



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Algoritmi di gestione del paziente refrattario alla terapia trasfusionale piastrinica

Francesca Truglio

*Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento
SC Medicina Trasfusionale
Fondazione IRCCS Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

La sottoscritta, in qualità di Relatrice dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Refrattarietà piastrinica:

- mancato incremento del conteggio piastrinico dopo la trasfusione
- complicanza trasfusionale dovuta a fattori non immunologici (in più del 90%) e immunologici (in meno del 10%)
- rappresenta un fattore di rischio per la sopravvivenza del paziente piastrinopenico
- escludere la concomitante presenza di fattori decrementali clinici o farmacologici

Il paziente viene definito **REFRATTARIO** se si sono osservati, in almeno 3 trasfusioni consecutive, incrementi dei conteggi piastrinici post-trasfusionali corretti per la dose piastrinica e la superficie corporea del paziente (Corrected Count Increment-CCI) < 5.000 piastrine/ μ l a 1 ora, oppure < 2.500 piastrine/ μ l a 24 ore

Corrected Count Increment (CCI)

(conta PLT post trasf. – conta PLT pre trasf.) X superf. corporea (m²)

Numero piastrine trasfuse (10^{11})

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

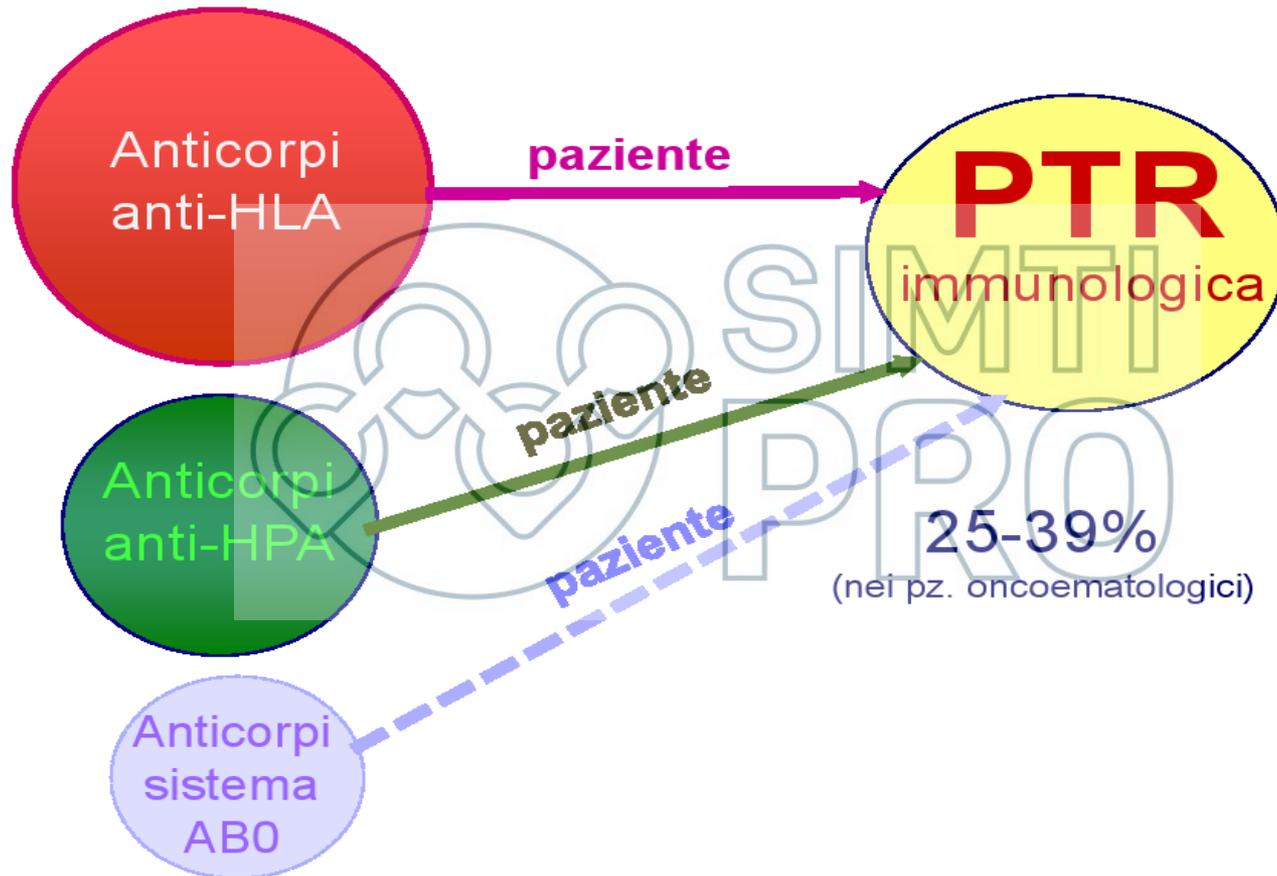
Sono molteplici i fattori che possono influenzare la funzionalità delle piastrine trasfuse:

- qualità delle piastrine
- febbre
- sepsi
- DIC
- numerosi farmaci
- splenomegalia
- produzione di autoanticorpi

PTR
non-immunologica

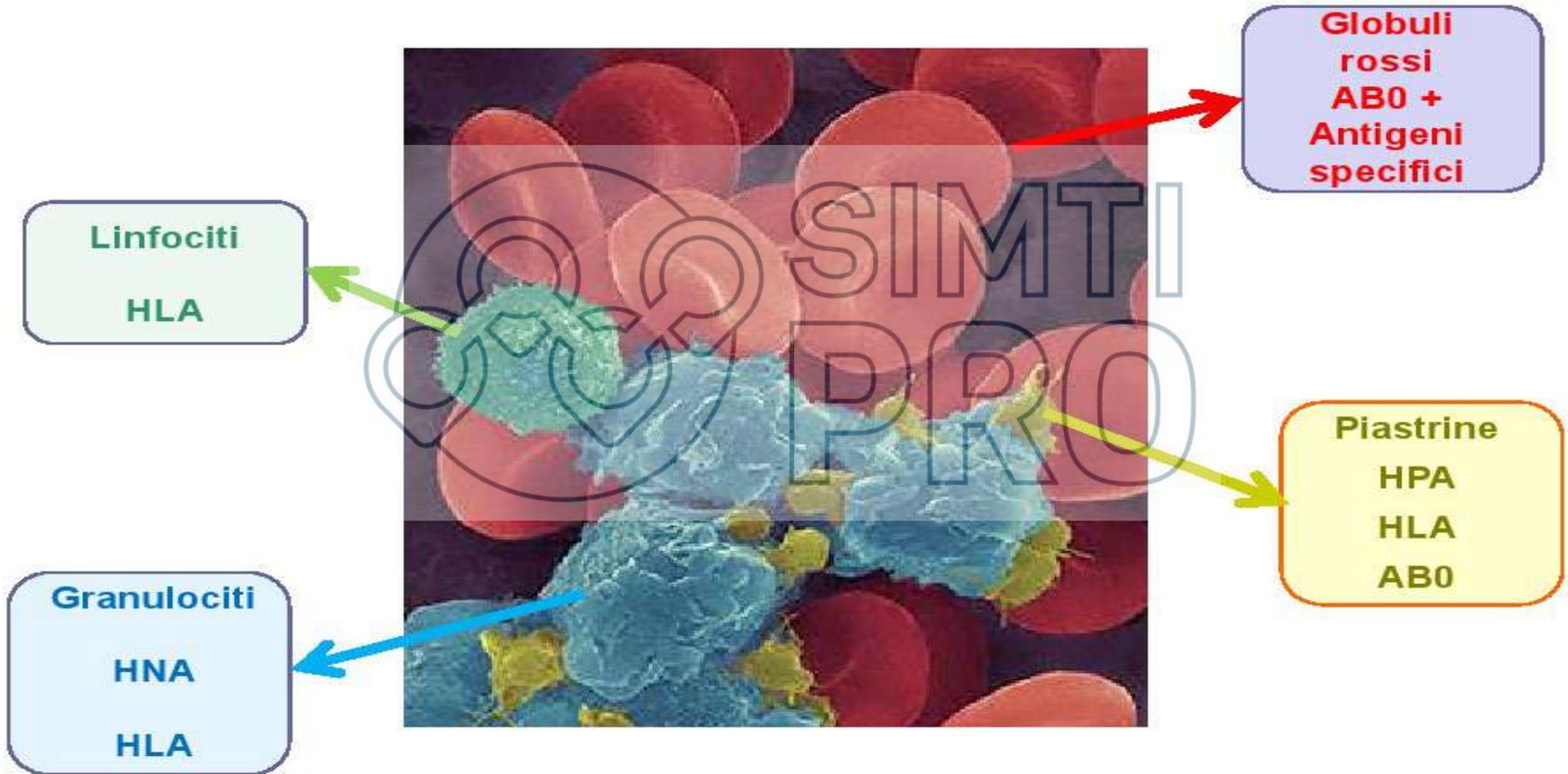
72-88%
(nei pz. oncoematologici)

Attualità nella gestione della terapia piastrinica



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Immunologia delle piastrine



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Trasfusione, gravidanza, trapianto possono portare a immunizzazione

Alloimmunizzazione Piastrinospecifica

- Porpora Post Trasfusionale (PPT)
- Piastrinopenia Neonatale Alloimmune (NAITP)

Alloimmunizzazione HLA

- Refrattarietà alla trasfusione piastrinica (PTR)



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Refrattarietà: anti-HLA vs. anti-HPA

- La refrattarietà immunologica è quasi sempre dovuta ad anticorpi anti-HLA (HLA A e B)
- Nonostante siano stati descritti casi di refrattarietà da anticorpi anti-HPA, (HPA-5b e HPA-1b) di solito questi sono comunque associati ad anticorpi anti-HLA
- Gli anticorpi anti-HPA da soli raramente inducono un calo significativo del CCI
- Il 70% degli anticorpi anti-HPA vengono prodotti durante episodi infettivi e spesso sono transitori

Platelet alloantibodies in transfused patients

766 TRANSFUSION Volume 41, June 2001

Volker Kiefel, Claudia König, Hartmut Kroll, and Sentot Santoso

TABLE 2. Frequencies of platelet-specific and HLA class I antibodies

Antibody specificity	Female	Male	Total
HLA	56	37	93
HLA + HPA-5b	5	1	6
HPA-5b	4	0	4
HLA + HPA-5a	2	0	2
HPA-1a	1	0	1
HLA + HPA-1b	1	3	4
HLA + HPA-1b + HPA-5b	1	0	1
HLA + HPA-2b	0	1	1
HLA + HPA-1b + HPA-2b	0	1	1
Total	70 (56.5%)	43 (33.6%)	113 (44.8%)

TABLE 3. GP specificities of sera with broad reactivities against platelet GPs

GP specificity	Number of sera
IIb/IIIa	4
IIb/IIIa + Ia/IIa	2
IIb/IIIa + Ib/IX	1
IIb/IIIa + Ia/IIa + Ib/IX	3
Total	10

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

La refrattarietà immunologica è a bassa frequenza ma rappresenta una condizione di elevato rischio

Aspetti critici

Tempestività della diagnosi

- valutazione clinica
- test di laboratorio

Tempestività del trattamento trasfusionale

- disponibilità di piastrine compatibili



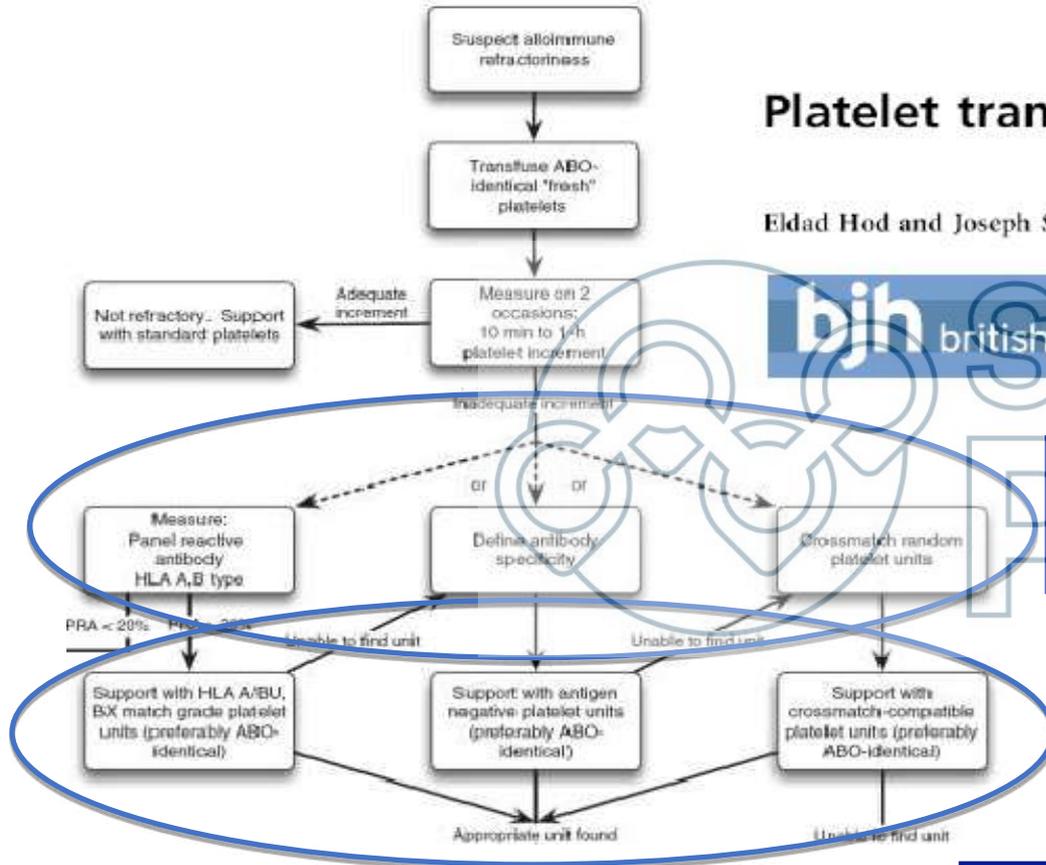
Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Platelet transfusion refractoriness

Eldad Hod and Joseph Schwartz

2008

bjh british journal of haematology



Compito di un Centro Trasfusionale è:

1. Individuare e gestire la PTR immunologica
2. Trasfondere efficacemente il paziente

Selezione di piastrine HLA o HPA compatibili

1. cross-matching sierologico
2. registro di donatori tipizzati

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Received: 9 April 2020 | Revised: 21 July 2020 | Accepted: 21 July 2020

DOI: 10.1111/trf.16025

TRANSFUSION SERVICE

TRANSFUSION

Development and performance characteristics of Platelet Virtual Crossmatch (PLT VXM), a software application for the evaluation and management of platelet transfusion-refractory patients

Justin E. Juskewitch  | Manish J. Gandhi  | Justin D. Kreuter  |
Andrew P. Norgan

Department of Laboratory Medicine &
Pathology, Mayo Clinic, Rochester,
Minnesota

Correspondence
Andrew P. Norgan, Mayo Clinic, 200 1st
Street SW, Rochester, MN 55905.
Email: norgan.andrew@mayo.edu

Abstract

Background: Platelet (PLT) transfusion refractoriness increases bleeding complications, hospital stays, and PLT inventory usage. Immune-mediated refractoriness can be evaluated for using a physical PLT crossmatch with ABO-compatible inventory and, if positive, managed with HLA-compatible PLT inventory and donors. Manual completion of these complex tasks can be time-consuming and potentially error-prone. This study was conducted to determine if a Web-based software application could improve process efficiency and accuracy.

Platelet Virtual Crossmatch:

1. selezione di piastrine compatibili mediante cross-matching
2. selezione di piastrine HLA (e ABO) compatibili dall'inventario localmente disponibile
3. selezione di donatori compatibili da un pool di circa 2.400 soggetti

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Indagini immunoematologiche

Ricerca/Identificazione di anticorpi

- PSIFT (Platelet Suspension Immunofluorescence Test) in citofluorimetria
- MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Assay)
- MACE (Modified Antigen Capture ELISA)
- **ELISA**
- **Bead-Based Immunoassays (tecnologia Luminex)**
- **Fase solida in immunoaderenza**

Genotipizzazione sistema HPA

- PCR-SSP
- Microarray (su vetrino o in fase liquida)

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Trattamento PTR immunologiche

Operativamente, il trattamento del paziente affetto da PTR immunologica avviene secondo due modalità, che possono essere applicate anche sinergicamente:

- Convocare un donatore HLA o HPA compatibile da sottoporre a una procedura di aferesi piastrinica
- Eseguire un cross-match sierologico con il plasma del paziente refrattario e/ con le piastrine delle unità di sangue disponibili, per poter assemblare un concentrato piastrinico compatibile

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Vantaggi/Limiti della selezione tramite tipizzazione HLA

- **Minore stimolo antigenico** per il ricevente (aferesi piastrinica da singolo donatore)
- Richiede l'accesso ad un ampio registro di donatori HLA tipizzati con numerosità sufficiente a garantire la disponibilità di prodotti compatibili
- Difficile reperimento di fenotipi HLA poco comuni
- Trasfusione inefficace nel 20-40% dei casi
- La selezione e la convocazione del donatore di piastrine compatibili richiede almeno 48 ore
- Richiede modulo di aferesi
- Non utilizzabile per trattamenti cronici a lungo termine (es. aplasie midollari)

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Vantaggi del cross-match sierologico piastrinico

1. Non richiede tipizzazione HLA del paziente/donatore
2. Identifica donatori compatibili anche in presenza di assetti HLA inusuali
3. Non richiede procedura aferetica in urgenza
4. Tempestività nell'esecuzione dei test diagnostici e del trattamento trasfusionale
5. Richiede usualmente 24 ore

Limiti del cross-match sierologico piastrinico

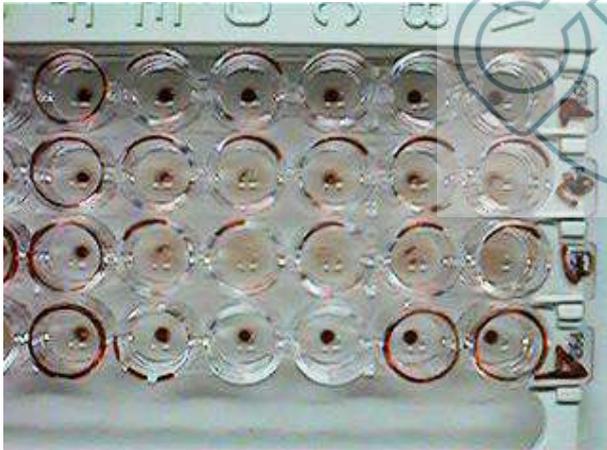
1. Richiede un elevato inventario di piastrine (buffy-coat)
2. Non è sempre efficace (pazienti con % di positività elevata)
3. Prevede una programmazione (tempo di esecuzione dei test, validazione e assemblaggio)

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

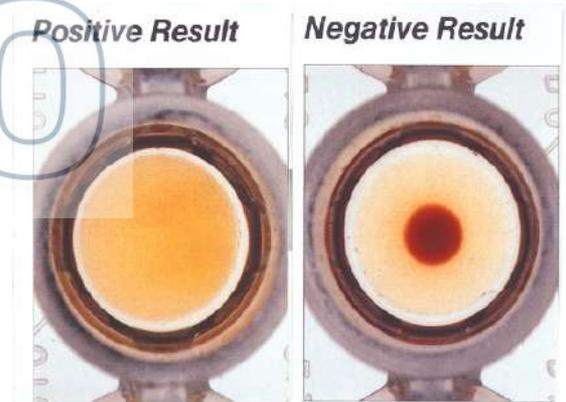
La nostra esperienza

Nel 1999 abbiamo introdotto un programma di selezione mediante **cross-match sierologico in fase solida** per la trasfusione dei pazienti con refrattarietà piastrinica

Sistema automatico in grado di selezionare piastrine compatibili in tempi brevi

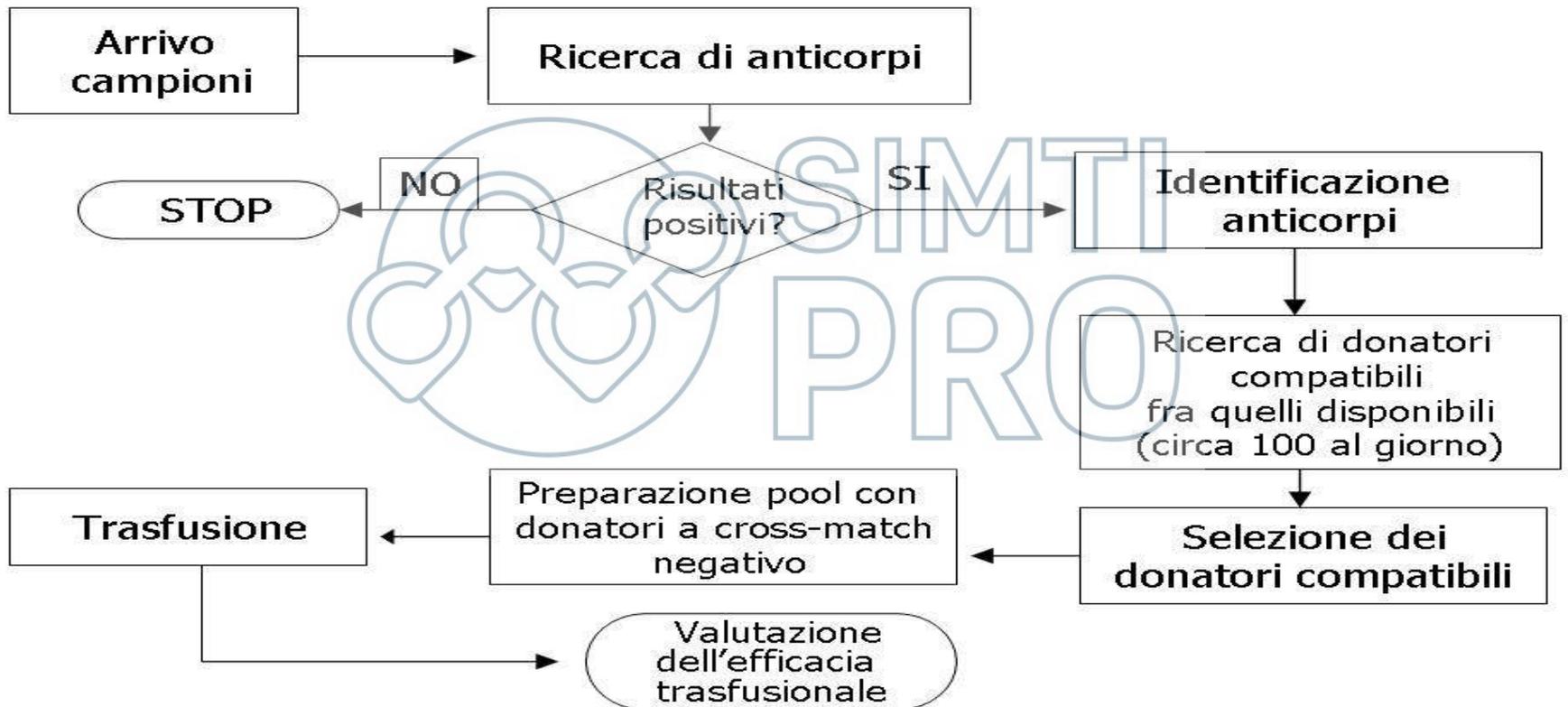


L'esecuzione dei
risultati può essere
automatizzata.....



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Flusso Operativo



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Nel **2004** abbiamo pubblicato uno studio sull'efficacia di questa strategia dimostrando che gli **incrementi** con pool selezionati tramite cross-match erano **significamente più alti** di quelli osservati negli stessi pazienti precedentemente trasfusi con pool random

bjh research paper

Outcomes of an automated procedure for the selection of effective platelets for patients refractory to random donors based on cross-matching locally available platelet products

Paolo Rebulla,¹ Fernanda Morelatti,¹ Nicoletta Revelli,¹ Maria Antonietta Villa,¹ Cinzia Paccapelo,¹ Angela Nocco,¹ Noemi Greppi,¹ Maurizio Marconi,¹ Agostino Cortelezzi,² Nicola Fracchiolla,² Giovanni Martinelli³ and Giorgio Lambertenghi Delilieri²

¹Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti and ²Department of Haematology, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano, and ³Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy
© 2004 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 125, 83–89

Received 29 September 2003; accepted for publication 22 December 2003
Correspondence: Paolo Rebulla, Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale Maggiore, via F. Sforza 35, 20122 Milano, Italy. E-mail: prebulla@libero.it

Summary

In 1999, we implemented an automated platelet cross-matching (XM) programme to select compatible platelets from the local inventory for patients refractory to random donor platelets. In this study, we evaluated platelet count increments in 40 consecutive refractory patients (8.3% of 480 consecutive platelet recipients) given 569 cross-match-negative platelets between April 1999 and December 2001. XM was performed automatically with a commercially available immunoadherence assay. Pre-, 1- and 24-h post-transfusion platelet counts (mean \pm SD) for the 569 XM-negative platelet transfusions containing $302 \pm 71 \times 10^9$ platelets were 7.7 ± 5.5 , 32.0 ± 21.0 and $16.8 \pm 15.5 \times 10^9/l$ respectively. Increments were significantly higher ($P < 0.05$, *t*-test) than those observed in the same patients given 303 random platelet pools (dose = $318 \pm 52 \times 10^9$ platelets) during the month before refractoriness was detected, when pre-, 1- and 24-h post-transfusion counts were 7.0 ± 8.6 , 15.9 ± 16.1 and $9.6 \pm 12.8 \times 10^9/l$ respectively. The cost of the platelet XM disposable kit per transfusion to produce 1-h post-transfusion platelet count increments $>10 \times 10^9/l$ was euro 447. This programme enabled the rapid selection of effective platelets for refractory patients, from the local inventory.

Keywords: blood transfusion, platelet concentrates, refractoriness.

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Nel 2016 abbiamo voluto verificare nuovamente l'efficacia di questa strategia applicata al Policlinico di Milano su 49 pazienti e all'Ospedale di Brescia su 13 pazienti

VoxSanguinis

The International Journal of Transfusion Medicine

ISBT International Society
of Blood Transfusion

Vox Sanguinis (2018) 114, 73–76

© 2018 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/vox.12736

ORIGINAL PAPER

A real-life evaluation of two platelet cross-matching programmes for the treatment of patients refractory to platelet transfusions

Nicoletta Revelli,¹ Maria Antonietta Villa,¹ Barbara Olivero,¹ Susanna Bresciani,² Marco Flores,¹ Mirella Marini,² Mara Nicoletta Pizzi,¹ Daniele Prati¹ & Paolo Rebulla¹

¹Department of Transfusion Medicine and Hematology, IRCCS Foundation Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

²Blood Transfusion Service, Spedali Civili, Brescia, Italy

Vox Sanguinis

Background and Objectives Strategies for overcoming alloimmune refractoriness to random donor platelets are based on the use of compatible platelets selected from large panels of HLA-typed donors or cross-matching (XM). The aim of this study was to review the effectiveness of a platelet XM programme for treating refractory haematological patients at Milan's Policlinico Hospital (PHM) 2002–2014 and Spedali Civili in Brescia (SCB) 2013–2016.

Materials and Methods A commercially available solid-phase antibody detection system was used for platelet antibody detection and XM. Forty-nine alloimmune refractory patients at PHM and 13 at SCB, respectively, received a median [IQR] of 12 [6–13] and 18 [13–15] XM compatible platelet transfusions after the detection of refractoriness. The absolute increases in post-transfusion platelet counts obtained using random, and XM platelets were retrieved from the patients' hospital records.

Results The critical review at SCB showed that the median [IQR] 1 h post-transfusion increase in platelet counts was $3 \times 10^9/L$ [1–5] after 47/47 random platelet transfusions, and $10 \times 10^9/L$ [2–25] after 325/326 XM compatible platelet transfusions. The documentation concerning the outcomes of XM platelet transfusions at PHM was incomplete, and so the findings of the review were inconclusive.

Conclusion This retrospective analysis confirmed the effectiveness of the XM programme at SCB, but revealed defective data collection and retrieval methods at PHM, thus underlining the importance of such methods. The literature review accompanying this retrospective analysis identified a recently described algorithm for ensuring platelet support in refractory patients that optimally integrates the combined use of XM and HLA typing.

Key words: HLA, platelet transfusion, refractoriness.

Received: 7 May 2018,
revised 3 October 2018,
accepted 11 November 2018,
published online 6 December 2018

Attualità nella gestione della terapia piastrinica



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



P:01.515-IJO.69.M.02
**Valutazione dell'efficacia
trasfusionale di
un pool piastrinico
cross-match compatibile**

Dipartimento dei Servizi e della Medicina Preventiva
UOC. 515 Centro Trasfusionale

Rev. 1 del 07/01/21
Pagina 1 di 1
VERIFICA: RQ, E.E.
APPROVAZIONE: RS, N.R.

DATI PAZIENTE:

Nome: _____ Cognome: _____ Data
di Nascita: _____

DIAGNOSI: _____

REPARTO: _____

CONTEGGI PIASTRINICI:

- riferiti a trasfusioni PRECEDENTI con POOL RANDOM:

1° evento trasfusionale:

pre-trasfusione: _____ post-trasfusione: _____

2° evento trasfusionale:

pre-trasfusione: _____ post-trasfusione: _____

3° evento trasfusionale:

pre-trasfusione: _____ post-trasfusione: _____

- riferiti al POOL a X-MATCH COMPATIBILE (CDM _____):

- pre-trasfusione: _____

- a 1 ora post-trasfusione: _____

- a 24 ore post-trasfusione: _____

Eventuali FATTORI DETRIMENTALI (febbre > 38°C, chemioterapia, etc.):

Data e firma _____

(si prega di inviare il modulo debitamente compilato al laboratorio di immunoematologia al fax 025503 2769)



Abbiamo pertanto introdotto un modulo di
accompagnamento dei concentrati piastrinici
selezionati con l'obiettivo di facilitare la trasmissione
dei conteggi piastrinici al CT

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Considerazioni

- Dopo 20 anni abbiamo dimostrato che la strategia trasfusionale tramite cross-match piastrinico dei donatori random è ancora **estremamente efficace**
- E' necessario avere stretti rapporti con il clinico richiedendogli un accurato controllo dell'efficacia (formula CCI)
- Qualora la refrattarietà piastrinica sia dovuta ad alloimmunizzazione HPA, il suggerimento è di definire la specificità anticorpale e di trasfondere piastrine negative per l'antigene implicato
- L'impiego sistematico della leucoriduzione degli emocomponenti ha ridotto la frequenza della refrattarietà immunologica a meno del 5% dei pazienti trasfusi e a meno del 10% dei casi di refrattarietà

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Conclusioni

Il trattamento del paziente refrattario richiede la disponibilità di:

- test di screening e identificazione anticorpale
- procedure per determinare la compatibilità pre-trasfusionale
- adeguato numero di donatori tipizzati HLA e HPA
- modulo di aferesi

È importante che ciascun Servizio di Medicina Trasfusionale elabori un proprio algoritmo per la gestione della PTR in base:

- test diagnostici disponibili
- specifica esperienza
- valutazioni di costo-beneficio

Attualità nella gestione della terapia piastrinica

In futuro...

- Il **whole-genome sequencing** permetterà di conoscere la composizione nucleotidica dell'intero genoma umano
- Se applicato ai donatori di sangue, previo adeguato consenso informato, potrebbe ulteriormente migliorare gli attuali protocolli di selezione di piastrine compatibili per i pazienti refrattari mediante un cross-match virtuale



Attualità nella gestione della terapia piastrinica

Il cross-match piastrinico non è uno strumento automatico!!!

