estrema emodiluzione è meglio tollerata in pazienti giovani che abbiano la capacità di mantenere costante la volemia. Controindicazioni assolute sono le coronaropatie, l'anemia significativa, le malattie renali, le epatopatie gravi, l'enfisema e le patologie ostruttive polmonari.

È necessario ottenere il consenso informato del paziente, a cui si dovrebbero dare tutte le informazioni riguardanti la tecnica, i benefici e i rischi dell'emodiluzione. La determinazione

del volume di sangue da rimuovere e di conseguenza i livelli di Hct o di Hb da raggiungere viene calcolato con la seguente formula:

$$V_L = EBV \times \frac{\text{initial Hct} - \text{target Hct}}{\text{Average Hct}}$$

EBV (*Estimated Blood Value*) rappresenta il volume di sangue che viene sottratto e target Hct il livello soglia di Hct a cui diventa indispensabile la trasfusione.

Le soluzioni di cristalloidi e colloidi utilizzate per ripristinare la quantità di sangue prelevata hanno una emivita intravasale di circa 20-30 minuti. Le unità raccolte vengono addizionate di sostanze anti-coagulanti e mantenute a temperatura ambiente in sala operatoria. Quando diviene necessario reinfondere il paziente, l'ordine di reinfusione deve essere inverso a quello di prelievo, in modo da trasfondere per ultima l'unità con l'Hct più elevato. Più si riuscirà a ritardare la trasfusione con il raggiungimento di un più basso livello di Hct, più efficace sarà l'emodiluzione, essendo il risparmio trasfusionale in termini di sangue allogenico non trasfuso, direttamente proporzionale all'entità delle perdite. È stato calcolato che l'emodiluzione sino al 30% di Hct, permette il risparmio di una unità di sangue allogenico se la perdita intraoperatoria è stata del 35% del volume ematico iniziale. Per indurre tale emodiluzione è però necessario sottrarre due litri di sangue al paziente, pari a cinque unità (M. Marconi, 1996): per cui in realtà l'efficienza di tale tecnica è estremamente bassa in quanto non vi è correlazione tra unità prelevate ed unità *risparmiate*. Infatti la quasi totalità delle otto pubblicazioni contenenti modelli matematici volti a misurare l'efficacia, hanno riportato risultati negativi.

I vantaggi di questa metodica per il paziente sono rappresentati dal poter utilizzare sangue autologo senza doversi sottoporre a predepositi nel mese precedente l'intervento.

L'anestesista diviene in grado di trasfondere il paziente ad un costo molto inferiore alle trasfusioni allogeniche perchè non sono necessari tests di screening; viene inoltre eliminata la possibilità di errori amministrativi e di identificazione e la possibilità di contaminazione batterica, in quanto le sacche non escono dalla sala operatoria. Il vantaggio per il trasfusionista è rappresentato dal risparmio di sangue allogenico.

I parametri con cui l'emodiluzione viene considerata efficiente variano in letteratura sia per quanto riguarda il volume di sangue rimosso che variano dal 20% ad oltre il 50%, sia per i valori di Hct, da 30 ad oltre il 22%. Un emodiluzione severa, con diminuzione dell'Hct finale e del *trigger* trasfusione sino ai limiti di tollerabilità dell'anemia normovolemica, comporta necessariamente un monitoraggio invasivo.

I rischi associati con questa tecnica sono rappresentati dalle modificazioni emodinamiche, dall'ischemia di vari organi ed apparati, dalle complicazioni cardiovascolari, dagli effetti collaterali dei colloidi, da problemi coagulativi. Alla *Consensus conference* sulle trasfusioni autologhe del novembre 1998 tenutasi a Edimburgo, si affermava che l'ANH se utilizzata singolarmente presenta limitate capacità di prevenire le trasfusioni allogeniche. Gli eventuali benefici sono bilanciati da altrettanti rischi che necessitano una cauta valutazione prima del suo impiego.

A tutt'oggi non vi è nessuna sicura conclusione circa l'efficacia dell'ANH, rimangono dubbi relativi alla sua sicurezza e una difficile valutazione del rapporto costo/beneficio.

Attualmente sono state proposte alcune modalità per incrementare e migliorare questa metodica, quali l'uso intraoperatorio dell'eritropoietina, l'emodiluzione tramite aferesi, l'utilizzo di sostituti artificiali del sangue, che permettono di ridurre ulteriormente l'Hct finale e il *trigger* trasfusionale.

Se il problema considerato non è necessariamente l'efficacia dell'emodiluzione, bensì quali vantaggi ne possono derivare per il paziente, si deve concludere che qualunque tecnica utilizzata non deve comportare un rischio maggiore della trasfusione allogenica.

Con l'introduzione del test NAT per l'HIV il rischio di contrarre l'infezione tramite trasfusione è pari a  $1,1 \cdot 10^6$  donazioni. L'introduzione delle tecniche di inattivazione virale degli emocomponenti con sostanze quali il blu di metilene e gli psoraleni porta il rischio infettivo da trasfusione a soglie ancora più basse. Se uno dei fondamentali vantaggi offerti dall'emodiluzione negli anni '80 era evitare ad ogni costo la trasfusione allogenica e il conseguente rischio di infezione, tale vantaggio viene ora vanificato dall'altissimo livello di sicurezza raggiunto con le attuali tecniche di inattivazione e tests di screening in uso.

La trasfusione deve essere evitata solamente quando rappresenta un reale vantaggio per il paziente e l'emodiluzione può essere una soluzione valida per pazienti con particolari problemi, quali la presenza di anticorpi contro antigeni pubblici o che rifiutano le trasfusioni per motivi religiosi. Rimane fondamentale l'approccio multidisciplinare di anestesisti, chirurghi e trasfusionisti all'emodiluzione preoperatoria, nell'interesse primo del paziente.

## Bibliografia

1. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *Transfusion and Apheresis Science* 2002;27:59-72.
2. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772-5.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion Medicine. First of two parts. *N Engl J Med* 1999;340(6):438-47.
4. Kick O, Daniel E. Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1997;141(37):141-3.
5. Brecher ME, Rosenfeld M. Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1994;34(2):176-9.
6. Stehling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine. Perioperative hemodilution: pro. *Transfusion* 1994;34(3):265-8.
7. Gillon J. Controversies in transfusion medicine. Acute normovolemic hemodilution in elective major surgery: con. *Transfusion* 1994;34(3):269-71.
8. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous blood procurement. *Transfusion* 1998;38:473-6.
9. Meg A, Rosenblatt MD. Strategies for minimizing the use of allogenic blood during orthopedic surgery. *The mountsinai journal of medicine* January/March 2002.
10. Rottman G, Ness PM. Acute normovolemic hemodilution is a legitimate alternative to allogeneic blood transfusion. *Transfusion* 1998;38:477-80.
11. Regan F, Taylor C. Blood transfusion medicine. *BMJ* 2002;325:143-7.
12. Ruel MA, Rubens FD. Non pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2001;48(4 Suppl):S13-23.

## INDICAZIONI ALL'USO DELL'ERITROPOIETINA IN CHIRURGIA

Francesco Mercuriali

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Istituto Ortopedico "G. Pini", Milano

### Strategie per incrementare le perdite tollerate

Oltre che attraverso l'adozione dei provvedimenti per limitare la perdita eritrocitaria è possibile ridurre l'utilizzo di sangue allogenico facendo ricorso alle tecniche che determinano un incremento del volume di eritrociti che il paziente può tollerare di perdere. Il volume di sangue che il paziente può tollerare di perdere prima che si renda necessario un supporto trasfusionale dipende sia dal valore minimo di emoglobina /ematocrito che quello specifico paziente può tollerare (valore generalmente indicato con il termine di *transfusion trigger*) sia dalla massa eritrocitaria basale.

Pertanto è possibile incrementare la perdita ematica tollerata attraverso le seguenti strategie:

1. Adozione di corrette indicazioni alla trasfusione di sangue: accettazione di bassi valori di Hb e Hct nel periodo intra e post operatorio (diminuzione del *transfusion trigger*). Queste indicazioni devono essere emanate nell'ambito delle linee guida della pratica trasfusionale da parte del Comitato per il buon uso del sangue.
2. Adozione di strategie che consentono di incrementare la massa eritrocitaria circolante del paziente, quali:
  - correzione preoperatoria di eventuali stati anemici;
  - predeposito preoperatorio di sangue autologo;
  - stimolazione dell'eritropoiesi con rHuEPO.

Nel seguente capitolo verrà in dettaglio trattata la possibilità di incrementare la massa eritrocitaria del paziente attraverso l'impiego del predeposito di sangue autologo e della somministrazione di eritropoietina.

### Predeposito di sangue autologo

Il predeposito di sangue autologo con successiva conservazione a 4°C rappresenta la tecnica più diffusamente utilizzata per ottenere sangue autologo in quanto ritenuta dalla maggior parte degli autori semplice, relativamente economica e sicura nella maggior parte dei pazienti ritenuti idonei ad interventi di chirurgia elettiva. L'ampia esperienza acquisita in questi anni ha dimostrato che con una buona organizzazione oltre la metà dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva può essere inserita in un programma di predeposito<sup>1</sup>.

Seppure tali pazienti possano presentare maggiori problemi clinici e siano normalmente più anziani dei normali donatori di sangue, la donazione di sangue autologo è generalmente priva di conseguenze nella maggior parte dei pazienti che siano considerati idonei ad interventi di chirurgia elettiva maggiore<sup>2</sup>. Tuttavia i potenziali rischi del predeposito devono essere attentamente valutati in ogni paziente e confrontati con i potenziali vantaggi attesi dalla riduzione dell'uso di sangue allogenico. I potenziali rischi più frequenti cui va incontro il paziente candidato al prelievo di unità di sangue autologo (350-450 mL di sangue) sono

rappresentati dalle reazioni vasovagali<sup>3</sup> che generalmente si manifestano con ipotensione, bradicardia, pallore e sudorazione che se riconosciuti e trattati prontamente non evolvono, se non raramente, a sintomi più seri come vomito, lipotimia o convulsioni. L'incidenza di tali reazioni nei pazienti sottoposti a predeposito è simile o lievemente superiore a quella riscontrata nei volontari che donano il sangue per la prima volta: Questi risultati sono stati confermati anche presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini ove l'incidenza di reazione da salasso osservata in 4669 pazienti non cardiopatici è risultata lievemente più elevata di quella osservata in 4702 donatori periodici (4,5% vs 1,5%, rispettivamente). Se l'incidenza e l'entità di tali eventi indesiderati osservati sono ritenuti accettabili in soggetti in buone condizioni, diverso è il discorso nel caso dei pazienti in condizioni cardiocircolatorie compromesse. Questi pazienti potrebbero mal tollerare la bradicardia e l'ipotensione associate con le reazioni vasovagali e potrebbero incorrere in rischi più gravi come l'infarto miocardico o l'ictus. Mentre diversi studi<sup>4-6</sup> riferiscono che anche i pazienti cardiopatici possono essere sottoposti a salasso, altri<sup>7,8</sup> riferiscono che in questi pazienti il salasso può comportare seri rischi in pazienti con angina instabile, cardiopatie congenite cianogene, stenosi coronarica severa e malattie occlusive cerebrovascolari. Pertanto si ritiene consigliabile di essere molto selettivi nella scelta dei pazienti da arruolare nel programma di predeposito che dovrebbe essere eseguito in ospedali specializzati dove in caso di complicanze severe possa essere erogato un pronto intervento.

Il ruolo del predeposito nel ridurre l'uso di sangue allogenico è stato dimostrato in numerosi studi pubblicati in USA ed in Europa<sup>1,9</sup> ed è stato confermato da una analisi retrospettiva condotta nel nostro Istituto su oltre 10000 pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore tra il 1990 ed il 1995. In questo gruppo di pazienti l'utilizzo del predeposito ha consentito di evitare la trasfusione di sangue allogenico nel 73% dei casi mentre solo il 20% dei pazienti che non avevano predepositato il loro sangue ha evitato la trasfusione di sangue allogenico<sup>10</sup>. Tuttavia per rendere efficace la tecnica del predeposito è necessario che il programma di salassi venga iniziato con sufficiente anticipo rispetto all'intervento chirurgico. Infatti, per ogni unità di sangue autologo sottratta si induce una riduzione di 1 g/dL della Hb circolante e di circa 3 punti di Hct. Con la raccolta di 3 unità si induce una riduzione di circa 10 punti di Hct e per tale motivo se non si concede al paziente tempo sufficiente per ricostituire almeno parte degli eritrociti prelevati la tecnica del predeposito offre vantaggi molto limitati. In questo caso il predeposito riduce solo minimamente la perdita intraoperatoria attraverso la emodiluizione indotta dai prelievi e sarà proporzionale al grado di riduzione dell'ematocrito. È stato dimostrato che quando vengano prelevate 3 unità di sangue in 10 giorni il tempo necessario a ricostituire la quota di eritrociti sottratti con la prima donazione varia da 15 a 22 giorni in quanto le ripetute sottrazioni di sangue, a meno che l'Hct scenda a valori al di sotto del 30% non rappresentano uno stimolo sufficiente ad incrementare la produzione endogena di eritropoietina (un lieve incremento viene indotto ma non in misura tale da superare i limiti superiori della norma) e di accelerare significativamente il processo eritropoietico compensatorio. È stato inoltre rilevato nel nostro Istituto che la produzione di nuovi eritrociti indotti dal predeposito correla direttamente con il numero di unità prelevate. Nei pazienti a cui viene prelevata 1 sola unità di sangue autologo la produzione di nuovi eritrociti è pari a circa 100 mL in un periodo di 30 giorni circa. Il volume di nuovi eritrociti prodotti in seguito allo stimolo indotto dal programma di predeposito sale a circa 180 mL e 240 mL quando vengono prelevate, rispettivamente, 2 o 3 unità di sangue. Si ritiene pertanto di sconsigliare l'uso del predeposito se non si dispone di almeno 20 giorni prima dell'intervento o quando il procrastinare l'intervento può essere dannoso per il paziente (come nel caso dei pazienti oncologici e cardiocirurgici). Infine poiché il prelievo di un'unica unità di sangue autologo non induce un significativo stimolo eritropoietico, è necessario prelevare almeno 2 unità per ottenere una adeguata produzione di

nuovi eritrociti che condiziona un aumento della massa eritrocitaria e conseguentemente della perdita ematica che può tollerare di perdere.

## Uso dell'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO)

L'eritropoietina<sup>11</sup> è un fattore di crescita obbligatorio prodotto a livello renale che regola, con meccanismo ormonale, la proliferazione, la differenziazione, la maturazione dei precursori eritroidi del midollo e ne impedisce l'apoptosi in relazione alle condizioni di fabbisogno d'ossigeno. Numerosi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che la somministrazione a dosi farmacologiche dell'ormone, prodotto con tecnologie di ingegneria genetica, è efficace nello stimolare l'eritropoiesi nel periodo preoperatorio e post-operatorio e nel ridurre il fabbisogno di trasfusione allogenica<sup>12</sup>. L'effetto biologico della rHuEPO è stato sinora utilizzato soprattutto in associazione con la tecnica del predeposito al fine di incrementare il volume di sangue che può essere predepositato nelle 3-4 settimane precedenti l'intervento. A tale scopo il protocollo suggerito per ottimizzare i programmi di predeposito è quello di somministrare 6 dosi di rHuEPO per via sottocutanea 2 volte la settimana per 3. Poiché è indispensabile garantire un adeguato supporto marziale per ottenere la massima efficacia della eritropoietina, si consiglia di somministrare nel corso del trattamento una dose totale di ferro per via venosa di 600-1200mg (pari a 100-200mg di ferro elementare in occasione di ciascuna somministrazione di rHuEPO). Tale trattamento consente di incrementare di circa il 50% il volume di eritrociti che possono essere predepositati nel corso dei 20-25 giorni prima dell'intervento<sup>13</sup>.

Benché la donazione preoperatoria sia ormai considerata una pratica sicura ed efficace per ridurre l'uso di sangue allogenico in chirurgia, tuttavia alcuni pazienti non sono buoni candidati per questa procedura per motivi logistici, per la presenza di patologie concomitanti (ad es. malattie cardiovascolari) o accessi venosi inadeguati. In tali condizioni cliniche, in alternativa alla predonazione può essere impiegata la rHuEPO da sola, allo scopo di espandere la massa eritrocitaria circolante in un breve periodo prima dell'intervento chirurgico, per consentire al paziente di tollerare la perdita di sangue intra e postoperatoria conservando valori di Hct compatibili con le sue condizioni cliniche<sup>12</sup>. Con la somministrazione perioperatoria di rHuEPO inoltre si ottiene una accelerata rigenerazione degli eritrociti nel corso dell'immediato periodo postoperatorio.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi volti a valutare l'efficacia del trattamento perioperatorio con rHuEPO. Questi studi hanno coinvolto un rilevante numero di pazienti sottoposti a vari tipi di interventi chirurgici, prevalentemente in ambito ortopedico e cardiovascolare<sup>14,15,16</sup>. Globalmente, da questi studi emerge che il trattamento perioperatorio con rHuEPO consente di incrementare di 1-2 g/dL i valori di emoglobina preoperatori e di ridurre il fabbisogno trasfusionale. Nella maggior parte degli studi, infatti, la percentuale di pazienti trasfusi è risultata significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con rHuEPO (10-20%) che nel gruppo di controllo (40-60%). I protocolli più utilizzati in letteratura e consigliati nella scheda tecnica del farmaco prevedono di iniziare il trattamento 2-3 settimane prima dell'intervento utilizzando diversi dosaggi. Questi protocolli sono applicabili con relativa facilità in quanto il paziente può autosomministrarsi il farmaco al proprio domicilio e non viene sottoposto al disagio della donazione di sangue.

Tuttavia il ritardare l'intervento chirurgico di 2-3 settimane può essere considerato non opportuno per gli interventi di cardiocirurgia e di oncologia. Inoltre l'utilizzo della rHuEPO per un periodo di 2-3 settimane potrebbe indurre un notevole incremento dell'ematocrito e conseguentemente della viscosità ematica, che può essere rischioso in pazienti cardiovascolari. Per tali motivi stiamo sperimentando presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini un trattamento a

breve termine e a basse dosi che prevede la somministrazione giornaliera di rHuEPO per via SC alla dose di 100 UI/kg a partire da 4 giorni prima dell'intervento chirurgico sino al secondo giorno dopo l'intervento<sup>17</sup>. Il primo giorno di trattamento è stato inoltre somministrato un bolo di 200 UI/kg di rHuEPO per via venosa. Inoltre alla somministrazione di rHuEPO viene associato un trattamento marziale per via venosa in dose totale variabile da 600 a 1000 mg di ferro saccarato, a seconda dei valori basali dei depositi di ferro. Tale trattamento ha comportato una pronta stimolazione della eritropoiesi documentata da un incremento significativo dei reticolociti circolanti a partire dal 3° giorno dall'inizio del trattamento con un picco tra il giorno dell'intervento ed il 2° giorno postoperatorio. Ciò ha condizionato un aumento dell'Hct variabile dal 2% al 7% con un incremento medio della massa eritrocitaria circolante prima dell'intervento di circa 100 mL di eritrociti (da 0 a 245 mL). La stimolazione dell'eritropoiesi si è inoltre mantenuta anche nel periodo postoperatorio, come dimostrato dal mantenimento di valori elevati della percentuale di reticolociti. In 34 dei 40 pazienti è stato possibile evitare completamente la trasfusione di sangue allogenico mentre in 6 pazienti sono state trasfuse un totale di 20 unità di sangue. Si può concludere che una dose totale di 600-900 UI/kg in un periodo preoperatorio di 4-5 giorni è in grado di stimolare significativamente l'eritropoiesi e di espandere la massa eritrocitaria circolante e di ridurre il fabbisogno trasfusionale in pazienti che per ragioni cliniche o logistiche non possono predepositare unità autologhe prima dell'intervento chirurgico. Dato il breve lasso di tempo utilizzato, questo protocollo può essere proposto non solo ai pazienti cardiocirurgici e oncologici ma anche ad una quota di pazienti traumatologici quando l'intervento chirurgico viene eseguito a distanza di 4-5 giorni dall'evento traumatico.

## Bibliografia

1. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. Preoperative autologous donation. *Transfusion* 1996;36:633-9.
2. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: Frequency and characterization. *Transfusion* 1995;35:734-7.
3. Ogata H, Iinuma N, Nagashima K, Akabane T. Vasovagal reactions in blood donors. *Transfusion* 1980;20:679-83.
4. Britton LW, Eastlund DT, Dziuban SW, *et al.* Predonated autologous blood use in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1989;47:529-32.
5. Owings DV, Kruskall MS, Thurer RL, Donovan LM. Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery. Safety and effect on subsequent blood use. *JAMA* 1989;262:1963-8.
6. Dzik WH, Fleisher AG, Ciavarella D, Karlson KJ, Reed GE, Berger RL. Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1177-80.
7. Spiess BD, Sasseti R, McCarthy RJ, Narbone RF, Tuman KJ, Ivankovich AD. Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion* 1992;32:17-22.
8. Goodnough LT, Soegiarso RW, Geha AS. Blood lost and blood transfused in patients undergoing elective coronary artery bypass: Implications for blood conservation strategies. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:345-51.
9. Goodnough LT, Shafron D, Marcus RE. Impact of preoperative autologous blood donation in elective orthopaedic surgery. *Vox Sang* 1990;59:65-9.
10. Mercuriali F, Inghilleri G. Benefits of preoperative autologous blood donation (PABD). *Transfusion* 1996;36:652-64.
11. Zanjani ED, Ascensao JL. Erythropoietin. *Transfusion* 1989;29:46-57.

12. Cazzola M, Mercuriali F, Bruganra C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997;89(12):4248-67.
13. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, *et al.* Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* 1993;33:55-60.
14. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 1993;341:1227-32.
15. Stowell CP, Chandler H, Jove M, *et al.* An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1999;22 (1 suppl):s105-12.
16. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998;8:309-17.
17. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E. Short term low dose perisurgical recombinant human erythropoietin in trauma patients. *Haematologica* 1999;84 (EHA-4 Abstract book):217.

## DIBATTITO

Marconi: La mia non è una domanda, ma piuttosto un commento. È stato detto che l'autotrasfusione ha incontrato, negli anni '80, un grande favore in virtù dell'elevato rischio infettivo associato al sangue allogenico: questo, secondo il mio parere, è una motivazione molto giustificata. Negli anni successivi tale rischio è progressivamente diminuito fino a raggiungere, ai giorni nostri, il minimo storico. L'uso di sangue autologo, quindi, è oggi finalizzato unicamente all'obiettivo della chirurgia senza sangue (bloodless surgery): quest'ultima può, forse, essere ottenuta per alcuni interventi, ma, e chiedo il conforto dei molti chirurghi presenti, difficilmente può esserlo per casi come il trapianto di fegato. Ci si deve, allora, chiedere se non si stia demonizzando il sangue allogenico e se non si stiano proponendo modelli comportamentali controproducenti per coloro che devono essere sottoposti a terapia trasfusionale. Quando, poi, si denuncia la ridotta disponibilità di sangue si deve anche osservare che essa non dipende esclusivamente dalla mancanza di donatori potenziali, perché, al contrario, potrebbero esservene in numero molto maggiore: il problema è se il mondo medico, comprese le Società Scientifiche e le Associazioni dei donatori e dei pazienti, è capace di promuovere iniziative e strategie per motivare la donazione. Toby L. Simons, saggio trasfusionista americano con un'esperienza di 30-40 anni, in un commentario sull'ultimo numero di *Transfusion* [2003 – 43(2):273-279] intitolato "Where have all the donors gone? A personal reflection on the crisis in America's volunteer blood program" (Dove sono andati i donatori? Riflessione personale sulla crisi del programma di donazione volontaria in America), fa notare che il forte decremento di donazioni osservato negli Stati Uniti è strettamente correlato alla mancata collaborazione fra gli ospedali e le associazioni dei donatori. Concordo, quindi, con il messaggio di Belloni sia riguardo alla sicurezza della trasfusione allogenica, sia sull'affermazione che, quando si vogliono attuare delle alternative, devono essere attentamente valutati sia i rischi che i costi ad esse legati. Un'ultima osservazione riguarda il costo del sangue autologo: è stato detto, infatti, che esso è di molto inferiore a quello allogenico. Bisogna, tuttavia, rilevare che il Consiglio dei Ministri della UE ha approvato il 18/12/02, in maniera, a mio parere, molto poco oculata, degli allegati tecnici in cui si afferma che le unità autologhe devono essere sottoposte ai medesimi test sierologici previsti per le unità allogeniche.

Vagnoni: Vorrei manifestare una certa perplessità in merito alle comunicazioni dei colleghi trasfusionisti, soprattutto per quanto riguarda il predeposito e l'emodiluzione normovolemica, anche acuta. Abbiamo appena saputo dal Dr. Marconi che potremmo avvalerci di un numero di donatori superiore a quello attualmente disponibile, ma la realtà della sala operatoria contempla spesso lunghe attese prima di ottenere la quantità di sangue sufficiente per un intervento, se non addirittura la parziale evasione della richiesta. Avevo già rilevato che tutte le pratiche tendenti all'economia del sangue presentano il grande limite di ridurre l'ossigenazione tissutale: sarebbe quindi opportuno attuare tutte quelle pratiche che consentano il risparmio di sangue, mantenendo, nel contempo, la gittata cardiaca e/o l'ossigenazione tissutale. Ho veramente apprezzato l'intervento del Dr. Mercuriali, in merito al discorso sulla preparazione del paziente, e concordo nell'affermare che, quando le condizioni del malato lo consentono, è un presidio essenziale: noi lo abbiamo notato soprattutto nella preparazione degli interventi su testimoni di Geova. Tuttavia occorre rilevare che, quando si è eseguita una corretta preparazione, maggiore è il numero di eritrociti, maggiori saranno le perdite perioperatorie e, quindi, in questi casi il predeposito rappresenta una opportunità considerevole. Considerando tutto questo, a mio giudizio, le

tecniche di predeposito e di emodiluizione normovolemica dovrebbero essere fortemente incoraggiate, al contrario di quanto sostenuto dai trasfuzionisti.

Belloni: Capisco il punto di vista del chirurgo, e per questo, nell'elaborare questa relazione, mi sono alienato dal mio ruolo di trasfuzionista. Tuttavia, credo che l'elemento più importante sia non nuocere al paziente, e che quindi debbano essere scelte le tecniche più sicure e meno controproducenti. Se durante un intervento chirurgico, il paziente necessita di sangue, ma non si ha la matematica certezza che l'emodiluizione sia efficiente e che, anzi, possa comportare un rischio maggiore rispetto alla trasfusione di sangue allogenico, bisogna essere prudenti. Se in sala operatoria si devono spesso fronteggiare emergenze causate da carenze di emocomponenti, occorrerebbe, forse, riconsiderare tutta l'organizzazione trasfusionale dell'Ospedale.

Mercuriali: Bisogna valutare l'efficacia di qualsiasi tecnica alternativa alla trasfusione di sangue allogenico, non con l'obiettivo di ridurre il fabbisogno trasfusionale del nostro paziente, bensì per definire in modo molto corretto la capacità di produzione di eritrociti. Nella nostra esperienza è stato osservato che per rendere efficace il predeposito è necessario effettuarlo almeno 25 giorni prima dell'intervento; non rispettando questo intervallo di tempo, il predeposito non risulta efficace, al contrario, questa tecnica consente una produzione di 200/300 mL di nuovi eritrociti. Con il recupero perioperatorio è possibile salvare dal 30 al 50% delle perdite: ciò rappresenta sicuramente un vantaggio sia per il chirurgo che per il paziente, in quanto riduce il ricorso al predeposito. Per quanto attiene l'eritropoietina, è stato stimato che il suo uso ottimale può incrementare il valore di Hb circolante di 1 g/dL per settimana: ciò consente di innalzare la soglia di perdita tollerata ed è uno dei sistemi più efficaci per la produzione di nuovi eritrociti.

Fornasari: Il nostro obiettivo non è quello di demonizzare il predeposito, bensì di definirne correttamente le indicazioni, perché esistono pazienti che possono subire un intervento senza farne ricorso, altri che possono sostenerlo, altri che sono obbligati a farlo, e via di seguito, in tutti i casi deve, comunque, essere assicurato questo servizio. In ultima analisi, tuttavia, l'efficacia di tutte queste terapie è nelle mani del chirurgo e dell'anestesista: i momenti più delicati sono la gestione intraoperatoria e, ancora di più, la gestione post-operatoria del paziente, perché i *trigger* trasfusionali dipendono sostanzialmente dai tempi di degenza e dalla necessità post-operatorie del paziente. Ad esempio, un paziente ortopedico che necessita di riabilitazione fisioterapica, probabilmente non può sopportare un valore di Hb pari a 7 g/dL. Quindi, bisogna considerare complessivamente tutti questi fattori, tutte le necessità del paziente, dalla fase preoperatoria fino al momento della dimissione.

Domanda Tripodi (Genova): È stato pubblicato uno studio su 141 pazienti dializzati e trattati con eritropoietina – sebbene con protocolli diversi rispetto a quelli pre-chirurgici (terapia più prolungata e somministrazione i.v.) – in cui si evidenziava una correlazione fra la terapia e l'insorgenza di un deficit eritropoietico, per un meccanismo di inibizione a livello midollare, probabilmente determinato da una risposta anticorpale. A mio giudizio, questi dati sono molto preoccupanti, poiché per la prima volta si documenta una causalità dell'uso di eritropoietina in una patologia sicuramente severa. Mi domando, quindi, se l'uso profilattico dell'eritropoietina (che avviene su soggetti sani, pur se con modalità molto meno aggressive, per tempi sicuramente più ridotti, attraverso la via sottocutanea che sicuramente ha minori capacità di indurre un meccanismo di produzione anticorpale) non debba essere maggiormente ponderato.

Risponde Mercuriali: La risposta è molto difficile, perché il problema della produzione di questi anticorpi è ancora molto discusso: non è chiaro come possa avvenire per un prodotto che è praticamente identico all'eritropoietina nativa. In Italia la casistica confermata riguarda

esclusivamente 3 pazienti che hanno sviluppato una inibizione eritropoietica e che erano sottoposti da lunghissimo tempo a terapia sottocutanea, per cui, attualmente, si stanno riconsiderando le vie di somministrazione del farmaco per questi casi. Nei pazienti candidati a interventi chirurgici e sottoposti a trattamenti per breve periodo non è stato mai osservato nessun tipo di problema.

Risponde Mandelli: In ematologia l'uso dell'eritropoietina ha tante indicazioni, alcune molto appropriate, altre molto meno. Purtroppo è risaputo che talune strategie terapeutiche sono anche influenzate da fattori esterni, dal diffondersi di "mode", da richieste specifiche del paziente e, pertanto, inviterei anch'io ad una grande prudenza all'impiego dell'eritropoietina. Ha giustamente osservato Mercuriali che i problemi riguardano soprattutto le terapie prolungate, tuttavia non bisogna mai trascurare il rischio di aplasia midollare nei soggetti sani. Andrebbe, quindi, condotta un'osservazione attentissima di tutti i pazienti trattati, cioè uno studio di fase IV, e per questo inviterei il Ministero della Salute a provvedere.

Domanda Mazzi (Pordenone): Mi rivolgo a Fornasari. Fra le divergenze alle linee guida sull'uso del sangue autologo, vi è quella concernente il prelievo da pazienti positivi a marcatori virali. Qual è il suo parere, anche in merito all'opportunità di eseguire test di screening?

Risponde Fornasari: Nella nostra pratica, i test sono già eseguiti nell'ambito dei protocolli pre-operatori. Un documento europeo, tuttavia, sconsiglia il predeposito a pazienti con marcatori virali per evitare la possibilità di un utilizzo accidentale di queste unità. Tuttavia, nella nostra pratica si è ritenuto, per motivi etici e pratici, di non escludere pregiudizialmente questo tipo di pazienti dall'opportunità del predeposito e si è deciso di effettuare ugualmente la raccolta, etichettando e conservando opportunamente i relativi emocomponenti all'interno della frigoemoteca in un modo tale da poter essere chiaramente identificabili come unità di pazienti portatori di virus.

Borghi: Vorrei porre l'accento su due aspetti che ho già affrontato nella mia relazione di ieri. A) L'importanza dell'emodiluizione nel testimone di Geova, perché non esistono alternative; questa, inoltre, dev'essere molto spinta: ricordo di avere prelevato anche oltre 2 litri, laddove le condizioni cliniche del paziente lo rendevano possibile e le necessità chirurgiche lo rendevano necessario. B) Tutto ciò rende possibile anche la reinfusione di plasma fresco, consentendo un miglior assetto emostatico.

Domanda Rosi (Siena): Non si sente più parlare, per i pazienti neoplastici, dell'aumento di recidive tumorali e metastasi, che risultava correlato al numero di unità trasfuse e che, fino a qualche anno fa, era uno dei problemi più avvertiti. È un discorso superato o ancora attuale?

Risponde Fornasari: Diversi trial controllati e i dati disponibili di metanalisi dimostrano che non è attribuibile alcun effetto immunomodulatorio alla trasfusione omologa, tale da comportare un incremento o un'evoluzione metastatizzante della patologia tumorale presente e per la quale il paziente era stato operato, o un incremento delle infezioni post-operatorie nei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale omologa piuttosto che autologa.

**Seconda giornata: 2ª sessione**  
**Linee guida all'uso dei fattori della coagulazione**

*Moderatore: Pier Mannuccio Mannucci*  
*Dipartimento di Medicina Interna e Dermatologia,*  
*Centro Emofilia e Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", IRCCS Ospedale Maggiore, Milano*



## CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA ESISTENTI

Pier Mannuccio Mannucci

*Dipartimento di Medicina Interna e Dermatologia, Centro Emofilia e Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", IRCCS Ospedale Maggiore, Milano*

Introdurrò il problema della terapia dei pazienti con coagulopatie, lasciando ai relatori Morfini – che tratterà l'uso dei fattori ricombinanti secondo le linee guida dell'*Associazione Italiana Centri Emoflici (AICE)* – e Federici – che ha sviluppato delle linee guida originali per il trattamento della malattia di von Willebrand – la presentazione dei temi specifici.

La scelta dei prodotti da impiegare nella terapia dei pazienti affetti sia da emofilia A che da emofilia B, deve muovere da due considerazioni: sicurezza e costo.

Il trattamento di alcune malattie rare della coagulazione prevede l'impiego del plasma, poiché non sono disponibili i concentrati specifici. Occorre, innanzitutto, affermare che, nonostante il rischio di trasmissione virale attraverso la trasfusione sia attualmente minimo, è ingiustificato non usare il plasma inattivato anche se i prodotti disponibili in commercio hanno un costo relativamente alto. È opportuno, tuttavia, considerare che sono trattamenti di breve durata, laddove non esistono dei concentrati come nella carenza del fattore V, nella carenza combinata dei fattori V e VIII e anche forse nella carenza di fattore XI, così come in altre condizioni come la porpora trombotica trombocitopenica, il plasma inattivato a mio avviso è da ritenersi il trattamento più eleggibile.

In Italia lo stato dell'arte non è ancora ben definito: il plasma inattivato non è ancora prodotto di routine, sebbene le varie metodiche – solvente/detergente (S/D), psoralene, blu di metilene – siano ben standardizzate e le tecniche siano relativamente semplici.

Per quanto attiene più strettamente alla sicurezza dei prodotti terapeutici per l'emofilia A e B, va ricordato che per i concentrati ricombinanti non è mai stato osservato, fin dalla loro introduzione alla fine degli anni '80, nessun caso correlato all'insorgenza di effetti collaterali di tipo virale; ma anche per quanto attiene le reazioni anafilattiche (inevitabili, seppur rarissime) e il problema degli inibitori, non è mai stata documentata una maggiore incidenza rispetto all'uso dei plasmaderivati. Per tali motivi i concentrati ricombinanti sono percepiti come il prodotto più sicuro, anche se occorre ricordare che si tratta pur sempre di prodotti biologici e non di prodotti sintetici, come si tende spesso a considerarli. Trattandosi di prodotti biologici, quindi, va detto che per definizione essi non sono mai sicuri al 100%. L'esperienza clinica, tuttavia, attesta che, sia per il fattore IX che per il fattore VIII, la sicurezza è molta buona. Nel corso degli anni, inoltre, le tecniche di produzione di questi concentrati sono ulteriormente migliorate, evitando l'aggiunta di albumina nella formulazione finale.

Anche per i concentrati plasmaderivati si può sostenere che la loro sicurezza è elevata, grazie al rigore nei criteri di selezione del donatore ed all'introduzione dei metodi virucidi. Ad avvalorare questa affermazione, almeno per quanto riguarda i virus per l'epatite e HIV, una recente pubblicazione su un'analisi di sorveglianza condotta negli Stati Uniti dal 1988 fino a oggi, ha evidenziato l'assenza di sieroconversioni correlati con la somministrazione di concentrati, ed i casi rilevati erano dovuti a vaccinazioni o altre cause.

La situazione è diversa per quanto riguarda altri agenti virali, come ad esempio il Parvovirus che è molto resistente sia al calore, sia al trattamento S/D, sia ad alcuni processi di filtrazione, a causa delle sue piccole dimensioni. Per i derivati prodotti industrialmente, molte ditte utilizzano

metodi NAT in modo da poterne riscontrare l'eventuale presenza, pur trattandosi di un virus che, comunque, nell'emofilico trasfuso non sembra arrecare problemi importanti con frequenza.

Analoghi problemi di inattivazione riguardano il virus dell'epatite A che, tuttavia, presenta un rischio abbastanza raro. L'unico aspetto teoricamente allarmante è che si tratta di un virus senza envelope: ciò lascerebbe supporre che altri virus privi di involucro potrebbero essere resistenti ai metodi di inattivazione.

In merito ai prioni, il rischio per i plasmaderivati è più teorico che reale: infatti, oltre a non aver notizia di nessun caso registrato – anche in Gran Bretagna – è emerso che il processo di frazionamento elimina, in maniera pressochè totale, anche enormi quantità di prioni aggiunti *in vitro* sul prodotto.

Per quanto riguarda l'aspetto economico, è indiscutibile che i costi dei plasmaderivati siano francamente inferiori. L'attuale tariffario ha causato un incremento del prezzo dei ricombinanti che, anche a causa del sistema di distribuzione, è circa il doppio di quello dei plasmaderivati.

Alcuni anni fa, quando furono registrati i ricombinanti, si raggiunse un accordo con il Ministero della Sanità per definire una scala di priorità. Sono state, quindi, redatte delle linee guida in cui è stato stabilito che i nuovi nati emofilici avrebbero dovuto essere trattati con il ricombinante, in quanto prodotti di maggior contenuto tecnologico e, analogamente, i pazienti già trattati con plasmaderivati, ma sieronegativi per i virus patogeni.

Grazie all'adozione di questi approcci terapeutici si è riusciti ad ottenere che in Italia l'uso dei due prodotti sia percentualmente paritario. Bisogna sottolineare, comunque, che le nuove linee guida in fase di emissione terranno conto delle nuove situazioni di rischio. Ad esempio, nel Regno Unito – in cui avevano adottato delle linee guida simili alle nostre – si sta valutando l'opportunità di trattare tutti gli emofilici con i ricombinanti, nonostante la spesa sia notevolissima: ma, com'è risaputo, in questo paese il problema creato dalla malattia di Creutzfeldt-Jakob è molto avvertito, ed aveva costretto le autorità sanitarie a importare il plasma dagli Stati Uniti ottenuto da donatori remunerati, pur essendo il sistema trasfusionale inglese uno dei più all'avanguardia. Naturalmente bisogna considerare che la situazione in Italia è diversa: il problema dei prioni è più percepito che reale e le ricadute economiche sono sostanzialmente diverse.

È doveroso impegnarsi a non fare aumentare i costi di questa malattia. Al momento non è ipotizzabile un cambiamento sostanziale delle linee guida. Mentre nel nostro paese gli emofilici sono dei malati privilegiati, nel 4/5 del mondo non ricevono nessun trattamento. Naturalmente, l'unica opzione possibile nel Terzo Mondo è il trattamento con il plasmaderivato a patto che i costi restino contenuti, anche se è auspicabile che la ricerca e lo sviluppo di nuove tecnologie possa condurre ad una riduzione del prezzo dei ricombinanti e far sì che questi prodotti risultino addirittura più economici.

Un'ultima considerazione riguarda le rese ottenute con i plasmaderivati: un aspetto che mi ha sempre colpito è come, in questa era di alta tecnologia, non vengano studiate strategie per migliorarla da parte dei produttori: è risaputo che la resa dal plasma del FIX e del FVIII è, nel migliore dei casi, pari al 10%. A mio giudizio non è accettabile che, con le attuali tecnologie, sia perduta una percentuale così elevata di proteina: è necessario, pertanto, raddoppiare gli sforzi e la ricerca anche in questo senso.

## TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI VON WILLEBRAND CON PLASMADERIVATI

Augusto Federici

Centro Emofilia e Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Dipartimento di Medicina Interna, IRCCS  
Ospedale Maggiore, Università di Milano

La malattia di von Willebrand (*von Willebrand Disease*, VWD) è la più frequente alterazione congenita dell'emostasi ed è causata da un difetto quantitativo (tipi 1 e 3) e qualitativo (tipo 2) del fattore Willebrand (VWF), la glicoproteina che gioca un ruolo essenziale nell'emostasi primaria, promuovendo l'adesione piastrinica al sottoendotelio e favorendo le interazioni piastrina-piastrina in condizioni di alto flusso ematico<sup>1</sup>. La malattia è ereditata in maniera autosomica dominante o recessiva, ma, nonostante questo tipo di ereditarietà, le donne sono più sintomatiche, soprattutto se affette da un difetto lieve<sup>1</sup>. La VWD è estremamente eterogenea, sotto diagnosticata e mal diagnosticata: dai dati del *Registro nazionale italiano* retrospettivo condotto sulla VWD, sono stati segnalati 1956 casi, ma solamente 1234 sono stati confermati secondo i criteri diagnostici delle linee guida per la diagnosi ed il trattamento. Scopo del trattamento della VWD è quello di correggere il doppio difetto del VWF: i difetti di adesione - identificabili con il cofattore della Ristocetina (VWF:RCO), con il test di legame al collagene (VWF:CB) e con il tempo di emorragia, ed il difetto secondario della coagulazione, dimostrabile con i diminuiti livelli circolanti di FVIII coagulante<sup>1,2,3</sup>.

Tre sono i presidi terapeutici che si possono utilizzare nel trattamento della VWD: la desmopressina (DDAVP), i concentrati di FVIII/VWF e, molto raramente, nei casi di pazienti che non rispondono al FVIII/VWF esogeno, i concentrati piastrinici. La desmopressina è il derivato sintetico della vasopressina. Dal 1977 ad oggi è stata utilizzata nei pazienti con VWD che hanno un difetto quantitativo del VWF, cioè circa nel 60% dei casi<sup>1-5</sup>. I vantaggi della DDAVP sono rappresentati dal fatto che non espone a rischi eventuali di infezioni ed è poco costosa. I limiti sono rappresentati dal fatto che non è efficace nella VWD di tipo 3 e in alcune forme di VWD tipo 1 e 2 che non rispondono alla DDAVP<sup>1-5</sup>. Talora, dosi ripetute per più giorni possono provocare un ridotto effetto, inducendo una forma di tachifilassi<sup>6</sup>. Mancano inoltre studi prospettici che valutino l'efficacia della DDAVP nel trattamento degli episodi emorragici e nella prevenzione delle emorragie in caso di interventi chirurgici e di manovre invasive. Dai dati retrospettivi raccolti su 1234 casi con VWD tipo 1, 2 e 3, il 48% dei casi hanno dimostrato una risposta biologica alla DDAVP, ma solamente il 15% hanno utilizzato la DDAVP per trattare le emorragie o per prevenirle in caso di chirurgia<sup>1-3</sup>. I pazienti che non rispondono alla DDAVP (tutti i tipi 3 e le forme gravi di tipo 1 e 2) oppure i casi con controindicazioni (tipi 2B che presentano piastrinopenia dopo DDAVP) hanno bisogno di utilizzare il VWF esogeno, mediante la infusione di concentrati contenenti FVIII/VWF derivati dal plasma<sup>3</sup>.

In passato si utilizzava il crioprecipitato ottenuto da singoli donatori. Il crioprecipitato oggi non deve essere più utilizzato nel trattamento della VWD, perché richiede larghi volumi di materiale, deve essere somministrato in Ospedale e soprattutto non è trattabile con i metodi di inattivazione virale raccomandati per tutti i plasmaderivati.

Nel trattamento della VWD si devono quindi utilizzare oggi i concentrati contenenti FVIII/VWF. Il concentrato di FVIII/VWF da impiegare nel trattamento dei pazienti con VWD deve presentare le seguenti caratteristiche: deve contenere VWF attivo e FVIII; deve essere

trattato con metodi virucidici; deve essere validato attraverso studi clinici controllati di farmacocinetica (PK) e di efficacia nei pazienti con VWD.

Pochi sono gli studi clinici controllati nei pazienti con VWD trattati con concentrati contenenti FVIII/VWF e poche sono le informazioni sulla relazione esistente tra i dosaggi di concentrati, i livelli da raggiungere delle proprietà di FVIII/VWF ed i risultati clinici. I primi studi clinici sugli effetti di questi concentrati di FVIII/VWF in pazienti con VWD sono stati organizzati alla fine degli anni 80. Nel 1992, è stato pubblicato il Protocollo contenente le raccomandazioni per lo studio degli effetti ex vivo degli effetti di questi concentrati plasmatici virus modulati<sup>7</sup>.

Il lavoro che più estesamente ha valutato la farmacocinetica (PK) di quattro diversi concentrati del commercio su gli stessi pazienti con VWD tipo 3, ha dimostrato che:

- i concentrati trattati con metodi virucidici non presentano una struttura multimerica normale, simile a quella del plasma;
- correggono il livello di VWF:Rco, ma non sono in grado di normalizzare sempre il tempo di emorragia;
- nonostante la mancata correzione del tempo di emorragia, sono efficaci nella pratica clinica, nel trattamento degli episodi emorragici e nella loro prevenzione nel corso di interventi chirurgici<sup>8</sup>.

In Italia sono disponibili cinque concentrati plasma derivati di intermedia e elevata purezza che contengono VWF (Tabella 1).

**Tabella 1. Caratteristiche dei concentrati di FVIII/VWF disponibili in Italia**

Concentrato (Ditta)	Metodo di purificazione	Metodo di inattivazione virale	Attività specificità (U/mg/prot) *	VWF:RCo/ Ag (Ratio)§	VWF:RCo/ FVIII (Ratio)	Albumina
Alphanate (Alpha Ther.)	Cromatografia di affinità con eparina	S/D + Calore (80°C, 72 h)	>100	0,94	1,21	+
Emoclot D.I. (Kedrion)	Cromatografia a scambio ionico	S/D + Calore (100°C, 30 min.)	≥ 80	0,61	1,16	-
Fanhdi (Grifols)	Cromatografia di affinità con eparina	S/D + Calore (80°C, 72 h)	>100	0,83	1,48	+
Haemate P (Aventis Behring)	Precipitazioni multiple	Pastorizzazione (60°C, 10 h)	40 ± 6	0,96	2,54	+
Immunate (Baxter)	Cromatografia a scambio ionico	S/D + Calore (60°C, 10 h) (80°C, 1 h)	100 ± 50	0,47	1,10	+

\* Attività specifica misurata come fattore VIII prima dell'aggiunta di albumina come stabilizzatore § I valori di VWF:RCo non sono disponibili nella descrizione tecnica di tutti i concentrati: si riportano quindi solamente i valori medi calcolati dalle Ditte produttrici in diversi lotti di concentrati.

Tutti questi concentrati possono essere utilizzati per il trattamento dei pazienti con VWD, come riportato nelle linee guida sulla diagnosi e trattamento della VWD<sup>3</sup>. Alcuni di questi concentrati però sono stati valutati mediante studi clinici di farmacocinetica (PK) e di efficacia:

- *Alphanate* è un concentrato di elevata purezza prodotto mediante cromatografia di affinità con eparina e trattato mediante solventi/detergenti e calore secco. I dati di uno studio

prospettico internazionale sono stati recentemente pubblicati<sup>9</sup>. Da questo studio si ricava che circa il 75% degli episodi emorragici sono stati controllati mediante 1 o 2 infusioni e che 71 profilassi per chirurgia o indagini massive hanno dato buona risposta.

- *Fandhi* è un concentrato di elevata purezza prodotto mediante cromatografia di affinità con eparina e trattato mediante solventi/detergenti e calore secco. È stato organizzato di recente uno studio multicentrico prospettico Europeo, ed uno studio clinico di efficacia retrospettivo italiano è stato recentemente pubblicato<sup>10</sup>. In 22 pazienti è stata dimostrata una buona efficacia clinica nel 92% degli episodi emorragici e nel 93% di interventi chirurgici.
- *Haemate-P* è un concentrato di intermedia purezza ottenuto mediante precipitazioni multiple e trattato mediante solventi/detergenti e calore secco. È stato pubblicato uno studio monocentrico di PK<sup>11</sup> e più recentemente uno studio di efficacia multicentrico retrospettivo canadese<sup>12</sup>. È stato organizzato di recente uno studio multicentrico prospettico Internazionale per la valutazione dell'efficacia di questo concentrato nella chirurgia ed i dati saranno disponibili entro la fine del 2003.

Tra i concentrati utilizzati nel trattamento della VWD, non registrati in Italia, va ricordato il prodotto francese che contiene VWF ad alta purezza con quantità estremamente ridotte di FVIII. Sono disponibili studi di PK<sup>13</sup> e di efficacia su un gruppo limitato di pazienti con VWD tipo 3<sup>14,15</sup>. Negli ultimi cinque anni è stato organizzato uno studio multicentrico europeo di PK e di efficacia di questo prodotto francese chiamato Wilfactin, trattato con tre metodi di inattivazione virale: solventi/detergenti, calore a 100°C per 72 ore, nanofiltrazione a 35 nm. I dati sono in corso di pubblicazione e saranno disponibili entro la fine del 2003.

I dosaggi dei concentrati raccomandati per il controllo degli episodi emorragici e nella prevenzione delle emorragie in corso di interventi chirurgici sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2. Dosi di FVIII/VWF per pazienti con VWD che non rispondono alla DDAVP**

Tipi di emorragia	Dosi (IU/kg)	N. infusioni	Obiettivo
Chirurgia maggiore	50	Una volta al giorno (primi tre giorni) A giorni alterni	Mantenere i livelli di FVIII > 50 U/dl per almeno 7-10 giorni
Chirurgia minore	30	Una volta al giorno (primi tre giorni) A giorni alterni	Mantenere i livelli di FVIII > 30 U/dl per almeno 7 giorni
Estrazioni dentarie	20-40	Singola	FVIII >30 U/dl per almeno 6 ore
Emorragie spontanee e post-traumatiche	20-40	Singola	

Poiché tutti i concentrati ad intermedia ed elevata purezza contengono elevate quantità di FVIII e VWF, i livelli emostatici di FVIII/VWF si ottengono facilmente nella pratica clinica. Nel caso dei pazienti con VWD, bisogna ricordare però che i livelli di FVIII rimangono a lungo elevati (più di 24 ore) più di quelli attesi dalla infusione singola per il ruolo stabilizzante del VWF esogeno sul FVIII endogeno, FVIII che è sintetizzato normalmente dai pazienti con VWD<sup>16</sup>. L'accumulo del FVIII esogeno trasfuso con concentrato di FVIII/VWF insieme a quello endogeno stabilizzato dal VWF trasfuso nel paziente, può produrre livelli estremamente elevati di FVIII circolante quando ripetute somministrazioni di concentrati di FVIII/VWF si

rendono necessarie per il trattamento di emorragia gravi e durante il periodo postoperatorio. Ci sono timori che elevati livelli di FVIII possano aumentare il rischio di tromboembolismo postoperatorio, come dimostrato in alcuni studi epidemiologici<sup>17,18,19</sup>. Per quanto riguarda la VWD, in letteratura sono stati riportati rari episodi di tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a trattamenti ripetuti con concentrati di FVIII/VWF<sup>9,20</sup>. In uno studio retrospettivo sono stati riportati 7 casi su 12.640 trattamenti in un periodo di 10 anni<sup>21</sup>. Sulla base di queste osservazioni, si consiglia di utilizzare i concentrati di FVIII/VWF, specie nel caso di trattamenti ripetuti, con dosaggi tali da mantenere il FVIII a valori emostatici, senza superare il livello di 150 U/dL.

In conclusione, si può dire che il trattamento dei pazienti con VWD mediante i concentrati di FVIII/VWF plasma derivati è oggi sicuro ed efficace. Le prospettive del trattamento della VWD nell'immediato futuro riguardano fundamentalmente la migliore identificazione dei casi di VWD che rispondono alla desmopressina per selezionare da subito i pazienti che richiedano l'uso di concentrati di FVIII/VWF plasma derivati. Lo sviluppo di nuovi concentrati di derivazione plasmatica sempre più puri come quello francese, che contiene quantità minime di FVIII, potrebbe favorire un approccio terapeutico più specifico, mirato alla correzione del difetto originario della VWD, senza l'aggiunta del FVIII esogeno. Tra i progetti di sviluppo futuri va presa in considerazione anche la preparazione di un concentrato ricombinante, con o senza FVIII.

## Bibliografia

1. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003;88:94-108.
2. Federici AB, Mannucci PM. Optimizing therapy with factor VIII/von Willebrand factor concentrates in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;4(Suppl. 3):7-10.
3. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM. Guidelines for the diagnosis and management of VWD in Italy. *Haemophilia* 2002;8:607-21.
4. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977;1:869-72.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Rev* 1991;5:155-61.
6. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand disease and haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82:87-93.
7. Mannucci PM. Recommended protocol for the study of the ex vivo biological effects of virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand disease. *Thrombosis Haemost* 1992;68:84-7.
8. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, *et al.* Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. *Blood* 1992;79:3130-7.
9. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, *et al.* Treatment of von Willebrand Disease with a high purity Factor VIII/von Willebrand Factor concentrate in the treatment of von Willebrand disease: a prospective multicenter study. *Blood* 2002;99:450-6.
10. Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, *et al.* Clinically efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/VWF concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease. A retrospective clinical study. *Haemophilia* 2002;8:761-7.

11. Dobrkovska A, Krzensk U, Chediak JR. Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;3:33-9.
12. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87: 224-30.
13. Menache D, Aronson DL, Darr F, *et al.* Pharmacokinetics of von Willebrand factor and factor VIII in patients with severe von Willebrand disease (type 3 VWD): estimation of the rate of factor VIII synthesis. Cooperative Study Groups. *Br J Haematol* 1996;94:740-5.
14. Meriane F, Zerhouni L, Djeha N, *et al.* Biological effects of a S/D-treated, very high purity, von Willebrand factor concentrate in five patients with severe von Willebrand disease. *Blood Coag Fibrinol* 1993;4:1023-9.
15. Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y. Clinical management of patients with VWD with a VHP VWF concentrate: the French experience. *Haemophilia* 1998;4:48-52.
16. Cornu P, Larrieu MJ, Caen J, *et al.* Transfusion studies in von Willebrand disease: effect on bleeding time and factor VIII. *Br J Haematol* 1963;9:189-202.
17. Koster T, Blann AD, Briet E, *et al.* Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
18. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, *et al.* High plasma concentration of Factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
19. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, *et al.* High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
20. Makris M, Colvin B, Gupta V, *et al.* Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand Disease. *Thromb Haemost* 2002;88:387-8.
21. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88:378-9.

## INDICAZIONI ALL'USO DEL FATTORE RICOMBINANTE NEI PAZIENTI EMOFILICI

Massimo Morfini

Centro Regionale di Riferimento delle Coagulopatie Congenite, Azienda Ospedaliera "Careggi", Firenze

### Caratteristiche del processo di produzione dei concentrati di fattore VIII (FVIII) o IX (FIX) da rDNA

La clonazione del gene del FIX nel 1982<sup>1-3</sup> e subito dopo nel 1984<sup>4,5</sup> del FVIII ha aperto la via alla produzione in vitro delle rispettive glicoproteine da parte di cellule di mammiferi. Le linee cellulari transfettate con la tecnica dei plasmidi inseriti nei fagi sono rappresentate dalle *Chinese Hamster Ovary Cells* (CHO Cells) o dalle *Baby Hamster Kidney Cells* (BHK Cells), le stesse impiegate da oltre 30 anni per la produzione di farmaci mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Si tratta quindi di linee cellulari selezionate, stabilizzate in colture di lunga data e ben caratterizzate, accuratamente controllate soprattutto per quanto riguarda la contaminazione da parte di virus animali. Interferoni, G-CSF, Eritropoietina, Insulina sono stati ottenuti da queste colture cellulari, usati in milioni di dosi, senza che si sia mai verificato un evento avverso dovuto a trasmissione di materiale virale. Come per il G-CSF, anche per il FVIII e il FIX, una tappa fondamentale della produzione è rappresentata dalla glicosilazione, processo biochimico che solo ed esclusivamente le cellule di mammifero, come le CHO Cells e le BHK Cells, sono in grado di effettuare.

Inoltre, a differenza dei microrganismi procarioti, come l'*Escherichia coli*, le cellule eucarioti di mammifero, ma anche i lieviti, sono in grado di effettuare le modificazioni post-translazionali e secernere le proteine nel medium di coltura. Tuttavia, la produzione dei concentrati di FVIII, FIX e FVIIa richiede due ulteriori tappe molto importanti:

1. purificazione e concentrazione delle glicoproteine dal mezzo di coltura;
2. liofilizzazione nella formulazione finale.

Il primo passaggio ha richiesto l'adozione di metodi di immuno-cromatografia con anticorpi monoclonali (Mab), ottenuti da ibridomi murini. La contaminazione da parte di proteine murine o di criceto nonchè l'ipotetica presenza di virus murini deve essere presa in considerazione.

Il secondo passaggio è un momento estremamente critico, in cui la stabilità del concentrato viene messa a dura prova. Il problema della liofilizzazione è stato risolto in un primo momento dall'impiego di albumina umana, aggiunta in gran quantità alla proteina ricombinante, prima della liofilizzazione. I concentrati di FVIII da rDNA stabilizzati con albumina (I generazione) hanno un'attività specifica di circa 5-10 U/mg proteine totali, nettamente inferiore ai concentrati da plasma umano ultrapuri che raggiungono valori di 100-200 U/mg di proteine<sup>6-7</sup>. È evidente la contraddizione di aggiungere una proteina umana, ottenuta da un pool di 10-30.000 donatori a una proteina ricombinante. Successivamente, sono stati impiegati stabilizzanti non proteici, come il saccarosio o aminoacidi, tanto che i concentrati di II generazione si contraddistinguono per l'elevata attività specifica dovuta all'assenza di albumina umana nella formulazione finale<sup>8-12</sup>. Tuttavia l'albumina umana o altre proteine umane o animali possono essere presenti nel medium di coltura, come nel ReFacto (Genetics Inst.), un concentrato di FVIII ricombinante a molecola modificata, B-domain delecto. Comunque anche i concentrati di II generazione

richiedono l'impiego di Mab per la purificazione. Infine sono in fase di sperimentazione clinica, alcuni concentrati ricombinanti di III generazione che non contengono albumina nel medium di coltura e vengono purificati mediante cromatografia a scambio ionico. Un esempio di tale classe di prodotti è il concentrato di FIX ricombinante, BeneFIX (Genetics Inst.)<sup>13</sup>. Si riporta nella Tabella 1 un riassunto delle caratteristiche dei vari concentrati di fattori della coagulazione attualmente conosciuti.

## **Bioequivalenza dei concentrati di FVIII o IX derivati da rDNA e da plasma umano**

Accurati studi comparativi, cross-over, di farmacocinetica di dose singola sono stati condotti a scopo registrativo ogni qual volta è stato messo a punto un nuovo concentrato ricombinante<sup>9,14-16</sup>. Tali studi hanno dimostrato moderate differenze fra concentrati di FVIII ultrapuri o monoclonali e i ricombinanti, anche se l'ampia variabilità dei risultati dell'analisi farmacocinetica rende difficile mettere in evidenza differenze statisticamente significative. Entrambi i prodotti hanno dimostrato un decadimento nettamente bifasico, con un rapido decadimento iniziale (fase di distribuzione) seguito da un lento decadimento biologico (fase di eliminazione)<sup>17-18</sup>. Al contrario, i concentrati di FVIII da plasma a intermedia purezza avevano un decadimento prevalentemente monofasico. Per quanto riguarda il FIX ricombinante, il recupero in vivo di tale proteina è circa il 25-30% inferiore a quello dei concentrati da plasma umano, mentre non sono state osservate differenze nella emivita dei due concentrati.

## **Sicurezza virale dei concentrati di FVIII o IX derivati da rDNA**

La sicurezza virale dei concentrati ricombinanti non è mai stata messa in discussione e per tale motivo non sono mai stati condotti studi prospettici a lungo termine in pazienti mai infusi in precedenza, con follow up molto stretti, come invece è stato fatto in passato per i concentrati plasmatici sottoposti a inattivazione virale. Nessun metodo virucidico è stato applicato alla produzione dei concentrati ricombinanti di I generazione, mentre quelli di II o III generazione prevedono tutti almeno uno step di inattivazione virale (Tabella 1).

Al momento attuale, non sono state mai riportate infezioni post-trasfusionali da parte di virus ematogeni dopo l'impiego dei concentrati ricombinanti. Alcune segnalazioni di sieroconversione per il Parvovirus umano (HPV) B19 sono state riportate in maniera aneddotica, al di fuori di studi prospettici ben disegnati, in pazienti infusi per la prima volta con Kogenate o Recombinate<sup>19-21</sup>. Uno studio prospettico a lungo termine, condotto in 22 PUPs in 4 Centri Emofilia italiani ha dimostrato che i concentrati di FVIII di I e II generazione sono del tutto privi di contaminazione da HPV B19, indipendentemente quindi dalla presenza o meno di albumina nella formulazione finale<sup>22</sup>. Al contrario, la presenza del TTV con metodiche NAT è stata dimostrata solo ed esclusivamente nei concentrati di I generazione così come nella maggior parte dei lotti di albumina testati. Non è stata dimostrata una stretta correlazione fra la presenza del TTV nei concentrati e nei sieri dei PUPs infusi per la prima volta con tali prodotti<sup>23</sup>. La presenza di particelle virali, sia pure non associate a una sicura patologia, solleva qualche interrogativo sulla presenza di altri virus, ancora non conosciuti, nell'albumina umana, compresi i prioni.

Tabella 1. Caratteristiche dei concentrati di FVIII o IX ricombinanti

Concentrato (Ditta)	Linea cellulare/ Medium coltura	Purificazione	Stabilizzante	Metodo virucidico
<b>I generazione</b>				
Recombinante (Baxter)	CHO Cells/ Siero bovino	Cromatografia Immunoaffin. con MAb	Albumina umana	Nessuno
Kogenate (Bayer) Helixate (Bayer-Aventis Behring)	BHK Cells/ Frazioni proteiche umane	Cromatografia Immunoaffin. con MAb	Albumina umana	48°C, 8 hrs
<b>II generazione</b>				
ReFacto Genetics Inst.)	CHO Cells/ Albumina umana Insulina ricombinante	Cromatografia a scambio ionico e Immunoaffin. con MAb	L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80	Solvente/ Detergente
Kogenate FS (Bayer) Helixate Next Gen (Bayer-Aventis Behring)	BHK Cells/ Frazioni proteiche umane. Insulina ricombinante	Cromatografia a scambio ionico e Immunoaffin. con MAb	L-istidina, Saccarosio, Glicina	Solvente/ Detergente
NovoSeven (NovoNordisk)	BHK Cells/Siero bovino	Cromatografia Immunoaffin. con MAb	Mannitolo	Solvente/ Detergente
<b>III generazione</b>				
rAHF-PFM (Baxter-Immuno)	CHO Cells/ Nessuna proteina umana o animale	Cromatografia Immunoaffin. con MAb	Saccarosio e altri stabilizzanti non proteici	Solvente/ Detergente
BeneFIX (Genetics Inst.)	CHO Cells/ Nessuna proteina umana o animale	Cromatografia a scambio ionico	L-istidina, Saccarosio, Glicina, Polisorbato 80	Nanofiltraz.
ReFacto AF (Genetics Inst.)	CHO Cells/ Nessuna proteina umana o animale	Affinity ligand cromatografia	L-istidina, Saccarosio, Polisorbato 80	Virus retaining filtration + Solvente/detergente

## Immunogenicità dei concentrati di FVIII o IX derivati da rDNA

Gli studi clinici prospettici condotti essenzialmente per scopi regolatori in pazienti emofilici trattati in precedenza (PTP) con concentrati derivati dal plasma oppure in pazienti mai infusi (PUP) non hanno messo in evidenza una maggiore incidenza di inibitori del FVIII o IX rispetto ai valori storici noti in letteratura dalle precedenti osservazioni nei PTP o PUP infusi esclusivamente con concentrati plasmatici. Per motivi etici e organizzativi non è stato possibile condurre studi randomizzati e controllati con due bracci di trattamento. Sembra tuttavia che l'uso dei concentrati rDNA non sia associato a una maggiore incidenza di inibitori<sup>24-28</sup>.

## Linee guida per l'impiego dei concentrati di FVIII o IX derivati da rDNA

L'applicazione delle biotecnologie alla produzione dei fattori della coagulazione ha generato negli anni '90 due fondamentali aspettative:

1. sicurezza virale;
2. disponibilità illimitata.

La prima aspettativa è stata centrata in maniera completa, non essendo mai al momento stata riportata la trasmissione di malattie infettive importanti negli emofilici infusi con i concentrati ricombinanti. La seconda aspettativa invece è stata disattesa per molto tempo, in pratica fino a quest'anno. La carenza di FVIII ricombinante ha, infatti, afflitto i nostri pazienti per molti anni, non essendo stato facile né rapido il processo di adeguamento degli impianti di produzione alla sempre crescente richiesta di concentrati ricombinanti. In una condizione di carenza, i medici che hanno in cura gli emofilici e che fanno parte dell'*Associazione italiana centri emofilia (AICE)*<sup>29</sup> hanno sentito la necessità di stabilire dei modelli di comportamento, quali suggerimenti anche ai pazienti, per un razionale e proficuo impiego di tali prodotti. Le linee guida dell'AICE sono sostanzialmente simili a quelle elaborate dai Colleghi inglesi dell'*UKHCDO (United Kingdom haemophilia centres directors organization)*<sup>30</sup>. Sono state delineate quattro categorie di pazienti cui riservare i concentrati ricombinanti, in ordine di preferenza prioritaria, come riportato nella Tabella 2.

**Tabella 2. Criteri di priorità nell'impiego di concentrati da rDNA nella terapia sostitutiva per emofilici, secondo le linee guida della Associazione italiana centri emofilia (x).**

Priorità	Caratteristiche cliniche o sierologiche	Razionale (grado di evidenza)
1° gruppo	Emofilici mai infusi in precedenza con plasma, crioprecipitato o concentrato di FVIII/IX	Evitare il rischio residuo di contaminazione virale dei concentrati derivati dal plasma, soprattutto in programmi di profilassi o induzione dell'immunosoppressione. (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).
2° gruppo	Emofilici infusi in precedenza non infettati da HCV o HIV Emofilici infettati ma che sono divenuti HCV-RNA negativi dopo terapia antivirale (sustained response)	Come per il 1° gruppo
3° gruppo	Emofilici anti-HIV positivi	Evitare la trasmissione dell'HPV-B19, molto grave nei soggetti immunocompromessi. (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).
4° gruppo	Emofilici HCV-RNA positivi	Evitare le re-infezioni da HCV, da HPV-B19 e di virus ignoti. (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

Definizione del livello di evidenza e del grado di raccomandazione secondo la Agency for Health Care Policy and Research Publications, US Department of Health and Human Services.

Bisogna tuttavia ricordare che al Titolo IV "Criteri di protezione del ricevente" del Decreto 27 dicembre 1990 "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue ed emoderivati" l'art. 19 recita testualmente "La trasfusione di sangue, di emocomponenti e di emoderivati costituisce

una pratica terapeutica non esente da rischi; necessita pertanto del consenso informato del ricevente.” Tale norma permette in pratica all’emofilico di rifiutare la terapia sostitutiva a base di concentrati derivati del plasma e quindi può vanificare le priorità delle linee guida dell’AICE. Il senso di responsabilità mostrato dagli emofilici nel lungo periodo di carenza dei concentrati di FVIII ricombinanti ha permesso di rispettare tali priorità ed in genere è stato possibile riservare il concentrato ricombinante ai pazienti appartenenti alle prime due categorie.

– *Livello di evidenza*

- Livello IIb: dimostrazione ottenuta da almeno uno studio non controllato, non randomizzato, quasi sperimentale
- Livello IV: derivante da relazioni di comitati di esperti e/o dall’esperienza di autorità riconosciute.

– *Grado di raccomandazione*

B: Indicata da studi clinici ben disegnati ma non randomizzati.

C: Indicata da comitati di esperti sulla base dell’esperienza clinica, in assenza di specifici studi clinici.

## Bibliografia

1. Chance PF, Dyer KA, Kurachi K, Yoshitake S, Ropers HH, Wieacker P, Gartler SM. Regional localization of the human factor IX gene by molecular hybridization. *Hum Genet* 1983;65(2):207-8.
2. Anson DS, Austen DE, Brownlee GG. Expression of active human clotting factor IX from recombinant DNA clones in mammalian cells. *Nature* 1985;315(6021):683-5.
3. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, Brownlee GG. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J* 1984;3(5):1053-6.
4. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312(5992):326-30.
5. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC, Eaton DL, Gitschier J, Keyt B, Seeburg PH, Smith DH, Hollingshead P, Wion KL *et al.* Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature* 1984;312(5992):330-7.
6. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 1990;323(26):1800-5.
7. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994;83(9):2428-35.
8. Berntorp E. Second generation, B-domain deleted recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 1997;78(1):256-60. Review.
9. Fijnvandraat K, Berntorp E, ten Cate JW, Johnsson H, Peters M, Savidge G, Tengborn L, Spira J, Stahl C. Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. *Thromb Haemost* 1997;77(2):298-302.
10. Courter SG. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Seminars in Hematology* 2001;38:52.
11. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell JS, Gorina E, Kellermann E, Vosburgh E. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and

- efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000;83(6):811-6.
12. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, Abshire T, Gazengel C, Ragni M, Gorina E, Vosburgh E, Kellermann E. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2000;6(6):614-8.
  13. White GC 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 1997;78(1):261-5.
  14. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost* 1997;77(4):660-7.
  15. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003;9(1):38-49.
  16. Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(3):273-6.
  17. Morfini M. Comparative pharmacokinetic studies in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8 Suppl 2:30-3.
  18. Massimo Morfini. Pharmacokinetics of Factor VIII and Factor IX. In: *Consensus Perspectives on prophylactic therapy for hemophilia*, London, September 19-21, 2002. *Haemophilia*, in press.
  19. Eis-Hubinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, Kaiser R, Matz B, Schneeweis KE. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost* 1996;76(6):1120.
  20. Aygoren-Pursun E, Scharrer I and the German Kogenate Study Group. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997;78:1352-6.
  21. Laurian Y. Plasma-derived or recombinant coagulation factor concentrates: is there an adequate margin of safety for non-lipid enveloped viruses? Recombinate Study Group Meeting, Phoenix, 1995.
  22. Morfini M, De Sanctis R, Zakrzewska K, Castaman G, Santagostino E, Musso R, Azzi A. Long term evaluation of Parvovirus B19 safety in haemophiliacs first treated with rDNA derived FVIII/IX concentrates. *The Journal of Hematology* 2002;3 (Supp.1):171.
  23. Azzi A, De Santis R, Morfini M, Zakrzewska K, Musso R, Santagostino E, Castaman G. TT virus contaminates first-generation recombinant factor VIII concentrates. *Blood* 2001;98(8):2571-3.
  24. Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2001;7(4):346-8. Review.
  25. Rothschild C, Gill J, Scharrer I, Bray G. Transient inhibitors in the Recombinate PUP study. *Thromb Haemost* 2000;84(1):145-6.
  26. Mannucci PM, Brettler DB, Aledort LM, Lusher JM, Abildgaard CF, Schwartz RS, Hurst D. Immune status of human immunodeficiency virus seropositive and seronegative hemophiliacs infused for 3.5 years with recombinant factor VIII. The Kogenate Study Group. *Blood* 1994;83(7):1958-62.
  27. Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Sagner IM, Ehrenforth S, Klingebiel T. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Jun;28(3):285-90.
  28. Suiter TM. First and next generation native rFVIII in the treatment of hemophilia A. What has been achieved? Can patients be switched safely? *Semin Thromb Hemost* 2002;28(3):277-84.

29. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000;6(1):1-10.
30. UKHCDO. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9(1):1-23.

## DIBATTITO

Domanda Dimonte (Bari): Mi riferisco al rapporto di convenzione previsto dalla Legge 107/90, riguardo alla cessione di plasma dai Servizi Trasfusionali all'industria di emoderivati. Si assiste spesso ad un eccesso di produzione, soprattutto di Fattore VIII e Fattore IX per i quali è addirittura previsto un blocco produttivo. Non si potrebbe, quindi, destinare questi prodotti in esubero ai Paesi del III Mondo, mettendoli a disposizione gratuitamente?

Intervengono

Mannucci: Effettivamente lei ha ragione: sarebbe questo il naturale destino di tali prodotti che, per varie ragioni, non sono utilizzati in Italia, ma purtroppo ciò non avviene. In passato è stata condotta un'iniziativa simile dalla Regione Lombardia, senza, tuttavia, una struttura specifica. Questo discorso, però, dovrebbe essere esteso a livello nazionale e ritengo che i singoli ospedali e le associazioni potrebbero farsi portavoce del problema.

Morfini: La Toscana appartiene ad un consorzio che comprende anche il Veneto, l'Emilia Romagna, ecc., in cui è previsto un sistema di compensazione: la ditta produttrice riacquisisce l'eccesso di Fattore VIII e fornisce un valore corrispettivo in albumina ed Ig-vena. La proposta avanzata dal collega, in ogni caso, mi sembra la più giusta.

Mannucci: Vorrei aggiungere che, in una situazione di iper-produzione, le Strutture Trasfusionali sono anche meno incentivate alla raccolta. Inoltre, se l'Italia prendesse questa iniziativa, ricaveremmo anche benefici di immagine a livello internazionale.

Partecipante: A proposito del consorzio, vorrei sottolineare che - contrariamente a quello che si immaginava quando fu costituito nel 1999, momento in cui si prevedeva un esubero di Fattore VIII emoderivato - ci si è accorti, alla fine del 2002, che invece veniva tutto consumato all'interno delle regioni del consorzio. In alcune regioni come la mia, il Trentino Alto Adige - che usa solo Fattore VIII ricombinante - il Fattore VIII emoderivato viene messo a disposizione delle altre regioni che risultano carenti.

Morfini: Lei si riferisce ad un periodo in cui vi era scarsità di Fattore VIII ricombinante. Da quest'anno la disponibilità sta aumentando notevolmente. È tuttavia difficile stimare delle previsioni di consumo per la terapia dell'emofilia, perché essa, per definizione, è imprevedibile.

Strada: Nel discorso sul rapporto costo/beneficio si parla molto di sicurezza: è appena emerso che il Fattore VIII di origine umana è sicuro, quasi come il ricombinante, allora mi chiedo se non converrebbe redistribuire le risorse per promuovere iniziative tendenti a far diminuire la percezione del pericolo.

Mannucci: Sono d'accordo anche se, sinceramente, non saprei indicare una strategia convincente.

Domanda di un partecipante: Perché non è indicato l'uso del crioprecipitato nel trattamento della malattia di von Willebrand, soprattutto nei tipi I e III?

Risponde Federici: Il crioprecipitato è un prodotto poco maneggevole e, soprattutto, non è trattato con nessun metodo d'inattivazione virale. Nel prescrivere il trattamento della malattia di von Willebrand bisogna applicare gli stessi criteri adottati per gli emofilici: cioè assicurare una buona risposta biologica, in termini di correzione della carenza fattoriale, e, nel contempo, garantire un alto margine di sicurezza. Non trascurerei anche gli aspetti pratici: il crioprecipitato impedisce, di fatto, una terapia domiciliare.



**Seconda giornata: 3<sup>a</sup> sessione**  
**Linee guida all'uso dell'albumina**

*Moderatore: Giovanni Brambilla*

*Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Genova*



# LINEE GUIDA ALL'USO DELL'ALBUMINA: CONCORDANZE E DIVERGENZE DELLE LINEE GUIDA ESISTENTI

Giovanni Brambilla

*Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Genova*

## Introduzione

Le discussioni sull'uso clinico appropriato dell'albumina umana, iniziate con il suo ingresso nell'arsenale terapeutico negli anni '40, sono state promosse sia dal costo elevato e dalla limitata disponibilità che essa presenta rispetto a possibili alternative quali i colloidi sintetici (destrani, idrossietilamido e derivati della gelatina) e le soluzioni di cristalloidi (ad esempio, fisiologica salina, glucosata al 5%, Ringer lattato), sia dalla constatazione che i criteri con cui viene impiegata spesso non corrispondono alle indicazioni cliniche in cui risulta utile.

Negli ultimi anni alcune meta-analisi<sup>1-5</sup> che hanno evidenziato un aumento del rischio relativo di morte nei pazienti trattati con albumina, pur essendo oggetto di numerose critiche, hanno però sottolineato la necessità di riesaminare l'efficacia e la sicurezza dell'albumina e di elaborare linee guida sull'uso appropriato della medesima, dei colloidi sintetici e delle soluzioni di cristalloidi nelle varie indicazioni cliniche. Tale necessità è, del resto, ben evidenziata dagli scoraggianti risultati di una serie di indagini: risulta, ad esempio, che il trattamento con albumina non era indicato o era sovradosato in una rilevante percentuale dei casi esaminati nei seguenti ospedali: 68% nell'Ospedale di Padova<sup>6</sup>, 62% (compresi i colloidi sintetici) in 15 *teaching hospital* USA<sup>7</sup>, 92% nell'Ospedale Universitario di Madrid<sup>8</sup>, 33% nell'Ospedale Universitario di Yamaguchi<sup>9</sup>, e 64% nei reparti di Medicina interna dell'Università Federico II di Napoli<sup>10</sup>.

In questa relazione si è cercato di stabilire, sulla base delle informazioni fornite da linee guida, review e studi clinici, quali siano – per le diverse indicazioni cliniche – le concordanze e le divergenze sull'uso appropriato dell'albumina, dei colloidi sintetici e delle soluzioni di cristalloidi. Purtroppo la relativa carenza di adeguati studi clinici randomizzati e controllati e di meta-analisi non rende facile, almeno per alcune patologie, giungere a conclusioni definitive fondate su basi razionali.

## Shock emorragico

La grande maggioranza delle linee guida e degli studi clinici<sup>11-15</sup> concordano nel ritenere che nelle procedure di rianimazione le soluzioni di cristalloidi devono essere considerate, nella fase iniziale, la prima scelta. Si è infatti constatato che nei traumatizzati trattati con cristalloidi il rischio relativo di morte è molto ridotto<sup>4,13</sup>. La somministrazione di soluzioni di colloidi in associazione ai cristalloidi è appropriata quando non siano subito disponibili sangue o suoi componenti; in base al rapporto efficacia costo, sono da preferirsi all'albumina i colloidi sintetici, fatta eccezione per i seguenti casi:

1. albumina al 25% (diluata al 5% con glucosata al 5%) se è richiesta una restrizione del Na<sup>+</sup>;
2. albumina al 5% se i colloidali sintetici sono controindicati (ipersensibilità ai componenti della soluzione, presenza di sanguinamento, rischio di emorragia intracranica, insufficienza renale con oliguria e anuria).

È evidente che le soluzioni di cristalloidi e di colloidali non possono essere considerate come sostituti del sangue o dei suoi componenti quando è ridotto il trasporto di O<sub>2</sub>, o quando si renda necessaria la somministrazione di fattori della coagulazione e/o di piastrine.

Non mancano tuttavia pareri contrastanti. Secondo alcuni autori<sup>14,16,17</sup> l'idrossietilamido a peso molecolare medio può, in associazione alle soluzioni di cristalloidi, essere utile nel ridurre il volume di liquido infuso nei pazienti con ipovolemia acuta o grave per rapida perdita di sangue. Hancock<sup>18</sup> suggerisce che l'associazione ad una soluzione salina ipertonica di colloidali sintetici limita il danno tissutale causato dall'ischemia. Natsch *et al.*<sup>19</sup> nelle loro linee guida sostengono che l'albumina deve essere utilizzata solo se l'albuminemia è inferiore a 1,5 g/dL, o a 2 g/dL in pazienti in condizioni molto scadenti. Alcuni testi classici di farmacoterapia, come il Dollery<sup>20</sup> e il Martindale<sup>21</sup> consigliano l'associazione albumina-cristalloidi nei pazienti anziani in cattive condizioni generali. Per Ais *et al.*<sup>22</sup> l'albumina è necessaria per espandere la volemia nel neonato, in quanto il volume di liquido che può essere infuso è limitato. Skillman<sup>23</sup> è infine dell'opinione che l'infusione di albumina può essere utile nei pazienti rianimati in modo aggressivo con elettroliti ed emazie che sono ancora edematosi e continuano a mostrare ipovolemia e instabilità circolatoria.

## Shock non-emorragico (da alterata distribuzione)

Esiste un'ampia concordanza<sup>11,12,24</sup> sull'impiego come prima scelta delle soluzioni di cristalloidi. I colloidali sintetici, sebbene la loro efficacia nel trattamento delle sepsi non sia dimostrata da adeguati studi clinici, potrebbero essere utili in presenza di *capillary leak* con edema polmonare e/o periferico, o dopo la somministrazione di almeno 2 L di soluzione di cristalloidi senza risultato; l'albumina solo se i colloidali sintetici sono controindicati.

Esistono però orientamenti diversi. Alcuni autori<sup>2,25</sup> sostengono che i colloidali sono controindicati in caso di aumento della permeabilità capillare. Altri<sup>26,27</sup> preferiscono nelle sepsi gravi con ipoperfusione sistemica l'idrossietilamido, perché rispetto ai cristalloidi riduce i danni della microvascolatura e dei parenchimi. Vi è infine accordo sul fatto che l'infusione di albumina è raccomandabile nei bambini con sepsi meningococcica anche in assenza di shock settico.

## Interventi di chirurgia maggiore

Di norma le soluzioni di cristalloidi sono la prima scelta. Anche nel caso di resezione che interessi più del 40% del fegato, si raccomanda il loro impiego per il controllo della volemia. L'impiego di colloidali sintetici o di albumina può essere appropriato quando richiesto dalla funzione del fegato residuo e dalle condizioni emodinamiche, ma i primi sono da preferirsi per ragioni di efficacia/costo. È necessario usare l'albumina quando i colloidali sintetici sono controindicati o se, dopo normalizzazione della volemia, l'albuminemia è inferiore a 2 g/dL<sup>11</sup>. Esistono però orientamenti più permissivi nei confronti dell'albumina, secondo i quali dovrebbe essere sempre utilizzata sia nel corso dell'intervento che nel post-operatorio in caso di

ipovolemia acuta e grave ed ipoalbuminemia<sup>28</sup>. Altri autori<sup>29-31</sup> sostengono che l'infusione di albumina o di idrossietilamido sono equivalenti nel caso di gravi perdite di sangue intraoperatorie e nella emodiluizione normovolemica preoperatoria. Colloidi e cristalloidi sarebbero egualmente efficaci negli interventi sull'aorta<sup>32</sup>.

## Ustioni

Nelle prime 24 ore il trattamento si deve basare sull'infusione di soluzioni di cristalloidi; la somministrazione, in associazione ai cristalloidi, di colloidi è giustificata solo se sussistono tutte le seguenti condizioni:

1. le ustioni interessano più del 50% della superficie corporea;
2. sono trascorse almeno 24 ore dal verificarsi delle ustioni;
3. il trattamento con cristalloidi non ha corretto la volemia.

Sulla base del rapporto efficacia/costo sono raccomandati i colloidi sintetici; l'albumina solo quando questi sono controindicati<sup>11,33</sup>. In effetti una meta-analisi<sup>5</sup> indica che con la somministrazione di albumina il rischio relativo di morte è 2,40 (IC 95% = 1,11-5,19).

Esistono alcune divergenze sul momento in cui iniziare l'infusione di albumina: dopo 8-12 ore dall'ustione secondo Dollery<sup>20</sup>, e dopo 6-36 ore secondo Holm<sup>34</sup>. Inoltre, l'albumina dovrebbe essere somministrata per favorire il riassorbimento dell'edema solo nel caso di grave ipoalbuminemia<sup>35</sup>. Per contro, Zdolsek *et al.*<sup>36</sup> sostengono che l'infusione di albumina nella prima settimana non serve per la mobilizzazione dell'edema. Nelle ustioni pediatriche<sup>37</sup> non è possibile stabilire se sia più efficace il trattamento coi colloidi o con l'associazione colloidi-cristalloidi.

## Ischemia cerebrale

Le soluzioni di colloidi non sono di dimostrata efficacia e non devono essere impiegate nel trattamento dell'ictus ischemico o dell'emorragia subaracnoidea; fanno eccezione i pazienti che al momento del ricovero hanno un ematocrito minore del 40%. I pazienti con un livello di ematocrito elevato devono essere trattati con soluzioni di cristalloidi per creare una condizione di ipovolemia ed emodiluizione al fine di massimizzare la perfusione cerebrale. Pertanto, anche in base a considerazioni sul rapporto costo/efficacia, albumina e colloidi sintetici in genere non devono essere utilizzati<sup>11,33</sup>.

## Cardiochirurgia

Le soluzioni di cristalloidi sono la prima scelta, come priming solution, nel bypass cardiopolmonare, ma l'uso associato di colloidi di sintesi può essere preferibile quando sia molto importante evitare l'accumulo di liquido nel tessuto interstiziale del polmone. I cristalloidi sono la prima scelta anche per l'espansione post-operatoria della volemia; i colloidi sintetici rappresentano la seconda scelta, ma possono essere utili quando si richieda la riduzione di un edema sistemico; l'albumina è la terza scelta<sup>11</sup>. Esiste infatti un'ampia concordanza sull'eguale efficacia dell'albumina e dell'idrossietilamido<sup>38-41</sup>.

Non mancano, tuttavia, opinioni discordanti. Secondo Ernest *et al.*<sup>42</sup> solo l'infusione di albumina aumenta significativamente l'indice cardiaco, pur non differendo dalla fisiologica salina per quanto riguarda il volume dei liquidi interstiziali e il trasporto dell'ossigeno. Essa è inoltre giudicata importante nel paziente pediatrico<sup>43</sup>.

## Iperbilirubinemia del neonato

L'infusione di albumina non deve essere effettuata contemporaneamente alla fototerapia, e prima della trasfusione di scambio. Essa è stata impiegata come adiuvante alla trasfusione ma con risultati variabili. I colloidi di sintesi e i cristalloidi non legano la bilirubina e quindi non possono essere considerati un'alternativa all'albumina<sup>11</sup>.

Nei neonati con policitemia, nella trasfusione di scambio per la parziale sostituzione del sangue la riduzione immediata dell'ematocrito è leggermente maggiore con l'albumina che con la fisiologica salina, ma dopo 4 e 24 ore non sono state riscontrate significative differenze<sup>44</sup> e quindi la fisiologica salina deve essere considerata la prima scelta.

## Trapianti d'organo

L'infusione di albumina può essere utile nel post-operatorio del trapianto di fegato, per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico, solo se sussistono tutte le seguenti condizioni: albuminemia inferiore a 2,5 g/dL; pressione nei capillari polmonari inferiore a 12 mm Hg; ematocrito superiore al 30%. Non esiste una definitiva dimostrazione che l'albumina o i colloidi sintetici siano utili durante e/o dopo il trapianto di rene<sup>11</sup>, ma alcuni autori sono dell'opinione che l'infusione di albumina possa essere efficace<sup>45</sup> e che i colloidi sintetici possano essere impiegati in modo restrittivo sia nei donatori che nei riceventi<sup>24</sup>. Nei trapiantati di fegato in trattamento con Tacrolimus, l'albumina riduce l'efficacia immunodepressiva, e la gelatina aumenta la nefrotossicità<sup>46</sup>.

## Plasmaferesi

L'impiego di soluzioni di albumina è appropriato quando il volume di plasma scambiato supera i 20 mL/kg in un'unica seduta o è maggiore di 20 mL/kg/settimana in sedute successive. Le soluzioni di cristalloidi o l'associazione di queste con l'albumina devono essere considerate alternative giustificate, sulla base del rapporto efficacia/costo, quando i volumi di plasma scambiato sono più piccoli<sup>11,45</sup>. Secondo Celega *et al.*<sup>43</sup> nella plasmaferesi il liquido di rimpiazzo può essere costituito per il 60% da albumina al 4-5% in fisiologica salina e per il restante 40% da soluzione di cristalloidi, e secondo Goss e Weinstein<sup>47</sup> l'albumina può essere parzialmente sostituita da idrossietilamido.

## Paracentesi

Dopo paracentesi di grandi volumi (> 4 L) di liquido ascitico, l'infusione di albumina (4 g/L di liquido estratto) è concordemente giudicata efficace per evitare l'ipovolemia e il conseguente

deficit della funzionalità renale<sup>45,48-50</sup>. Se il volume di liquido ascitico estratto è minore, l'infusione di soluzioni di cristalloidi rappresenta la scelta corretta. Esistono però anche pareri discordanti. Secondo Gentilini (comunicazione personale), 8 g di albumina sono necessari per ogni L di liquido ascitico estratto. Per contro altri<sup>11,51</sup> giudicano che i colloidii sintetici e l'albumina dovrebbero essere considerati di seconda scelta anche dopo la rimozione di più di 4 L di liquido ascitico, ed altri ancora<sup>43,52,53</sup> sostengono che il Dextran 70 e la Poligelina sono efficaci come l'albumina, mentre Gerbes<sup>54</sup> è di parere opposto.

## Cirrosi epatica avanzata

Uno studio recente, randomizzato e controllato<sup>55</sup>, indica una più favorevole gestione del paziente con il ricorso alla somministrazione durante la fase di ospedalizzazione di 12,5 g/die di albumina, e nel successivo trattamento domiciliare con 25 g/settimana. Tale trattamento infatti assicura una migliore risposta terapeutica, una riduzione dei tempi di ricovero e una migliore qualità di vita.

Nei pazienti con cirrosi epatica e peritonite batterica, l'infusione di albumina in associazione al trattamento antibiotico (cefotaxima) riduce, rispetto alla sola terapia antibiotica, il deterioramento della funzione renale e la mortalità<sup>56</sup>.

Per contro, Vermeleun *et al.*<sup>11</sup> sostengono che nel paziente ascitico non sottoposto a paracentesi o con rimozione di liquido ascitico minore di 4 L l'infusione di albumina non migliora la risposta terapeutica rispetto alla sola somministrazione di diuretici e non determina effetti significativi sulla formazione di ascite o sulla sopravvivenza.

## Sindrome nefrosica

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina può avere un effetto nocivo<sup>57,58</sup>. Infatti esso prolunga di circa 4 volte la durata del trattamento con corticosteroidi necessario per ottenere una remissione completa e rende molto più frequenti le ricadute.

Per contro, nei pazienti resistenti ai diuretici con albuminemia minore di 2 g/dL, ipovolemia, e/o edema periferico o polmonare grave, e/o insufficienza renale acuta il trattamento a breve termine con albumina è appropriato<sup>11,45,59</sup>. Secondo Ragaller *et al.*<sup>24</sup> la gelatina e l'idrossietilamido sono da preferirsi all'albumina nell'insufficienza renale acuta.

## Emodialisi

Le soluzioni di cristalloidi sono la prima scelta<sup>11</sup>. L'albumina viene impiegata per il trattamento dell'ipotensione sebbene la sua efficacia sia molto dubbia; infatti, un recente studio<sup>60</sup> ha dimostrato che in 2559 sessioni di dialisi si è verificata ipotensione solo nel 24% delle sessioni e nel 91% dei casi il controllo dell'ipotensione è stato ottenuto senza l'infusione di albumina; essa è risultata utile solo nel 2% dei casi. Al contrario, secondo Celega *et al.*<sup>43</sup> la transitoria ipovolemia da ultrafiltrazione è ben corretta dall'infusione di volumi di soluzione di albumina assai inferiori ai volumi di cristalloidi necessari per ottenere un egual rialzo pressorio.

## Sindromi da iponutrizione

In queste sindromi l'albuminemia è un indice dello stato di nutrizione e un importante fattore prognostico, ma né le basi fisiopatologiche né studi clinici osservazionali giustificano la somministrazione di albumina che può interferire con la sintesi proteica e della stessa albumina plasmatica ed accelerare la degradazione di quella endogena. Quindi tutti sono concordi nell'affermare che l'albumina non deve essere utilizzata come fonte supplementare di proteine nei pazienti che richiedono interventi nutrizionali, inclusi, ovviamente, i malati terminali.

L'impiego di albumina può essere utile solo nei pazienti con diarrea intolleranti alla nutrizione enterale quando sussistono tutte le seguenti condizioni:

1. volume della diarrea superiore a 2 L/die;
2. albumina sierica inferiore a 2 g/dL;
3. prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali;
4. nessuna altra causa che giustifichi la diarrea<sup>11</sup>.

## Bibliografia

1. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317(7153):235-40.
2. Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316(7136):961-4.
3. Roberts I, Po AL, Chalmers I. Intellectual property, drug licensing, freedom of information, and public health. *Lancet* 1998;352:726-729.
4. Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albumin Reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD 001208, 2000.
5. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD 001208, 2002.
6. Favaretti C, Selle V, Marcolongo A, Orsini A. The appropriateness of human albumin use in the hospital of Padova, Italy. *Qual Assur Health Care* 1993;5:49-55.
7. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2450-5.
8. Vargas E, de Miguel V, Portoles A, Avendano C, Ambit MI, Torralba A, Moreno A. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(6):465-70.
9. Yoshida H, Uchida K, Murata O, Kamiya A. Current non-surgical usage of albumin preparations in clinic divisions. *Yakugaku Zasshi* 2000;120(11):1227-31.
10. Finelli C, Alfano V, Pasanisi F, Marra M, Violante G, Alfonsi L, Scalfi L, Contaldo F. Use and abuse of albumin: a survey of clinical records from an internal medicine ward. *Clin Nutr* 2001;20(2):183-5.
11. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995;155(4):373-9.
12. Smorenburg CH, ter Wee PM, Gans RO. Clinical application of albumin: a closer look at indications [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(15):719-23.

13. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27(1):200-10.
14. Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in hypotensive trauma patients [Article in German]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(42):1509-15.
15. Martel MJ, MacKinnon KJ, Arsenault MY, Bartellas E, Klein MC, Lane CA, Sprague AE, Wilson AK; Clinical Practice Obstetrics Committee and Executive and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Hemorrhagic shock. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(6):504-20.
16. Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G. Volume replacement solutions--pharmacology and clinical use [Article in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33(1):2-17.
17. Mbaba Mena J, De Backer D, Vincent JL. Effects of a hydroxyethylstarch solution on plasma colloid osmotic pressure in acutely ill patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 2000;51(1):39-42.
18. Hancock DL. Small-volume resuscitation. Crystalloid solutions for intravascular volume replacement. *Am J Anesthesiol* 1995;22(2):71-7.
19. Natsch S, van Leeuwen SJ, de Jong R, Hekster YA. Use of albumin in intensive care unit patients--is continuous quality assessment necessary? *J Clin Pharm Ther* 1998;23(3):179-83.
20. Sir Colin Dollery. Therapeutic Drugs, Vol.1, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991, pp H27-H30.
21. Martindale, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, London, 2002, pp 724;
22. Ais G, Gonzalez A, Galindo M, Jimenez I, Manzanares J. Therapeutic use of albumin: a discussion on its efficacy [Article in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90(5):361-6.
23. Skillman JJ. Albumin--does the bell toll for thee? *Transfusion* 1999;39:120-1.
24. Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12 Suppl 17:S33-9.
25. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998;55(5):621-30.
26. Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994;77(3):1507-18.
27. Guidet B. Role of albumin in pulmonary edema and septic shock, plasma volume expansion excluded [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(4):525-31.
28. Camu F, Ivens D, Christiaens F. Human albumin and colloid fluid replacement: their use in general surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1995;46(1):3-18.
29. Vogt N, Bothner U, Georgieff M. Comparison of 5% human albumin and 6% 200/0.5 HES as exclusive colloid components in large surgical interventions [Article in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994 May;29(3):150-6.
30. Sztark F. Indications and role of albumin for vascular loading in trauma patients and during preoperative period [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(4):473-80.
31. Rehm M, Orth VH, Kreimeier U, Thiel M, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5% albumin or 6% hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion [Article in German]. *Anaesthesist* 2001;50(8):569-79.
32. Whatling PJ. Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000991.
33. Conn H.F. *Current therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2002.
34. Holm C. Resuscitation in shock associated with burns. Tradition or evidence-based medicine? *Resuscitation* 2000;44(3):157-64.

35. Manelli JC. Is albumin administration useful in critical care for burnt patients? [Article in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(4):507-13.
36. Zdolsek HJ, Lisander B, Jones AW, Sjoberg F. Albumin supplementation during the first week after a burn does not mobilise tissue oedema in humans. *Intensive Care Med* 2001;27(5):844-52.
37. Cocks AJ, O'Connell A, Martin H. Crystalloids, colloids and kids: a review of paediatric burns in intensive care. *Burns* 1998;24(8):717-24.
38. Mastroianni L, Low HB, Rollman J, Wagle M, Bleske B, Chow MS. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery. *J Clin Pharmacol* 1994;34(1):34-40.
39. Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10(3):348-51.
40. Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Boonstra PW, van Oeveren W. Comparison of three plasma expanders used as priming fluids in cardiopulmonary bypass patients. *Perfusion* 1998;13(5):297-303.
41. Keyser EJ, Latter DA, Morin JE, Murshid AA, Denis F, de Varennes B. Pentastarch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime: impact on blood loss. *J Card Surg* 1999;14(4):279-86; discussion 287.
42. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2001;29(12):2299-302.
43. Celega E *et al.* *La trasfusione del sangue* 1998;43:9-14.
44. Wong W, Fok TF, Lee CH, Ng PC, So KW, Ou Y, Cheung KL. Randomised controlled trial: comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(2):F115-8.
45. Hastings GE, Wolf PG. The therapeutic use of albumin. *Arch Fam Med* 1992;1(2):281-7.
46. Trull A, Hughes V, Cooper D, Wilkins M, Gimson A, Friend P, Johnston A, Sharples L, Park G. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8(3):224-32.
47. Goss GA, Weinstein R. Pentastarch as partial replacement fluid for therapeutic plasma exchange: effect on plasma proteins, adverse events during treatment, and serum ionized calcium. *J Clin Apheresis* 1999;14(3):114-21.
48. Garcia-Compean D, Zacarias Villarreal J, Bahena Cuevas H, Garcia Cantu DA, Estrella M, Garza Tamez E, Valadez Castillo R, Barragan RF. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver* 1993;13(5):233-8.
49. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J, *et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94(6):1493-502.
50. Loof L, Prytz H, Soderlund C, Wallerstedt S. Therapeutic program for ascites. Recommendations from the Swedish Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy [Article in Swedish]. *Lakartidningen* 2001;98(49):5649-52.
51. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27(1):264-72.
52. Arroyo V, Gines P, Planas R. Treatment of ascites in cirrhosis. Diuretics, peritoneovenous shunt, and large-volume paracentesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21(1):237-56.
53. Wilkinson SP. Treatment options for cirrhotic ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(1):1-3.

54. Gerbes AL. Experimental methods in hepatology. Guidelines of the German Work Group for Study of the Liver. Therapy of ascites in liver diseases. German Work Group for Study of the Liver [Article in German]. *Z Gastroenterol* 1997;35(4):295-300.
55. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, Laffi G. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30(4):639-45.
56. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1995;341(6):403-9.
57. Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S, Taira T, Koshikawa S. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* 1992;37(3):109-14.
58. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995;310(6973):162-3.
59. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids for resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(5):501-4.
60. Emili S, Black NA, Paul RV, Rexing CJ, Ullian ME. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(6):1107-14.

## LINEE GUIDA ALL'USO DELL'ALBUMINA. IL RAPPORTO COCHRANE: REVISIONE CRITICA

Martin Langer

Il Servizio di Anestesia e Rianimazione, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia

Nel luglio del 1998 è stata pubblicata sul British Medical Journal la revisione sistematica: "Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials" a cura del *Cochrane injuries group albumin reviewers*<sup>1</sup>. Riportiamo qui di seguito una traduzione del riassunto di questo importante lavoro per poi affrontare singoli aspetti, commenti e successive analisi:

- *Obiettivo*: Quantificare l'effetto che la somministrazione di albumina umana o di frazioni proteiche del plasma ha sulla mortalità del paziente in condizioni gravi.
- *Disegno dello studio*: Revisione sistematica di studi randomizzati e controllati che confrontano la somministrazione di albumina umana o di frazioni proteiche del plasma con la non-somministrazione oppure con la somministrazione di cristalloidi in pazienti critici con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia.
- *Pazienti*: vengono analizzati 30 studi randomizzati controllati che includono 1419 pazienti.
- *Principale misura di esito*: Mortalità per tutte le cause, rilevata alla fine del periodo di osservazione dei singoli studi.
- *Risultati*: Il rischio di morte è risultato maggiore per i gruppi trattati con albumina rispetto ai gruppi di controllo in ogni categoria di pazienti. Il rischio relativo di morte dopo somministrazione di albumina era di 1,46 (IC95%=0,97-2,22) per i pazienti in ipovolemia, di 2,40 (IC95%=1,11-5,19 ) per i pazienti ustionati e di 1,69 (IC95%=1,07-2,67) per i pazienti con ipoalbuminemia. Raggruppando tutti i pazienti, il rischio relativo di morte nel gruppo trattato con albumina è risultato pari a 1,68 (IC95%=1,26-2,23). La differenza di rischio di morte del trattamento con albumina era del 6% (IC95% 3%-9%) applicando un modello ad effetto fisso. Questi dati suggeriscono che vi sia una morte aggiuntiva per 17 pazienti critici trattati con albumina.
- *Conclusioni*: Non c'è alcuna prova che la somministrazione di albumina riduca la mortalità in pazienti critici che siano affetti da ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia, mentre vi sono importanti elementi per pensare che la somministrazione di albumina possa aumentare la mortalità. Questi dati indicano che l'uso di albumina umana nel paziente critico dovrebbe essere urgentemente riconsiderato e che l'albumina non dovrebbe essere utilizzata al di fuori del contesto di studi randomizzati e controllati.

Nell'ambito della medicina basata su prove di efficacia (*Evidence Based Medicine*), il valore delle revisioni sistematiche è considerato al massimo livello per raccomandare/sconsigliare un intervento terapeutico. Coerentemente con questo *peso* attribuito alla metanalisi, gli autori del rapporto concludono sconsigliando l'uso dell'albumina nel trattamento dell'ipovolemia, delle ustioni e dell'ipoalbuminemia: la somministrazione dell'albumina non solo non migliora la sopravvivenza, ma si dimostra fortemente indiziata di aumentare la mortalità dei pazienti trattati. In due dei 3 sottogruppi considerati, nei pazienti con ustione e in quelli ipoalbuminemici, il rischio relativo di morte aumenta significativamente con la

somministrazione dell'albumina, nei pazienti trattati per ipovolemia il rischio relativo è aumentato e molto vicino alla significatività statistica.

La reazione a questa revisione sistematica, data anche la credibilità di cui gode un rapporto che esce dalla *Cochrane collaboration*, è stata immediata e ha portato a profonde modificazioni nell'uso dell'albumina umana: dal luglio al dicembre 1998 la vendita di albumina del Servizio trasfusionale scozzese si è ridotto da 180 kg a 62 kg<sup>2</sup>.

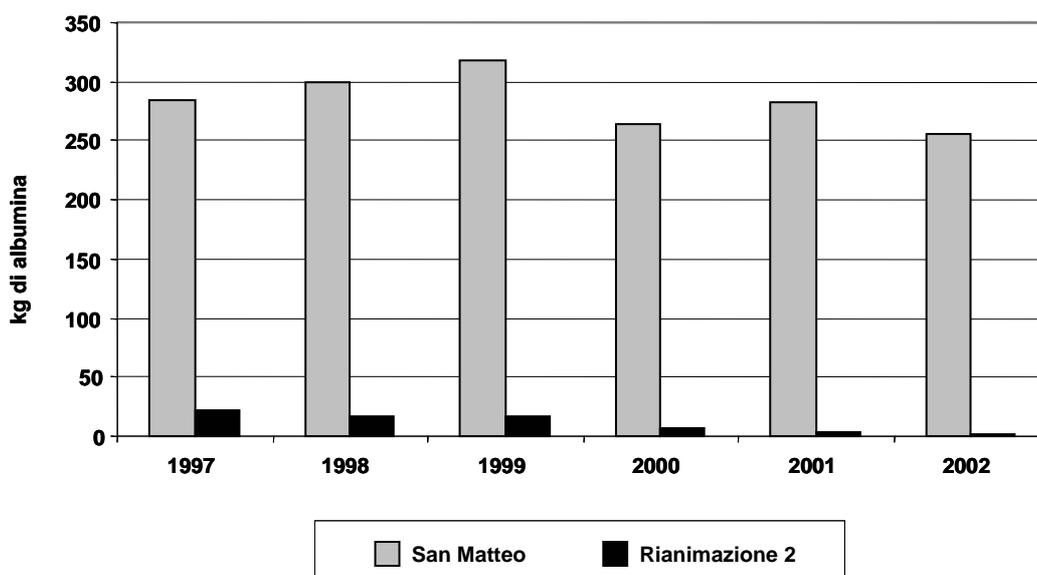
La terapia con albumina era molto diffusa nel mondo con consumi stimati nell'ordine di grandezza di 100 tonnellate sia in Europa, sia negli Stati Uniti, con costi che potevano arrivare anche al 30% della spesa per farmaci in molti ospedali<sup>3</sup>.

Il primo aspetto che stupisce è che in medicina sia possibile che una terapia costosa e forse rischiosa sia stata praticata così diffusamente ed estesamente senza una base scientifica; tuttavia esistevano ed esistono ottime basi razionali per la terapia sostitutiva con albumina umana:

1. La relazione tra bassi livelli ematici di albumina e un aumento di complicanze e di mortalità è nota da molto tempo ed è riportata in molti studi<sup>4-8</sup>. Aumentando il livello di albuminemia si sperava di aumentare la probabilità di prevenire complicanze gravi e potenzialmente mortali.
2. L'albumina ha un ruolo indiscutibile nel determinare la pressione colloidosmotica (COP) (nella persona sana l'albumina contribuisce per circa l'80% alla COP), anche se discordanze tra i livelli di albuminemia e COP nel paziente critico sono ben note (4, 9). È accertato anche il ruolo della COP nel determinare la volemia circolante. L'infusione di albumina, prototipo dell'expander plasmatico naturale, sembrava ideale per correggere l'ipovolemia. È anche noto che è necessario infondere quantità molto maggiori di liquidi se l'ipovolemia viene trattata con soluzioni cristalloidi piuttosto che con colloid<sup>10,11</sup>.
3. L'albumina è la proteina plasmatica più abbondante e rappresenta il 55-65% delle proteine che misuriamo nel plasma; la quota plasmatica di albumina rappresenta a sua volta più del 40% dell'albumina totale (3,5-5,0 g/kg peso). Altre funzioni svolte dall'albumina sono meno note<sup>12,13</sup>: l'albumina si lega a molte sostanze sia endogene che esogene (farmaci, tossici); l'albumina ha funzione di antiossidante, l'albumina rappresenta un tampone nell'equilibrio acido base, l'albumina ha un ruolo nella coagulazione del sangue.
4. Era, ed è difficile immaginare che la somministrazione o il reintegro di albumina, in quantità tale da non costituire un sovraccarico del circolo, potesse rappresentare un rischio per il paziente: le reazioni allergiche sono innegabili, ma in genere non sono pericolose, e la trasmissione di malattie infettive sembrava esclusa (forse oggi la sicurezza in questo senso deve essere riconsiderata anche per il rischio legato ai prioni)<sup>14</sup>.

Certamente non mancavano studi<sup>9</sup> che mettevano in dubbio l'utilità di un diffuso utilizzo dell'albumina in varie situazioni cliniche e molti gruppi di esperti hanno espresso raccomandazioni autorevoli alla limitazione dell'uso dell'albumina. Come esempio si presta il caso della *Consensus conference* della *Società francese* del 1989<sup>15</sup> ("Scelta delle soluzioni di riempimento per il trattamento dell'ipovolemia"): il consensus aveva espresso un'indicazione a ridurre l'uso dell'albumina in quanto "... se il volume delle infusioni è corretto, tutti i prodotti sono ugualmente efficaci...". Le uniche indicazioni per l'impiego dell'albumina che venivano mantenute erano: emorragie massive, plasmaferesi, ipoalbuminemia estrema (come nel caso della Sindrome di Lyell, cirrosi, ustioni estese) e la necessità di espandere il volume plasmatico nella paziente gravida. Queste indicazioni, molto meno drastiche delle conclusioni del Rapporto Cochrane, hanno prodotto, nelle situazioni in cui sono state osservate, una riduzione del consumo di albumina del 40%<sup>16</sup>.

Decisamente nuova ed allarmante nel Rapporto Cochrane (1998) rispetto alle conclusioni della Consensus Francese (1989) è l'ipotesi che l'infusione di albumina umana, in pazienti affetti da ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia, possa non solo non essere utile, ma possa addirittura danneggiare il paziente. L'evidente spinta esercitata da questo rischio e dalle possibili implicazioni medico-legali, spiegano verosimilmente l'imponente contrazione del consumo di albumina umana nel Regno Unito<sup>2</sup> nei mesi successivi la pubblicazione dello studio Cochrane. Non ci sono, a nostra conoscenza, dati complessivi sull'andamento dei consumi di albumina negli Ospedali Italiani dopo il Rapporto Cochrane; quello che si evidenzia nell'Ospedale San Matteo di Pavia è una tardiva e modesta riduzione (anche se la diminuzione in un reparto di rianimazione è stata di circa il 90% (Figura 1). Il messaggio Cochrane o non è arrivato, o non è stato considerato credibile fino in fondo!



**Figura 1. Consumo di albumina 20%: confronto tra tutti i reparti del Policlinico San Matteo di Pavia e Rianimazione 2**

Molte critiche metodologiche sono state rivolte al rapporto Cochrane e riguardano la selezione dei lavori che sono stati inclusi/esclusi dalla revisione, l'enorme disomogeneità degli studi analizzati (dimensioni, tipo di pazienti, *end point*, disegni, anzianità) e, infine, la mancanza di un plausibile meccanismo fisiopatologico che possa spiegare l'aumento del rischio di morte.

Una successiva metanalisi, pubblicata nel 2001<sup>17</sup> rivede i criteri di inclusione e analizza un numero molto più alto di pazienti da studi con caratteristiche simili alla metanalisi precedente (3504 pazienti contro 1419; 55 studi contro 30). Questa metanalisi, pur contenendo anche la maggior parte degli studi analizzati in precedenza, non conferma la significatività statistica per l'aumentato rischio di morte nei pazienti trattati con albumina. Anche in questa metanalisi, tuttavia, non si riscontra nessun elemento che indichi un beneficio del trattamento con albumina: nell'insieme il rischio relativo (RR) di morte per i pazienti trattati con albumina è un *non significativo* 1,11 (IC 95% = 0,95-1,28). Anche nell'analisi per sottogruppi, analoghi a quelli della Cochrane<sup>1</sup>, pur in assenza di una significatività statistica, rimane una tendenza all'outcome peggiore e comunque l'assenza di un beneficio della terapia con albumina: nei

pazienti chirurgici/trauma RR = 1,12 (IC 95% = 0,85-1,46); nei pazienti ustionati RR = 1,76 (IC 95% = 0,97-3,17); nei pazienti con ipoalbuminemia RR = 1,59 (IC 95% = 0,91-2,78). Una tendenza all'outcome migliore nei pazienti trattati con albumina si osserva solo se si limita l'analisi agli studi con più di 100 pazienti RR = 0,95 (IC 95% = 0,77-1,14), agli studi condotti *in cieco* RR = 0,73 (IC 95% = 0,48-0,1.12) o alla combinazione di questi criteri. Gli autori di questa metanalisi sostengono la sicurezza dell'albumina in quanto non aumenterebbe la mortalità, ma anche i loro risultati non sono in grado di indicare alcun beneficio dalla terapia con albumina.

Alcuni dati sull'azione fisiologica dell'albumina in condizioni di malattia critica, dati che evidenziano le differenze tra il *sano* e il *paziente critico*, possono aiutare a spiegare i motivi della probabile inefficacia della somministrazione dell'albumina nel migliorare la prognosi in corso di malattia grave<sup>12</sup>:

- La diminuzione dell'albuminemia nella malattia grave è, in primo luogo, un fenomeno di ridistribuzione tra gli spazi intra- ed extravascolari, a causa dell'aumentata permeabilità capillare<sup>18,19</sup>. La quota che fuoriesce dai capillari aumenta del 300% nei pazienti con shock settico e del 100% dopo intervento cardiocirurgico<sup>18</sup>. Il drenaggio linfatico non solo non aumenta per compensare, ma pare essere ridotto<sup>20</sup>.
- Anche la cinetica dell'albumina somministrata al paziente critico è molto diversa da quella nella persona sana e la quota trattenuta nei vasi è modesta<sup>12</sup>.
- La sintesi epatica dell'albumina è ridotta<sup>21</sup> e la minor sintesi è determinata dalle citochine infiammatorie. Vari meccanismi possono aumentare il catabolismo dell'albumina.

Tutto ciò non toglie nulla al valore prognostico dei livelli plasmatici di albumina nel paziente critico, il livello esprime verosimilmente l'intensità della reazione infiammatoria e la sua durata; in questa ottica il livello di albumina è un *marker* di gravità ed è abbastanza credibile che la semplice infusione di albumina esogena non sia in grado di migliorare la prognosi.

Alcuni, per ora pochi, studi recenti riportano effetti positivi dalla somministrazione esogena di albumina.

Un gruppo di intensivisti statunitensi<sup>22</sup> ha eseguito uno studio randomizzato e in doppio cieco in pazienti con insufficienza respiratoria grave (ARDS). L'ipotesi dello studio era che la combinazione dell'aumento della pressione colloidale-oncotica (ottenuta con l'infusione di albumina) e la somministrazione di diuretico potesse migliorare la funzione respiratoria. Il gruppo in studio veniva trattato per 5 giorni con un'infusione continua di furosemide e 25g di albumina ogni 8 ore; il gruppo di controllo era trattato solo con placebo. La terapia con albumina e furosemide ha permesso di ottenere un aumento dei livelli di albumina significativamente superiore e un bilancio idrico più negativo. Gli scambi gassosi migliorarono più rapidamente, ma dopo 3-4-5 giorni i valori nei due gruppi di pazienti erano paragonabili. Il numero esiguo (37 pazienti) non permette di vedere differenze nella mortalità (16% e 17%). La pubblicazione di questo lavoro è accompagnata da un editoriale di Gattinoni e Caspani<sup>23</sup>. Questi autori sottolineano come anche i pazienti *placebo*, a cui non era stato dato nemmeno il diuretico, abbiano dimostrato una correlazione altamente significativa tra la perdita di peso e il miglioramento degli scambi e che i criteri di esclusione (sepsi, ARDS in fase acuta) abbiano selezionato pazienti in cui la permeabilità capillare era già in fase di miglioramento. Concludono affermando che albumina/furosemide rispetto a nessuno di questi due farmaci, accelera la risoluzione dell'edema, se il problema della permeabilità capillare è sotto controllo.

Un effetto positivo dell'albumina rispetto a idrossi-etil-amido (HES) sul sanguinamento dopo cardiocirurgia in circolazione extracorporea (19.5 mL/kg di HES o albumina 5%) viene riportato in una metanalisi recente<sup>24</sup>. Il sanguinamento nelle prime 24 ore dopo l'intervento era

significativamente minore (SMD -0,24; IC 95% = -0,40/-0,08) nei pazienti trattati con albumina (perdite ematiche 693±350 mL contro 789±487 mL).

## Conclusioni

Nonostante i limiti e le incertezze che persistono nell'interpretazione degli studi e delle metanalisi, nonostante i dubbi sul ruolo e sul meccanismo d'azione dell'albumina nel paziente critico, i dati disponibili, ad oggi, depongono per la necessità di limitare l'uso dell'albumina esogena. È forse poco credibile che l'albumina contribuisca ad aumentare la mortalità, ma nessuno lo può escludere e i dati disponibili indicano questo evento perlomeno come possibile. Ben pochi dati sono a favore dell'uso clinico dell'albumina, essi riguardano condizioni molto ben definite e richiedono una valutazione *costo/beneficio*. Alla luce di questi elementi una forte limitazione dell'utilizzo dell'albumina si impone per motivi *medici* ancor prima che per motivi economici. La evidence based medicine tuttavia non dà indicazioni valide per sempre: se vi saranno nuovi dati da studi clinici, la evidence può cambiare. Anche se oggi riteniamo giusto limitare fortemente o abolire la terapia con albumina, dobbiamo però essere pronti a recepire eventuali nuovi risultati da studi adeguatamente disegnati e condotti.

## Ringraziamenti

Ringraziamento al Dr. V. Bascapé per averci messo a disposizione i dati sul consumo di albumina dell'ospedale.

## Bibliografia

1. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
2. Roberts I, Edwards P, McLelland B. Use of human albumin in UK fell substantially when systematic review was published. *BMJ* 1999;318:1214.
3. Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg* 2000;91:887-895.
4. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979;7:113-6.
5. Morissette M, Weil MH, Shubin H. Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure. *Crit Care Med* 1975;3:11.
6. Tonnesen AS, Gabel JC, McLeavey. Relation between lowered colloid osmotic pressure, respiratory failure, and death. *Crit Care Med* 1977;5:555-61.
7. Mullen JL, Gertner MH, Buzby GP, *et al.* Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg* 1979; 114:121-125.
8. De Gaudio AR. Therapeutic use of albumin. *Int J Artif Organs* 1995;118:216-24.
9. Grootendorst AF, van Wilgenburg MGM, de Laat PHJM, van der Hoven B. Albumin abuse in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1988;14:554-7.
10. Shoemaker WC, Schluter M, Hopkins JA, *et al.* Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation. *Am J Surg* 1981;142:73-81.

11. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusion in septic patients. *Crit Care Med* 1999;27:46-50.
12. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599-610.
13. Emerson TE. Unique features of albumin: a brief review. *Crit Care Med* 1989;17:690-4.
14. Bryson GL. Commentary. *Can J Anesth* 2002;49:620-2.
15. Société de réanimation de langue française. 4e conférence de consensus en médecine d'urgence: choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies. *Réan Soins Intens Med Urg* 1989;5:295-336.
16. Durand-Zaleski I, Bonnet F, Rochant H, Bierling P, Lemaire F. Usefulness of consensus conferences: the case of albumin. *Lancet* 1992;340:1338-90.
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient Survival after human albumin Administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
18. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, *et al.* Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1985;1(8432):781-4.
19. Sun X, Iles M, Weissman C. Physiological variables and fluid resuscitation in the postoperative intensive care unit patient. *Crit Care Med* 1993;21:555-61.
20. Hoyer RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C. Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *J Am Med Assoc* 1972;222:1255-61.
21. Moshage HJ, Janssen J, Franssen JH, Hafkenscheid JCM, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987;79:1635-41.
22. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemid therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2175-82.
23. Gattinoni L, Caspani ML. Albumin and furosemid in acute lung injury: a little step forward. *Crit Care Med* 2002;30:2376-7.
24. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001;72:527-34.

## DIBATTITO

Brambilla: Il Dr. Langer ha evidenziato che gli studi sono pochi e per lo più effettuati su un numero limitato di pazienti e che le metanalisi lasciano un pò perplessi e non consentono di pervenire a conclusioni univoche. Io ritengo che comunque questi studi debbano essere effettuati perché evidenziano un impiego di risorse molto cospicuo per un farmaco con limitate indicazioni, risorse che potrebbero essere dirottate su altri interventi di maggiore utilità.

Domanda Caloprisco (Belluno): Questo problema è stato affrontato tempo fa ed abbiamo osservato una stretta correlazione inversa tra i consumi di plasma e quelli di albumina: quando si riduce l'uso di albumina aumentano i consumi di plasma e viceversa. Penso, quindi, che sia importante stabilire correttamente il dosaggio. Qual'è il parametro da considerare nelle varie condizioni?

Risponde Brambilla: Generalmente si parla di dose per chilo di peso, ma questo, a mio avviso, è un approccio approssimativo e rudimentale, nel senso che qualsiasi farmaco somministrato, albumina compresa, si distribuisce nell'acqua corporea: se un paziente, quindi, presenta una corporatura robusta e una bassa statura, a parità di peso, avrà molto meno acqua corporea di un soggetto più alto e magro. Risulterebbe, pertanto, più opportuno basare il dosaggio sui valori di volemia.

Interviene Pappalettera (Monza): In linea generale la significatività statistica non coincide con la significatività clinica e viceversa: significatività statistica significa che il dato è concreto e non dovuto a fluttuazioni casuali. Per esempio nel dato compreso tra 0.95 e 1.28, il limite inferiore è molto vicino alla significatività statistica anche se non l'ha raggiunta, probabilmente perché mancava la numerosità, la potenza degli studi non era sufficiente, ecc. Inoltre, è stato scelto come outcome il dato di mortalità, che non sempre è l'unico per valutare l'utilità e l'efficacia, poiché occorrerebbe considerare anche la morbilità e la lunghezza della degenza. Il problema è che si sa ben poco degli effetti dell'albumina, esistono grandi lacune nelle conoscenze di base della sua fisiologia e, quindi, se lo scopo del suo uso è diverso dalla sola riduzione della mortalità, bisognerebbe valutare anche il livello di qualità della vita e i tempi di degenza, che sono molto disomogenei. È estremamente difficile trovare un outcome da misurare, tuttavia i nostri sforzi devono tradursi in qualcosa di più clinicamente significativo per il paziente

Domanda Partecipante: Ci sono studi che paragonano la terapia con cristalloidi, colloidali, albumina e plasma?

Risponde Langer: Sì, questo argomento rappresenta uno dei temi più importanti e attuali della medicina intensiva: sono stati effettuati molti studi ed altri sono in corso, perché non ci sono ancora delle conclusioni definitive. Relativamente al plasma questi studi non sono possibili perché nessun comitato etico autorizzerebbe trial in cui il plasma viene adoperato come soluzione di rimpiazzo volemico. Gli studi, al momento, sono maggiormente incentrati sui colloidali sintetici, sulle soluzioni saline normali e sulle soluzioni colloidali di albumina, prestando una particolare attenzione alla loro composizione elettrolitica in quanto sembra che il sovraccarico di cloro possa determinare l'insorgenza di acidosi ipercloremica nelle rianimazioni in cui si sia usato un elevato volume di questi prodotti.

Domanda Borzini: Mi riferisco alla capacità dell'albumina di legare i farmaci e di sequestrarli. Ritengo che nella rianimazione del paziente critico il dosaggio o il trasporto del farmaco in sedi diverse da quelle bersaglio sia un momento critico nel determinare la sopravvivenza e quindi l'outcome di quel paziente, perché i lavori esistenti dimostrano un effetto negativo dell'albumina. È possibile che il farmacologo e il rianimatore riescano a trovare un punto di convergenza sullo studio di questi fattori?

Risponde Brambilla: Questo è un aspetto interessante, in quanto al paziente in rianimazione spesso vengono somministrati diversi farmaci, per cui non sussiste solo l'eventuale problema dell'ipoalbuminemia, ma anche la possibilità che si instauri una competizione per il legame con l'albumina tra i diversi farmaci, soprattutto quando questi sono presenti ad una dose discreta. Ricordo un vecchio studio inglese sull'incidenza di reazioni avverse da farmaci: nei pazienti rianimati si osservava un valore pari al 30-40%. Ritengo, quindi, che ci sia una significatività fra ciò che Lei diceva e la genesi delle reazioni avverse.

Intervengono

Langer: Quello che risulta chiaro, in merito alla fisiologia dell'albumina nel paziente in rianimazione, è che non è tanto critica una riduzione assoluta del livello di albumina, quanto una diversa distribuzione: per cui diminuisce la quota circolante ma non il contenuto totale. Credo, quindi, che questo possa comportare anche un aumento della quota extravascolare a cui possono legarsi i farmaci.

Brambilla: Non sarei così categorico. Il farmaco viene trattenuto nel sangue principalmente dall'albumina e non esce da questa sede in condizioni di normale permeabilità capillare. È pur vero che il resto dell'albumina è extraplasmatico, tuttavia nel complesso dell'acqua corporea totale, pari a 40 litri, il plasma contribuisce per soli 3 litri per cui ha un ruolo marginale.



**Seconda giornata: 4ª sessione**  
**Strategie di implementazione delle linee guida**

*Moderatore: Anna Lucia Massaro*  
*Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera OIRM "S. Anna", Torino*



## INTRODUZIONE

Anna Lucia Massaro

*Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera OIRM "S. Anna", Torino*

Sono felice che queste due giornate siano state dedicate a Mariella Orlando che ricordiamo con tantissimo affetto e stima, perché proprio con Lei è partito il dialogo con le istituzioni: in precedenza ci si trovava davanti ad una specie di muro di gomma ed il mondo trasfusionale cercava un confronto senza trovare interlocutori. Grazie a Lei è avvenuto il *primum movens* di un cambiamento quasi rivoluzionario, perché tutti i Servizi trasfusionali hanno affrontato il discorso della qualità, della interdisciplinarietà, della revisione critica proprio a partire dai Programmi e dai Progetti dell'ISS che Lei ha promosso e sostenuto. Di tutto questo Le siamo grati e siamo grati a voi che continuate la Sua opera.

Per introdurre il tema di questa sessione, mi rivolgo soprattutto ai colleghi anestesisti, chirurghi e direttori sanitari perché penso che i temi in discussione e i relatori che li affronteranno possano fornire un esempio del processo di riorganizzazione che i Servizi trasfusionali hanno affrontato, riprogettando il modo di lavorare e sottoponendosi continuamente a revisioni critiche: questo è il maggior contributo che la cultura della qualità ha determinato e rappresenta uno strumento per affinare nuove modalità di crescita, miglioramento e dialogo tra le diverse parti coinvolte nel tema *Sangue*. Mi fa piacere rilevare come molti clinici abbiano accettato questa sfida e collaborato con il mondo trasfusionale. I prossimi interventi daranno un contributo sul tema delle scelte delle strategie, in modo da poter rivedere criticamente il modo di comportarsi, senza limitarsi a fornire delle linee guida asettiche, bensì degli strumenti che coinvolgano tutti e conducano a dei risultati comuni. Abbiamo potuto constatare quanto sia difficile pervenire a conclusioni oggettivamente accettate, anche quando scaturite da sforzi molto diffusi, e quindi se ci si confronta collegialmente e si discute prima di affrontare i problemi, probabilmente, gli obiettivi e le strategie per raggiungerli risulteranno più chiari.

## GESTIONE DELLA QUALITÀ DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

Michela Macrì

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, AORN "Cardarelli", Napoli

Una moderna gestione della qualità della terapia trasfusionale si basa su alcuni principi fondamentali:

- la visione per processi;
- l'approccio sistemico della gestione;
- la soddisfazione del cliente;
- il miglioramento continuativo.

Il Servizio di Immunoematologia e Trasfusione (SIT) non deve essere solo un insieme di funzioni che lavorano in modo organizzato, ma anche e soprattutto un insieme di processi che si devono interfacciare correttamente ed in modo coordinato. Questo principio valorizza tutti quei processi e microprocessi paralleli, sottostanti, trasversali che contribuiscono a costituire il processo principale. È fondamentale per arrivare alla gestione globale del Sistema Qualità individuare tutti i processi che compongono il proprio SIT, capire e definire le loro interrelazioni (principali e trasversali).

Per ciascun processo devono essere indicati il responsabile, le attività che lo compongono - che a loro volta possono diventare sottoprocessi, i documenti collegati (procedure, istruzioni, ecc.), il personale dedicato a quel processo con la specificazione dell'apporto di ciascuna risorsa (responsabile, esecutore, coinvolto o puramente informato).

Ogni processo può essere scomposto in uno o più sottoprocessi, per esempio, il processo della terapia trasfusionale comprende i seguenti sottoprocessi:

1. Richiesta emocomponenti
2. Selezione emocomponenti
3. Test pretrasfusionali
4. Consegna
5. Trasporto
6. Trasfusione
7. Controlli postrasfusione.

È importante che ogni processo (soprattutto i principali, ma anche gli altri) abbia un responsabile *con la competenza e l'autorità necessarie* per far valere il rispetto dei tempi e dei modi ai fini del perseguimento dell'obiettivo di quel processo. Si pone - in pratica - un problema di conflitto di gerarchie che va tenuto presente, affrontato e risolto.

Nell'organigramma tradizionale, impostato per funzioni, il processo principale spesso coinvolge più persone, in modo disorganico rispetto a questo schema, così che concepire solo dei responsabili di settori porta inevitabilmente in questi casi a equivoci, malfunzionamenti, ritardi, conflitti di gerarchie. Ecco perché è indispensabile, individuare dei responsabili di processi, che tengano le file di questo flusso che altrimenti si disperderebbe.

Ad esempio, la richiesta di emocomponenti, vista come un processo, porta a coinvolgere più funzioni: la medicina trasfusionale *in primis*, ma anche la raccolta, la lavorazione, l'approvvigionamento, il trasporto, la consulenza trasfusionale.

Emerge da quest'esempio come tutti i processi individuabili non siano autonomi e quindi non vadano considerati a se stanti, ma vadano visti nella loro interazione reciproca.

Tutto può concentrarsi in uno schema a flussi (*flow-chart*) che fotografa il sistema produttivo del SIT, cosicché i responsabili di ciascun processo possano controllare il flusso della propria organizzazione ed applicare i principi di qualità a ciascuno dei processi che li coinvolgono: addestramenti, comunicazioni, pianificazioni, attività, misure, controlli, verifiche ispettive interne, riesame, azioni correttive, miglioramento, ecc.

La gestione della qualità della terapia trasfusionale ha come obiettivo principale la soddisfazione del paziente. Premessa indispensabile quindi è capire quello che il paziente vuole, ma non solamente sulla base del rispetto di contratti esplicitati anche nella carta dei servizi: vi sono aspettative implicite che vanno sviscerate e soddisfatte tanto quanto quelle espresse.

Ciò significa capire anche quello che il paziente percepirà del prodotto/servizio lui offerto. Fra qualità attesa e qualità percepita c'è sempre un differenziale. Il SIT deve lavorare per ridurre/eliminare tale differenziale.

Ma oggi si pone l'attenzione oltre che al cliente-utente finale anche alle esigenze e alle aspettative di tutte le *parti interessate* concetto ben più ampio e più innovativo, che comprende anche l'azienda di appartenenza del SIT, il personale interno, i fornitori, i clinici utilizzatori ecc.

- Individuazione delle parti interessate:
  - i pazienti come utenti finali;
  - il personale del SIT;
  - l'Azienda sanitaria di appartenenza, la Regione come committente;
  - i fornitori e partner;
  - società (in generale).
- Individuazione delle esigenze ed aspettative delle parti interessate, traducendole in requisiti da comunicare a tutta l'organizzazione, per ciascuna delle categorie elencate al punto precedente:
  - dei pazienti o utenti finali possono essere, ad esempio: conformità, affidabilità, disponibilità, consegna, assistenza durante e dopo la trasfusione, sicurezza dell'emocomponente, nonché responsabilità da prodotto ed impatto ambientale;
  - del personale sono, solitamente, attese di riconoscimenti, soddisfazione professionale, stimolo e motivazione;
  - dell'Azienda sanitaria sono principalmente risultati economico-finanziari;
  - di fornitori e partner potrebbero essere individuate in alleanze volte alla creazione di valore aggiunto per entrambe le parti: strategie comuni, scambio di conoscenze;
  - della società, infine, sono, come si può facilmente immaginare, il rispetto dell'ambiente, della sicurezza, dei requisiti cogenti.

Dai punti citati si nota come l'attenzione alle esigenze ed aspettative del cliente e delle parti interessate costituisca il requisito-principe di ogni funzione ed attività del SIT che, in sostanza, deve:

- individuare i processi necessari a realizzare emocomponenti che soddisfino i requisiti dei clienti e delle parti interessate;
- validare gli emocomponenti e dimostrare che soddisfano le esigenze ed aspettative dei clienti e delle parti interessate;
- individuare i processi di comunicazione con le parti interessate: si tratta di quei processi che gestiscono i canali informativi delle esigenze ed aspettative delle parti interessate, per una loro esatta e completa comprensione: carta dei servizi, standard nazionali ed internazionali, linee-guida e raccomandazioni, *consensus conference* con i clinici, ecc.;

- considerare, fra gli elementi in entrata nella progettazione, le esigenze ed aspettative del paziente e delle altre parti interessate, oltre le conoscenze scientifiche;
- accertare che risultino soddisfatte le esigenze ed aspettative dei pazienti, di quelle persone che, all'interno dell'organizzazione, ricevono gli elementi in uscita dai processi e delle altre parti interessate in sede di riesame e validazione degli elementi in uscita della progettazione;
- predisporre i processi di approvvigionamento in modo da assicurare la soddisfazione delle esigenze e dei requisiti dell'organizzazione e delle parti interessate;
- instaurare processi di produzione e supporto efficienti ed efficaci, per accertarne la conformità ai requisiti;
- ridurre al minimo il controllo sugli emocomponenti finiti, cercando di eliminare a monte gli errori potenzialmente associati ai processi per fornire valore aggiunto alle parti interessate.

## Monitoraggio e misurazione

### Misure di sistema

Oggetto di misura e di analisi, in vista del miglioramento non devono essere più solo i controlli, ma anche i servizi, i processi ed il sistema nella sua completezza. Si possono distinguere tre livelli:

1. rilevamento dati (controlli);
2. valutazioni interne (audit interni);
3. soddisfazione del cliente (parametro esterno).

### Misure di processo

Si tratta di definire degli indicatori che consentano di misurare le prestazioni. Si dovrebbe pertanto arrivare ad introdurre, a fianco della già affermata non conformità di prodotto, l'idea di non conformità di processo.

### Misure di prodotto/servizio

Queste rientrano fra i controlli in corso di processo e finali. Rimane quindi più o meno il termine tradizionale di non conformità di prodotto/servizio.

### Misure di soddisfazione del cliente

Sono in pratica delle informazioni su quello che il paziente vuole (rimarcando ancora una volta le aspettative implicite, ad esempio, *come lo vuole*), sulla capacità del SIT di darglielo e sulla consapevolezza del paziente di quella capacità. Forse l'obiettivo finale è proprio questo: non solo soddisfare il cliente, ma avere un riscontro della sua soddisfazione consapevole. Esempi di informazioni relative al cliente: indagini sul paziente, reazioni trasfusionali, informazioni di ritorno sugli emocomponenti, ecc. esempi di fonti dalle quali attingere le informazioni relative al cliente: cartelle cliniche, reclami, comunicazioni dirette, questionari,

indagini, rapporti delle associazioni dei pazienti trasfusi, clinici utilizzatori, bibliografia scientifica, ecc.

## Misure della soddisfazione delle parti interessate

Misurazioni relative al personale, all'azienda, ai fornitori e partner ed alla collettività. In particolare, informazioni sulla base delle quali misurare la soddisfazione, possono essere:

- per il personale, le opinioni sulla percezione della capacità del SIT di soddisfare le sue aspettative e le prestazioni individuali ed i contributi di ciascuno ai risultati dell'organizzazione;
- per l'azienda sanitaria di appartenenza e la Regione, le capacità di raggiungere gli obiettivi stabiliti, le prestazioni economico-finanziarie (dati del controllo di gestione ecc.), l'impatto di fattori esterni sui risultati, ecc.;
- per i fornitori e partner, i riscontri sulla soddisfazione in merito al processo di approvvigionamento, le informazioni di ritorno sulle loro prestazioni e sulla loro conformità alla politica degli approvvigionamenti del SIT, la qualità dei prodotti approvvigionati, ecc.;
- per la collettività, informazioni sulla percezione delle qualità, efficacia ed efficienza dell'assistenza trasfusionale erogata, degli emocomponenti prodotti e dei propri servizi.

## Analisi dei dati

Deve essere prevista una procedura di analisi che contenga i riferimenti a:

- a) quali dati raccogliere,
- b) chi siano i responsabili,
- c) con quale cadenza effettuare le analisi,
- d) con quali strumenti,
- e) per quali destinatari.

Ovviamente, precedente a queste definizioni è la precisa identificazione degli obiettivi:

Obiettivi  $\longleftrightarrow$  Misura dei risultati

La formula qui espressa (confronto continuo obiettivo-risultato) può essere progressivamente esplosa, fino ad inglobare tutti i processi fondamentali.

## Miglioramento continuo

Il miglioramento continuo deve essere inteso come strumento per migliorare la soddisfazione dei pazienti e delle altre parti interessate al fine di ottenere il massimo beneficio per il SIT e per quest'ultime; esso, inoltre, va perseguito sia a piccoli passi, nel corso dei processi, sia impostando progetti strategici innovativi.

## VERIFICA RETROSPETTIVA E AUDIT CONCOMITANTE

Maurizio Marconi

Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS “Ospedale Maggiore”, Milano

Le linee guida sono destinate per definizione a guidare le decisioni cliniche nell’area per cui sono state formulate, ed è pertanto indispensabile, dopo averle definite e diffuse, verificare il loro impatto sulla pratica clinica sia per quanto riguarda l’estensione della loro applicazione, cioè la *compliance*, sia per quanto riguarda la loro efficacia pratica, cioè la *effectiveness*. Nell’ambito della pratica trasfusionale tale verifica non è solo un imperativo logico, ma una precisa prescrizione imposta dal Decreto ministeriale del 1° settembre 1995 che definisce i compiti del *Comitato trasfusionale ospedaliero*: l’articolo 3, comma 1, alla lettera g) recita infatti che tra i compiti istituzionali vi è quello di “effettuare la valutazione della pratica trasfusionale nei singoli reparti (audit medico)”.

Vi sono essenzialmente tre modalità di effettuazione della valutazione della pratica trasfusionale, che si differenziano per la loro tempistica rispetto all’evento trasfusionale, e che sono la verifica retrospettiva, la verifica concomitante e la verifica prospettiva. In alcune pubblicazioni l’evento di riferimento non è la trasfusione bensì la richiesta, per cui la verifica prospettiva viene in tali lavori definita verifica concomitante. Le tre modalità di verifica o *audit* non devono peraltro essere considerate come approcci alternativi o esclusivi l’uno dell’altro, bensì come tre aspetti complementari e necessari del processo di verifica.

Nella Tabella 1 sono comparate le caratteristiche dei tre tipi di verifica per quanto riguarda i tempi di esecuzione, le fonti dei dati, i criteri di valutazione, le aree valutabili ed infine l’efficacia.

**Tabella 1. Caratteristiche comparative dei diversi tipi di verifica**

Tipo di verifica	Retrospettiva	Concomitante	Prospettiva
Tempistica	Generalmente dopo la dimissione	Al ricevimento della richiesta o poco dopo la trasfusione	Al ricevimento della richiesta (sangue, predeposito)
Fonte dei dati	Cartella clinica e/o archivi computerizzati	Modulo di richiesta, cartella clinica, consultazione dei clinici	Moduli di richiesta, consultazione del prescrittore
Criteri di valutazione	Espliciti (ematocrito post-intervento, check-list) o impliciti	Espliciti o impliciti	Espliciti
Aree valutabili	Tutte (richiesta, trasfusione, documentazione, rispetto delle procedure di sicurezza, ecc.)	Appropriatezza della richiesta e/o della trasfusione	Appropriatezza della richiesta
Efficacia	Lenta, proporzionalmente alla frequenza delle verifiche	Rapida ma ristretta	Immediata ed estesa, ma limitata alla richiesta

L’audit retrospettivo è molto utile per monitorare globalmente la pratica trasfusionale nei singoli reparti e per individuare le aree critiche su cui concentrare eventuali azioni correttive,

ma la raccolta dei dati è molto laboriosa, a meno che non si disponga di archivi computerizzati delle indagini di laboratorio, degli interventi chirurgici effettuati e delle diagnosi. Per la sua natura retrospettiva, l'efficacia di questo tipo di audit dipende dalla frequenza con cui viene effettuato, che è generalmente semestrale o annuale, e dal feed-back ai reparti che hanno generato i dati; tuttavia, quando i valori attuali degli indicatori usati si discostano molto da quelli attesi, l'impatto sui clinici è generalmente tale da indurre un significativo cambiamento nella pratica trasfusionale, come mostrano le Tabelle 2 e 3 che riportano l'esperienza, ormai datata, del nostro ospedale.

**Tabella 2. Verifica retrospettiva della pratica trasfusionale in neurochirurgia**

Indicatore	1989	1990	1991	1992
Po (N.)	933	960	1012	1019
Pt/Po (%)	24	15	11	7
Ptauto/Po (%)	12	8	4	0
Ptallo/Po (%)	14	9	8	7
RC/Pt (mediana)	2	2	2	2
Hct-post (mediana)	35	33	31	32
Pt1/Pt (%)	39	38	37	18

Legenda: Po = pazienti operati; Pt = pazienti trasfusi; Ptauto = pazienti trasfusi con sangue autologo; Ptallo = pazienti trasfusi con sangue allogeneo; RC = concentrati eritrocitari; Hct = ematocrito; Pt1 = pazienti trasfusi con una unità

**Tabella 3. Ematocrito post-trasfusionale (mediana) in pazienti operati e trasfusi**

Reparti	1989	1990	1991	1992
Neurochirurgia	35	33	31	32
Urologia	34	31,5	32	29
Chirurgia toracica	36	34	31,5	29,5

L'audit concomitante consiste in una revisione, da parte di un medico designato dal Comitato trasfusionale, dell'appropriatezza di una richiesta o di una trasfusione apparentemente non conforme ai criteri concordati; questa revisione viene pertanto effettuata solo su segnalazione specifica del Servizio trasfusionale, e non in modo sistematico su tutte le richieste o le trasfusioni di sangue. Poiché la verifica ha luogo in uno stretto rapporto di concomitanza con l'evento che l'ha generata, è possibile chiarire direttamente con il medico prescrittore gli eventuali punti controversi, e questo processo di confronto è molto efficace nel modificare i comportamenti dei clinici, limitatamente però a coloro che vi sono coinvolti. La distinzione, riportata nella Tabella 1, tra criteri impliciti ed espliciti, si riferisce alla modalità di valutazione, che può essere basata solamente sul giudizio del medico che effettua l'audit, oppure sostenuta da una check-list di valutazione standardizzata; una serie di modelli di check-list, adatte a valutare diverse situazioni, è stata elaborata e pubblicata nel 1995 dalla *Research unit* del *Royal college of physicians* anglosassone.

L'audit prospettivo della richiesta può essere delegato solo al Servizio trasfusionale, che accentra sia le richieste di sangue che quelle di predeposito, e va effettuato in modo sistematico su tutte le richieste, con l'unica eccezione delle richieste urgenti, al fine di non danneggiare il paziente con un eventuale ritardo nell'evasione delle unità; in quest'ultimo caso, se vi sono controversie, può essere attivato il meccanismo dell'audit concomitante. Dato il naturale avvicendamento di diverse persone all'accettazione delle richieste, i criteri di valutazione non

possono che essere espliciti e concordati precedentemente nel Comitato trasfusionale. Vi sono esempi di audit prospettivo della richiesta non computerizzato, ma ciò comporta una scarsa standardizzazione della valutazione ed un laborioso calcolo degli indicatori; l'approccio più efficace è un audit computerizzato, in cui il programma di registrazione della richiesta effettua automaticamente la verifica di appropriatezza utilizzando algoritmi predefiniti, e consente inoltre di calcolare rapidamente gli indicatori.

La premessa dell'audit prospettivo è che sulla richiesta vengano riportati i parametri clinici (emorragia in atto, intervento chirurgico con perdite previste significative, ecc.) e di laboratorio (emoglobina e/o ematocrito, conteggio piastrinico, test della coagulazione) che la giustificano, come previsto dal modello di modulo di richiesta pubblicato anni orsono nel documento ministeriale sul buon uso del sangue; va sottolineato a questo proposito che l'Italia si trova in una situazione molto più favorevole di altri paesi europei per l'organizzazione intra-ospedaliera dei centri di raccolta, in quanto il personale che si occupa della distribuzione del sangue è più consapevole delle difficoltà di approvvigionamento e quindi più attento ad evitare l'uso inappropriato. In Inghilterra, ad esempio, i centri di raccolta sono dislocati solo in strutture extra-ospedaliere, e nei laboratori di immunoematologia ospedalieri vi è assai meno attenzione al buon uso, tant'è che solo recentemente è stato prescritto dalla *National blood authority* che sulla richiesta fossero riportati i motivi della stessa. Presso il Centro trasfusionale e di Immunologia dei trapianti dell'IRCCS Ospedale Maggiore di Milano, l'audit prospettivo e computerizzato della richiesta è operativo dal 1995 e nelle successive tabelle sono riportati i risultati della nostra esperienza.

**Tabella 4. Confronto tra il n. totale di unità richieste e di unità e pazienti trasfusi nel 1995 e 2001, nei reparti di medicina ed in quelli di chirurgia, incluse unità di terapia intensiva**

N. unità/ n. pazienti	Totale		Medicina		Chirurgia	
	1995	2001	1995	2001	1995	2001
<b>Unità richieste</b>						
<i>Emazie</i>	16.150	16.748	6.768	9.936	9.382	6.812
<i>Plasma</i>	3.723	3.351	535	786	3.188	2.565
<i>Piastrine</i>	1.941	2.923	1.752	2.776	189	147
<b>Unità trasfuse</b>						
<i>Emazie</i>	11.821	13.086	6.238	9.121	5.583	3.965
<i>Plasma</i>	3.086	2.913	487	748	2.599	2.165
<i>Piastrine</i>	1.913	2.777	1.756	2.647	157	130
<b>Pazienti trasfusi</b>						
<i>Emazie</i>	1.948	1.612	841	838	1.107	774
<i>Plasma</i>	428	280	50	78	378	202
<i>Piastrine</i>	224	241	173	193	51	48

**Tabella 5. Risultati dell'audit prospettivo delle richieste di sangue ricevute nel 1995 e 2001 dai reparti di chirurgia e di terapia intensiva**

Richieste	Emazie		Plasma		Piastrine	
	1995	2001	1995	2001	1995	2001
N. totale valutate	1837	1252	938	550	150	136
Immediatamente conformi	79,1%	89,5%	59,3%	74%	54%	75%
Accettate dopo completamento dei dati	3%	4,5%	3,3%	6%	4%	6,5%
Accettate per motivi di deroga	13,2%	6%	21,3%	20%	40%	18,5
Evase ma sottoposte al Comitato Trasfusionale	4,1%	0,003%	15%	0,004%	2%	0
Annullate	0,6%	0,0008%	1,1%	0,007%	0	0

**Tabella 6. Risultati dell'audit prospettivo delle richieste di sangue ricevute nel 1995 e 2001 dai reparti di medicina**

Richieste	Emazie		Plasma		Piastrine	
	1995	2001	1995	2001	1995	2001
N. totale valutate	2863	4388	174	283	1490	2551
Immediatamente conformi	90,6%	95,5%	43,1%	88%	93,1%	95,5%
Accettate dopo completamento dei dati	1,9%	1%	2,9%	7%	1,9%	1,5%
Accettate per motivi di deroga	7%	1%	22,4%	5%	4,8%	3%
Evasi ma sottoposte al Comitato Trasfusionale	0,5%	0	31,6%	0	0,2%	0
Annullate	0,04%	0	0	0	0	0

**Tabella 7. Numero e grado di conformità alle linee guida delle richieste di plasma in 4 ospedali prima e dopo l'introduzione dell'audit computerizzato delle richieste di sangue**

Ospedale	gennaio-giugno 1999		luglio-dicembre 1999		2000	
	n.	conformità	n.	conformità	n.	conformità
A	117	9,4%	55	45,5%	87	47%
B	33	12,2%	9	44,5%	7	29%
C	37	13,5%	20	25%	23	30%
D	52	13,5%	34	20,5%	49	51%

Il miglioramento nella percentuale di richieste appropriate, anche se presente nel nostro Ospedale, è più marcato ed evidente nelle strutture convenzionate, nelle quali non era stato applicato in precedenza alcun tipo di audit. L'efficacia dipende naturalmente dal feed-back dei risultati, che può essere attuato secondo quattro modalità:

1. presentazione dei dati in occasione della riunione annuale del Comitato trasfusionale aperta a tutti i prescrittori;
2. riunioni dedicate nei reparti critici;
3. report periodici ai responsabili delle unità operative;
4. report periodici ai singoli medici prescrittori. Il principale limite dell'audit prospettivo è che esso riguarda solo la richiesta; una richiesta pre-operatoria appropriata, ad esempio, può essere seguita da una trasfusione inappropriata, ed è per questo che la verifica retrospettiva, che copre anche la trasfusione, non deve essere abbandonata.

Oltre alla verifica della compliance è anche necessario attuare una verifica della effectiveness, in quanto le linee guida vanno considerate come indicazioni passibili di cambiamento e miglioramento, anche a seguito dell'evolversi delle conoscenze nell'ambito della medicina trasfusionale. I casi controversi possono in effetti essere indicativi sia di una insufficiente diffusione e condivisione delle linee guida, sia di una inadeguatezza delle linee guida stesse; nella nostra esperienza, come risulta dalle precedenti Tabelle, l'emocomponente che più spesso ha generato controversie è il plasma, e per questo motivo nel corso degli anni, riesaminando i problemi emersi, abbiamo effettuato una revisione delle linee guida all'uso del plasma, approvate nel 1991. Di seguito sono riportate le linee guida approvate dal Comitato trasfusionale nel 2001: i primi quattro punti corrispondono alle indicazioni stabilite in origine, mentre i seguenti sono indicazioni emerse proprio dal lavoro di revisione generato dall'audit.

Il plasma fresco è indicato:

- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione in presenza di emorragia quando i concentrati dei singoli fattori non siano disponibili;

- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata;
- come antagonista degli anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche o in preparazione di un intervento chirurgico urgente;
- nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica;
- nei casi di coagulazione intravascolare disseminata compensata o ipercompensata (assenza di emorragia, conta piastrinica  $> 70.000$ , PT e PTT normali, fibrinogeno  $> 150$  mg/dL, XDP o D-dimeri aumentati), con documentata diminuzione degli inibitori fisiologici della coagulazione;
- nei deficit documentati dei fattori della coagulazione in pazienti con epatopatia cronica ed emorragia non altrimenti controllabile;
- nei deficit documentati dei fattori della coagulazione in pazienti candidati ad intervento chirurgico o a manovre invasive non procrastinabili ad alto rischio emorragico;
- nei casi di shock emorragico in atto, anche in assenza di documentata coagulopatia;
- nei casi di emorragia o sospetto shock emorragico in pazienti con coagulopatia nota e con esami in corso;
- nei casi di politrauma con ipotermia, acidosi e documentata coagulopatia;
- negli interventi in circolazione extracorporea (CEC), complicati dalla necessità di revisione, ancora in CEC, a brevissima distanza dalla fine del primo intervento;
- nei casi di epatite fulminante, con PT o PTT alterati, anche in assenza di emorragia;
- nei casi di sepsi o shock settico in assenza di emorragia e con PT o PTT marcatamente alterati (rapporto  $>2$ ).

Le modalità di verifica fin qui considerate sono tutte poste in atto dopo la decisione del clinico di richiedere una trasfusione, ma il processo di verifica può essere anche attuato al momento stesso della decisione; i criteri adottati per definire gli algoritmi di valutazione usati nell'audit prospettivo possono essere infatti utilizzati anche per definire algoritmi decisionali. Vi sono esempi di algoritmi decisionali incorporati in un programma computerizzato di prescrizione dei farmaci, ma gli algoritmi possono anche essere riportati su un supporto cartaceo ed essere ad esempio stampati sul retro di un modulo di richiesta di sangue. Questo tipo di auto-verifica o self-audit è stato applicato con successo negli Stati Uniti anche in medicina trasfusionale [vedere la relazione della Dr.ssa Pizzi] ed è certamente più gradito dal clinico, in quanto non è vissuto come un controllo esterno, bensì come un aiuto nel suo processo decisionale.

In conclusione:

- l'esistenza di linee guida condivise è il prerequisito di ogni tipo di verifica;
- le tre modalità di verifica non sono né alternative, né esclusive l'una dell'altra;
- l'informatizzazione dei dati è indispensabile per ottimizzare la verifica retrospettiva e quella prospettiva;
- per migliorare la pratica trasfusionale è necessario un capillare feed-back dei risultati delle verifiche;
- l'analisi delle non conformità deve essere anche uno strumento di revisione delle linee guida.

# COSTI DEL BUON USO DEL SANGUE

Roberto Barollo

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera "OIRM Sant'Anna", Torino

## Introduzione

Il tema sui costi nell'ambito di un Servizio sanitario – quale la medicina trasfusionale – viene trattato normalmente tramite il rilevamento dei costi gestionali. In quest'occasione si vuole, invece, prestare una maggior attenzione alla misurazione e alla valutazione degli *output* sanitari a fronte del processo di aziendalizzazione che, attraverso l'introduzione di sistemi tariffari (DRG e prestazioni ambulatoriali), ha consentito di trasformare in termini monetari l'*output* delle aziende sanitarie. A questo proposito occorre precisare che tali valori non derivano, come nel caso d'aziende che operano in condizioni di libero mercato, dall'incontro della domanda e dell'offerta e che le tariffe non sono assolutamente rappresentative dell'utilità ottenuta dal paziente per le prestazioni ricevute.

Da queste osservazioni deriva la possibilità d'integrare gli attuali sistemi di misurazione dei fenomeni economici (costi e ricavi) con altri sistemi operativi in grado di evidenziare i risultati sanitari, al fine di un raffronto dei costi di gestione.

Anche nella più recente definizione di qualità descritta come "grado in cui un insieme di caratteristiche intrinseche soddisfa i requisiti", ISO 9000:2000<sup>1</sup>, il termine grado richiama proprio il concetto di misura dei processi definiti dall'organizzazione. Diventa quindi essenziale descrivere i processi, definire le opportunità di monitoraggio e misurazione al fine di realizzare un prodotto valutabile in termini d'efficienza e d'efficacia.

Tra i possibili sistemi operativi utilizzabili in sanità e quindi anche nella medicina trasfusionale, le linee guida costituiscono una valida opportunità, uno strumento d'orientamento dei comportamenti verso obiettivi d'appropriatezza clinica, il cui scopo è duplice:

- evitare che gli approcci sanitari siano basati solo sull'esperienza di singoli o di gruppi limitati di professionisti;
- creare le condizioni base per lo sviluppo di processi d'integrazione tra le professionalità differenti comunemente impegnate nella soluzione di un medesimo problema di salute.

Tuttavia, poiché vi è l'esigenza di garantire, non solo sul piano clinico, la migliore integrazione tra i diversi soggetti coinvolti nella produzione del *bene salute al paziente*, una risposta ancora più adeguata può essere formulata dal *percorso del paziente*. È questo uno strumento della più ampia logica della gestione per processi che consente di focalizzare l'attenzione sui risultati di processo, la cui garanzia sul miglior risultato possibile deriva dalla forte integrazione tra gli operatori e da regole di gestione del processo condivise.

Poiché il percorso è la risultante di diversi episodi, il suo valore economico è ottenibile dalla somma dei valori economici di quest'ultimi. La conoscenza del costo del percorso, disaggregato per episodi, diventa così un utile supporto per una serie d'informative:

- confrontare il livello d'efficienza di percorsi omogenei dal punto di vista della patologia trattata, ma gestiti in strutture diverse;
- formulare un sistema di tariffazione aziendale per le prestazioni in regime di libera professione;

- sensibilizzare i decisori regionali/nazionali su processi la cui remunerazione è sicuramente inferiore ai costi sostenuti, in virtù d'uso di tecnologie più sofisticate e quindi più costose rispetto a quelle considerate al momento della definizione delle tariffe;
- sensibilizzare i decisori regionali/nazionali su processi non contemplati nel sistema DRG.

## **Alcune riflessioni sul processo del buon uso del sangue**

A fronte dell'opportunità di monitoraggio del percorso trasfusionale si ricorda come la Commissione nazionale già nel 1993<sup>2</sup> raccomandava l'istituzione del Comitato trasfusionale e l'impegno di quest'ultimo nel realizzare:

- la stesura e la diffusione degli standard, linee guida e procedure;
- la costruzione della richiesta massima di sangue per tipo d'intervento;
- l'identificazione degli interlocutori di reparto e dei modi d'interazione con il Servizio Trasfusionale (ST);
- il sistema di verifica e di miglioramento della pratica trasfusionale.

La stessa Commissione definiva “poiché la trasfusione ha implicazioni sulla qualità delle cure prestate al paziente, sul consumo di risorse limitate e sui costi, la valutazione della qualità è ad un tempo una necessità ed un importante strumento di miglioramento. Interessa più frequentemente la chirurgia elettiva poiché è l'area clinica ove, oltre ad essere trasfuso il 60-70% di sangue utilizzato, sono più numerose le evidenze d'uso inappropriato e spesso diverso da ospedale ad ospedale per lo stesso gruppo diagnostico di pazienti”.

Anche il Piano Nazionale Sangue e Plasma (PNSP) 1999-2001<sup>3</sup> – all'art. 2.3 “Sicurezza trasfusionale” – richiama la responsabilità di tutte le istituzioni sanitarie, centrali e regionali, in merito all'attivazione di standard e sistemi operativi che consentano la verifica sistematica della sicurezza e dell'efficacia terapeutica del sangue e dei suoi prodotti.

L'art. 2.5 “Qualità, efficienza, ed economicità di gestione delle strutture trasfusionali” indica la predisposizione di un adeguato modello organizzativo che consenta l'ottimizzazione delle risorse. Tale condizione risulta essenziale per la programmazione di un servizio che, di per sé, rappresenta un rilevante impegno anche economico-finanziario

Le azioni correlate allo stesso obiettivo “Qualità, efficienza, ed economicità di gestione delle strutture trasfusionali” (p. 4.5) prevedono:

- l'accREDITAMENTO;
- la definizione di un sistema di garanzia di qualità;
- la razionalizzazione delle procedure trasfusionali;
- l'attivazione di sistemi di monitoraggio sull'efficienza ed efficacia delle strutture trasfusionali, tramite il controllo dell'intero sistema donazione/trasfusione e, più in particolare, gli aspetti tecnico-scientifici, gli aspetti legati alle attività produttive e di servizio e gli aspetti economici e gestionali.

Il cap. 6 “Finanziamento” – sempre del PNSP 1999-2001 – al p. 6.3 indica la “determinazione del valore economico-finanziario dei livelli d'assistenza essenziali e uniformi trasfusionali” nell'ambito della quota capitaria assegnata alle Regioni.

Il p. 6.5 prevede la formulazione di un modello di riferimento per la gestione della quota di finanziamento destinata al settore trasfusionale in ambito regionale al fine di costituire un Fondo regionale per sostenere la produzione di emocomponenti/emoderivati o di regolamentarne la

cessione direttamente tra aziende sanitarie secondo un meccanismo tariffario coerente con le politiche regionali.

Inoltre anche a fronte della Legge 405/2001 “Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria” relativa ai contenuti del patto di stabilità, all’obbligo d’equilibrio economico delle singole aziende ospedaliere, ai tetti di spesa ed ai livelli di assistenza, dovrà essere imposta una revisione delle politiche regionali. Le stesse dovranno essere orientate alla riorganizzazione della rete d’offerta dei servizi ospedalieri e territoriali ed al governo della domanda in termini d’appropriatezza e gratuità delle prestazioni. Gli strumenti di programmazione e controllo dovranno quindi costituire un mezzo fondamentale per verificare il grado di raggiungimento degli obiettivi e per responsabilizzare tutte le aziende sanitarie in questo processo di riorganizzazione ove i punti di forza sono rappresentati da efficacia, appropriatezza e qualità.

## Registro nazionale del sangue e del plasma 2000

La lettura dei dati sul Registro<sup>4</sup> rappresenta uno strumento per valutare lo *stato dell’arte* delle Strutture Trasfusionali (ST) in merito ai requisiti cogenti e raccomandabili sia in termini d’attività che del loro controllo.

Nel Registro vengono riportate le percentuali di adesione ai Controlli di Qualità Interni (CQI), alla Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) e alla costituzione/operatività dei Comitati Ospedalieri per il Buon Uso del Sangue (COBUS). Anche se l’effettiva operatività dei COBUS è al 73% di quelli costituiti, rappresenterà uno strumento organizzativo fondamentale nella raccolta dati relativi all’emovigilanza delle reazioni trasfusionali e alla verifica dell’adeguatezza dei dati raccolti.

Per la gestione computerizzata è stata osservata una generale tendenza all’informatizzazione con valori dell’86% per la gestione donatori, del 74% per i riceventi e del 56% per il magazzino trasfusionale. Rimane la perplessità sulla qualità dell’informatizzazione considerando l’elevato numero di ST che dichiarano di non poter fornire i dati relativi ai donatori periodici, in quanto non ottenibili dai loro software a fronte dei criteri formulati nel Registro.

Rimane elevato inoltre il numero delle ST che raccoglie meno di 1.000 unità/anno, dato che si riferisce anche a centri situati in grandi città o capoluoghi di provincia.

Viene considerata auspicabile la definizione di un algoritmo aggiornato che consenta di stabilire le unità di predeposito da effettuare utilizzando opportuni parametri per ciascun tipo d’intervento, con particolare attenzione alla chirurgia di tipo ortopedico e cardiovascolare.

Dalla lettura di questi dati si possono evincere alcune osservazioni:

- il CQI deve essere effettuato per tutti i test sierologici ed immunoematologici. Deve essere prevista la partecipazione ai relativi programmi di valutazione esterna della qualità VEQ. I relativi *report* che documentano il livello d’imprecisione, d’inaccuratezza e d’efficacia devono essere richiesti anche quando la ST assegna parte degli esami di laboratorio all’esterno. Inoltre deve essere istituito il registro delle non conformità registrando ad es. tutte le volte in cui i controlli di qualità vanno fuori specifica. Tali osservazioni peraltro derivano dai requisiti previsti dall’accreditamento istituzionale.
- Il Registro sangue oltre ad essere aggiornato sulle nuove modalità indicate nel DM del 25 gennaio 2001<sup>5</sup>, dovrebbe anche descrivere le attività di tipo organizzativo implementate nelle strutture trasfusionali e tutte le prestazioni acquisite da altri servizi (ad es. gli esami assegnati al laboratorio centrale).

## Uso d'indicatori di processo presso la ST

In merito alla misura dei processi viene descritto l'episodio *restituzione unità*, un esempio di come proporre la valorizzazione di un'attività attualmente non prevista dalle tariffe vigenti.

Nel processo di distribuzione/assegnazione emocomponenti le unità vengono consegnate ai reparti accompagnate da uno specifico modulo di cui una parte (riportante gli estremi del paziente, della richiesta e dell'emocomponente) deve essere posto nella cartella clinica, mentre l'altra va restituita alla ST per comunicare l'esito della trasfusione, oppure se l'unità restituita è stata conservata adeguatamente. Nel caso dei Concentrati Eritrocitari (CE) non trasfusi, gli stessi possono essere restituiti alla ST, nel più breve tempo possibile e comunque entro le 72 ore dai test pretrasfusionali, previa garanzia da parte dell'ospedale di provenienza, di un'adeguata conservazione. Dopo un'attenta valutazione per verificare l'integrità del sistema (la presenza di coaguli e/o emolisi, il viraggio dell'indicatore di temperatura), tali CE possono essere riutilizzati (resi OK) oppure inviati allo smaltimento (resi non OK). Quando il modulo d'accompagnamento non perviene entro un tempo prestabilito (3 mesi), le unità vengono considerate come trasfuse al paziente cui sono state assegnate (dati per trasfusi).

Al fine di monitorare il processo di distribuzione sono stati individuati i seguenti indicatori:

- n. unità trasfuse /unità distribuite per ogni cliente e per tipo di emocomponente;
- n. unità resi OK /unità distribuite per ogni cliente e per tipo di emocomponente;
- n. unità resi non OK/unità distribuite per ogni cliente e per tipo di emocomponente;
- n. unità date per trasfuse/unità distribuite per ogni cliente e per tipo di emocomponente.

Per 3 mesi è stata monitorata la distribuzione di emocomponenti tramite la valutazione d'indicatori di movimento per i CE presso un reparto di Cardiocirurgia cui vengono distribuite circa 6000 emocomponenti all'anno. Per individuare eventuali differenze in termini di peso di lavoro si sono valutate le attività richieste per la distribuzione di CE trasfusi con quelle richieste quando i CE sono restituiti. Nel periodo 01/01/00-31/03/00 sono state distribuite 1350 unità di concentrati eritrocitari (CE), di cui 549 trasfusi, 801 restituiti e 721 riutilizzati (resi OK) mentre 80 non riutilizzati (rese non OK). I valori di riferimento di ogni indicatore sono stati derivati dalla media dei valori per tipo di emocomponente calcolata per ogni ospedale cui la ST ha distribuito unità nell'anno 2000 (Tabella 1).

**Tabella 1. Monitoraggio del processo di distribuzione nel primo trimestre 2000**

Concentrati eritrocitari		Totale	CE	CP	Ffp	Auto
% Trasfusi	Media	66	64	92	86	57
	Ds	14	16	11	16	26
% Resi OK	Media	20	25	1	3	11
	Ds	11	14	2	8	18
% Resi non OK	Media	7,6	7,1	1,5	5	17,5
	Ds	7,9	8,2	2,2	2,2	19,1

La Tabella 2 evidenzia i valori percentuali di CE trasfusi, di CE resi OK, di CE resi non OK, di CE dati per trasfusi rispetto ai distribuiti rilevati presso la stessa Casa di cura prima e dopo 9 mesi di applicazione del protocollo organizzativo elaborato al fine di ottimizzare la distribuzione dei CE (dall'arrivo della richiesta di CE e campioni pre-trasfusionali alla consegna dei CE stessi) ai pazienti da sottoporre a interventi di cardiocirurgia elettiva.

**Tabella 2. Confronto tra la percentuale delle unità trasfuse rispetto a quelle distribuite prima e dopo l'applicazione del protocollo di ottimizzazione della distribuzione**

Periodo	N. CE distribuiti	% CE trasfusi/distribuiti	% CE resi OK/distribuiti	% CE resi non OK/distribuiti	% CE dati per trasfusi
da 01/01/00 al 31/03/00	1350	40,6	53,2	5,7	0,5
da 01/04/00 al 31/12/00	3334	52,4	44,1	3,2	1,2

Nella Tabella 3 sono elencate le attività previste dall'arrivo della richiesta trasfusionale (giorno 0) alla consegna dei CE, quindi alla restituzione e valutazione di quelli non trasfusi (giorno 5). A lato sono riportati i tempi di lavoro in minuti sia per ogni unità di CE che per ogni richiesta trasfusionale o paziente. Poiché in media sono state distribuite 4 CE per paziente, con un rapporto numero di richieste/numero pazienti uguale a 1, ad ogni richiesta trasfusionale corrisponde un paziente diverso. Le ulteriori attività richieste per la valutazione dei CE non trasfusi, comportano un carico di lavoro del 39,5% rispetto alle attività richieste per quelle trasfuse (tempo di lavoro/unità di CE trasfusa: 21,5 minuti, tempo di lavoro/unità di CE restituita: 30 minuti).

**Tabella 3. Attività effettuate dalla richiesta all'eventuale restituzione dei concentrati eritrocitari (CE)**

Attività	Giorno	Tempo di lavoro min. unità emazie	Tempo di lavoro min. richiesta (1)
Accettazione richiesta	0		
Test Pre-Trasfusionali:	1		
<i>prove crociate</i>		7	28
<i>ricontrollo gruppo (2)</i>		4,5	4,5
<i>ricerca anticorpi (2)</i>		10	10
Consegna			
totale per trasfuse	1	21,5	42,5
Restituzione unità	4		
Sedimentazione	4	1	4
Valutazione CE restituiti	5	1	4
Recupero provetta pilota	5	5	20
Reinserimento in emoteca	5	0,5	2
Totale per reso ok		8,5	34
Numero unità inviate allo smaltimento biologico	5	1	4
Totale per reso non OK		9	36
Totale per reso non OK		9	36

L'analisi degli indicatori ha evidenziato una elevata percentuale di CE non trasfusi (58,9% di quelli distribuiti) che, in termini di risorse di personale della ST, comporta un'attività del 39,5% superiore a quella richiesta per un CE distribuito e trasfuso. Al fine di valutare il significato di tali dati, è stato costituito un gruppo di lavoro composto da due dirigenti medici della ST e due dirigenti medici della Casa di cura i quali, dopo alcune riunioni, hanno evidenziato la tendenza dei cardiocirurghi a richiedere CE anche per interventi in cui la probabilità di sanguinamento era inferiore al 30%. A tale scopo, il gruppo di lavoro ha elaborato un protocollo mirato per la distribuzione di CE in cui ai pazienti cardiocirurgici definiti ad alto rischio emorragico

vengono consegnati i CE richiesti mentre per quelli definiti a basso rischio emorragico viene eseguito il Tempo di Sanguinamento (TS). La valutazione degli indicatori in esame nei 9 mesi successivi indica un aumento della percentuale di CE trasfusi a fronte di una spiccata diminuzione di quelli restituiti e riutilizzati. Tale risultato, oltre ad una miglior gestione degli emocomponenti e quindi una maggiore sicurezza per il paziente, ha migliorato la collaborazione con il personale sanitario della Casa di cura e ridotto il carico di lavoro a carico del personale della ST.

## Indicatori d'efficacia della trasfusione eritrocitaria (valutazione di fattibilità)

A fronte del *trigger* previsto dal BUS relativo al monitoraggio d'indicatori d'efficacia del processo trasfusionale, nel caso di trasfusione di CE per intervento chirurgico elettivo viene indicato il controllo di Hb gr/dL basale (pre-intervento), al termine dell'intervento ed a 48/72 ore dall'intervento e/o dopo ogni evento trasfusionale. Per valutare la fattibilità di tale monitoraggio sulla trasfusione di CE abbiamo in programma una raccolta dati retrospettiva (gennaio 2003) sulle variazioni di Hb gr/dL in un gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia elettiva (Protesi anca PTA, Protesi ginocchio PTG) presso un Ospedale ad alta specialità di Chirurgia ortopedica di Torino. La raccolta dati prevede per ogni paziente (Figura 1).

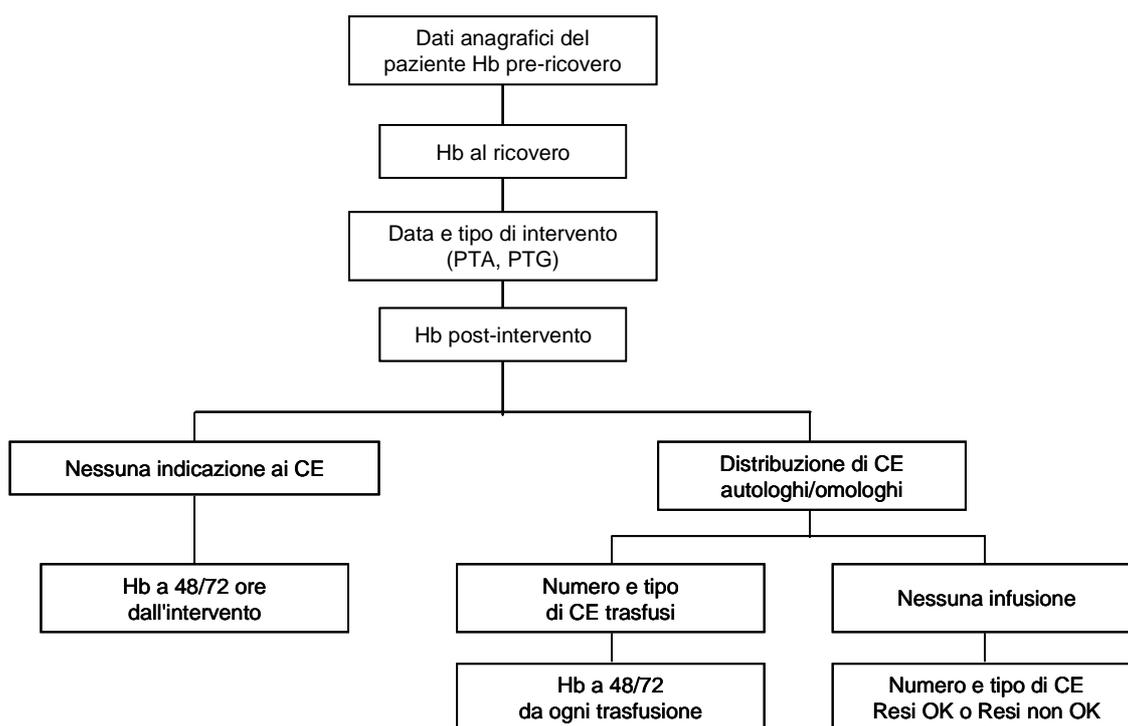


Figura 1. Monitoraggio di indicatori d'efficacia nel caso di trasfusione di concentrati eritrocitari (CE)

## Conclusioni

L'aumento esponenziale della spesa sanitaria registrata negli ultimi decenni è dovuta principalmente ai progressi continui della scienza e della tecnologia, fornendo prestazioni sanitarie in termini di miglioramento qualitativo ad un numero sempre più elevato di soggetti che hanno diritto all'assistenza sanitaria. Lo stesso processo del buon uso del sangue per poter essere efficace dal punto di vista terapeutico ed il più possibile sicuro deve essere realizzato tramite l'adozione di procedure validate sotto il profilo tecnico-scientifico. La terapia trasfusionale, di largo impiego in ambito ematologico, oncologico, chirurgico e cardiocirurgico, deve essere considerata inoltre come una necessità, una pratica routinaria all'interno dell'attività ospedaliera quotidiana e pertanto essere finanziata tramite fondi dedicati per garantire l'affidabilità e la sicurezza richiesta.

La razionalizzazione della spesa sanitaria non può prescindere da tale constatazione a fronte della quale si evince come sia illusorio proporsi obiettivi di contenimento se non si riesce ad incidere a fondo sui reali meccanismi di crescita della spesa stessa.

Poiché non è proponibile né il blocco dell'attività di ricerca e cura, né la riduzione del diritto dei cittadini all'assistenza sanitaria, la strada da percorrere non è tanto il contenimento dei costi, ma la riorganizzazione dell'offerta.

Concretamente significa attuare la riorganizzazione delle strutture sanitarie e in parallelo una gestione dei percorsi assistenziali del paziente che preveda l'uso di linee guida basate su prove d'efficienza e d'efficacia, concorrendo in tal modo a realizzare la miglior cura al minor costo.

In quest'ottica di definizione di percorsi trasfusionali/assistenziali in modo condiviso, come ad esempio l'autodonazione o l'intervento di protesi d'anca, i costi relativi all'utilizzo ottimale del sangue sono da imputare soprattutto al tempo dedicato dal personale per il progetto, la relativa analisi/elaborazione dei dati al fine d'individuare gli indicatori più utili per la misura dei processi.

L'uso d'indicatori dell'audit trasfusionale, come misure descrittive dell'uso del sangue sia nell'ambito della richiesta che della trasfusione, rappresenta un'opportunità fondamentale di confronto con le altre strutture trasfusionali. Il tempo dedicato per l'elaborazione dei dati dovrebbe quindi essere recuperato dai risultati di miglioramento ottenuti non solo per la pratica trasfusionale, ma anche per quella chirurgica ed anestesiologicala e nei confronti della stessa organizzazione ospedaliera.

Questo non significa non dover proporre un finanziamento in ambito di progetti obiettivo per l'attività della struttura preposta a queste valutazioni: il comitato ospedaliero per il buon uso del sangue COBUS. Tali comitati costituiscono gli strumenti più capillari per la diffusione e la verifica di corretti criteri in merito alle indicazioni trasfusionali, alla revisione delle linee guida, alla verifica sistematica degli standard d'assegnazione del sangue e dei suoi componenti, alla predisposizione di tutti gli strumenti atti a evitare l'errore trasfusionale, alla verifica dell'efficacia e al follow-up trasfusionale (PNSP 1999-2001 art. 5.13)<sup>3</sup>.

## Bibliografia

1. Norme UNI-EN-ISO 9000. 2000. [www.iso.ch](http://www.iso.ch)
2. Giornale italiano dell'AIDS. 02/02/03. Roma: Pensiero Scientifico Editore.
3. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale dell'1 marzo 2000. Piano nazionale sangue e plasma per il triennio 1999-2001. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 73, 28 marzo 2000.
4. Catalano L, Abbonizio F, Hassan HL. *Registro Nazionale e Regionale del Sangue e del Plasma. Rapporto 2000*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporti ISTISAN 02/35).
5. Ministero della Salute. Decreto 25 gennaio 2001. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta ufficiale* n. 78, 3 aprile 2001.

## DIBATTITO

Massaro: Sono stati esaminati diversi argomenti che possono rappresentare un forte stimolo per la società scientifica. Sarebbe opportuna, quindi, la costituzione di gruppi di lavoro su alcune di queste tematiche perché proprio dal confronto policentrico si possono ottenere delle informazioni migliori sui costi, sulla definizione dei processi, sulle modalità di controllo delle non conformità, essendo queste attività complesse e difficili.

Domanda Marconi: Il buon uso del sangue, cioè l'applicazione delle linee guida, spesso si traduce in un non prodotto o in una non procedura. Per esempio, negli ultimi tre anni, nel nostro ospedale si è ridotta del 14% la percentuale dei pazienti trasfusi. Questo lavoro, però, non ha avuto alcun riscontro economico poiché, non assegnando l'unità di emocomponente, non viene corrisposto il relativo DRG, quindi la nostra opera di implementazione del buon uso del sangue non trova alcuna copertura finanziaria. Come si può ovviare a questo e stimolare l'investimento per il buon uso? Il sangue, altrimenti, sarà ceduto lo stesso, a fronte o meno di una richiesta adeguata, con il solo scopo di rientrare nel bilancio.

Risponde Massaro: Bisognerebbe individuare delle forme di copertura economica per impegnarsi a distribuire meno sangue, avendo l'obiettivo di migliorare le cure al paziente. In una piccola Azienda Ospedaliera che afferisce al Centro da me diretto, si era destinato uno specifico incentivo per l'applicazione di linee guida all'interno dell'ospedale, con lo scopo di migliorare il buon uso del sangue; questo si è tradotto nell'erogazione di finanziamenti di vario genere (borse di studio, attività di reparto, aggiornamento) con risultati notevoli: il consumo di plasma in questa azienda si è quasi azzerato. È, quindi, necessario conferire un riconoscimento economico anche minimo. Il problema dovrebbe essere affrontato dal Ministero della Salute insieme all'ISS e alle Regioni.

Interviene Macrì: Nella proposta che la nostra Struttura ha presentato al controllo di gestione, sono contemplate alcune voci, oltre a quella della consulenza trasfusionale, che riguardano le verifiche e il comitato sangue. Sono, quindi, state introdotte attività che, altrimenti, non risulterebbero nel report al controllo di gestione.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, giugno 2004 (n. 2) 3° Suppl.*