

Attualità nella gestione della raccolta di plasma e del suo utilizzo clinico

Il supporto trasfusionale con plasma: aggiornamento dei livelli di evidenza

Irene Cuppari

*SC Immunoematologia e Centro Trasfusionale –
ASST Ovest Milanese – Legnano (MI)*

La sottoscritta, in qualità di Relatrice
dichiara che

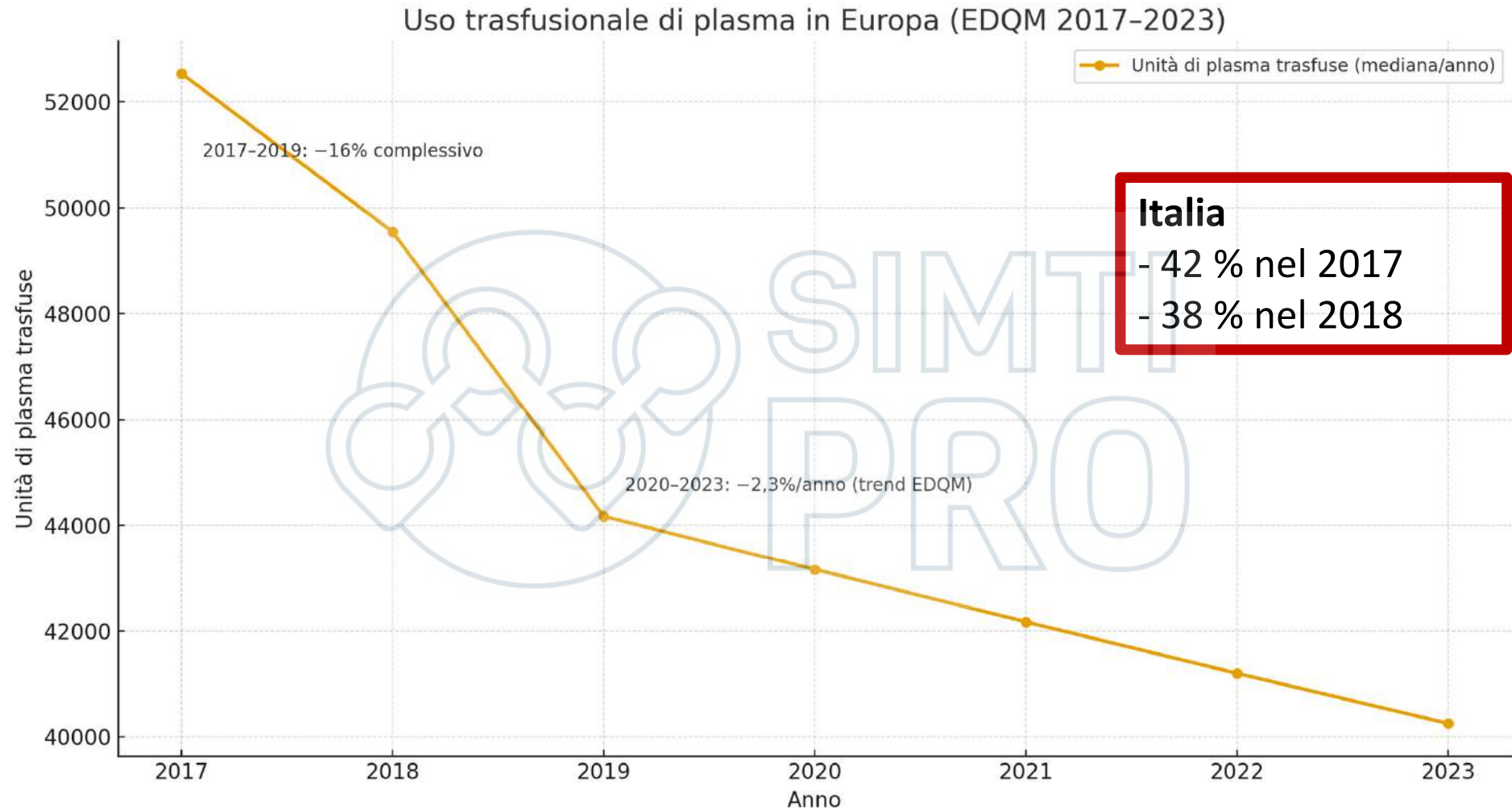
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le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



Contesto

- La trasfusione di plasma ha lo scopo di trattare o prevenire il sanguinamento in diversi scenari clinici, soprattutto in presenza di deficit multipli dei fattori della coagulazione o in assenza di concentrati specifici di fattore.
- Dopo l'introduzione di linee guida evidence-based, l'uso di plasma è diminuito in modo significativo in diversi Paesi europei:
 - Germania: -43 % (Adam & Fisher, 2020; dati 2010–2018)
 - Italia: -51 % (Centro Nazionale Sangue, 2011–2021)
- Persistono episodi di utilizzo non appropriato, che comportano rischio di eventi avversi per i pazienti e minore disponibilità di plasma per la produzione di plasmaderivati

Uso trasfusionale di plasma in Europa



Fonti: EDQM 2017-2019; EDQM 2020-2023. Nota: 2020-2023 derivati dal trend -2,3%/anno a partire dal 2019.

Fonti: EDQM 2017-2019; EDQM 2020-2023 • Nota: 2020-2023 derivati dal trend -2,3%/anno a partire dal 2019.

Indicazioni alla trasfusione di plasma

- Trasfusione Massiva
- Malattia epatica severa o coagulazione intravascolare disseminata (DIC) con sanguinamento e/o durante procedure invasive
- Plasma Exchange in TTP o in presenza di sanguinamento attivo (i.e. alveolite emorragica)
- Reverse dell'anticoagulazione con dicumarolici, se non è disponibile il PCC in presenza di sanguinamento o in previsione di procedure invasive
- Deficit di singoli fattori della coagulazione, se non disponibile il fattore specifico, in presenza di sanguinamento o in previsione/durante procedure invasive

Adattato da UpToDate®, «Use of blood products in the critically ill», June 2025

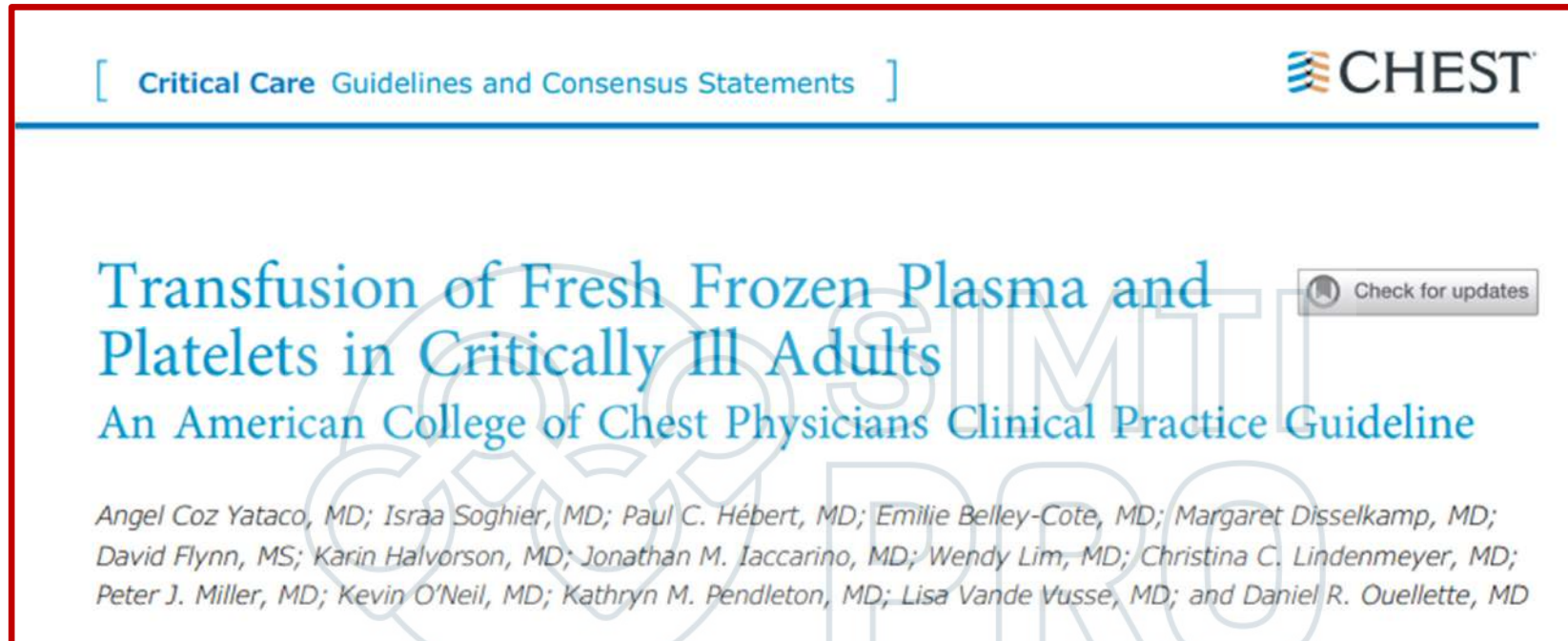
Trasfusione di plasma inappropriata

- Per espandere il volume plasmatico
- Come apporto di sostanze nutritive
- Nei deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione in assenza di emorragia
- Nella sepsi
- Di routine come profilassi dell'emorragia
- ...

Agenda

- Indicazioni alla trasfusione di plasma nei pazienti critici
- Gestione del paziente epatopatico
- Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva e nel setting pre-ospedaliero
- L'esperienza del SIMT dell'ASST Ovest Milanese
- Conclusioni

Indicazioni alla trasfusione di plasma nei pazienti critici



- 7 raccomandazioni (metodologia GRADE) – qualità dell'evidenza: **molto bassa**.
- Focus su pazienti critici non traumatici e non neurochirurgici.

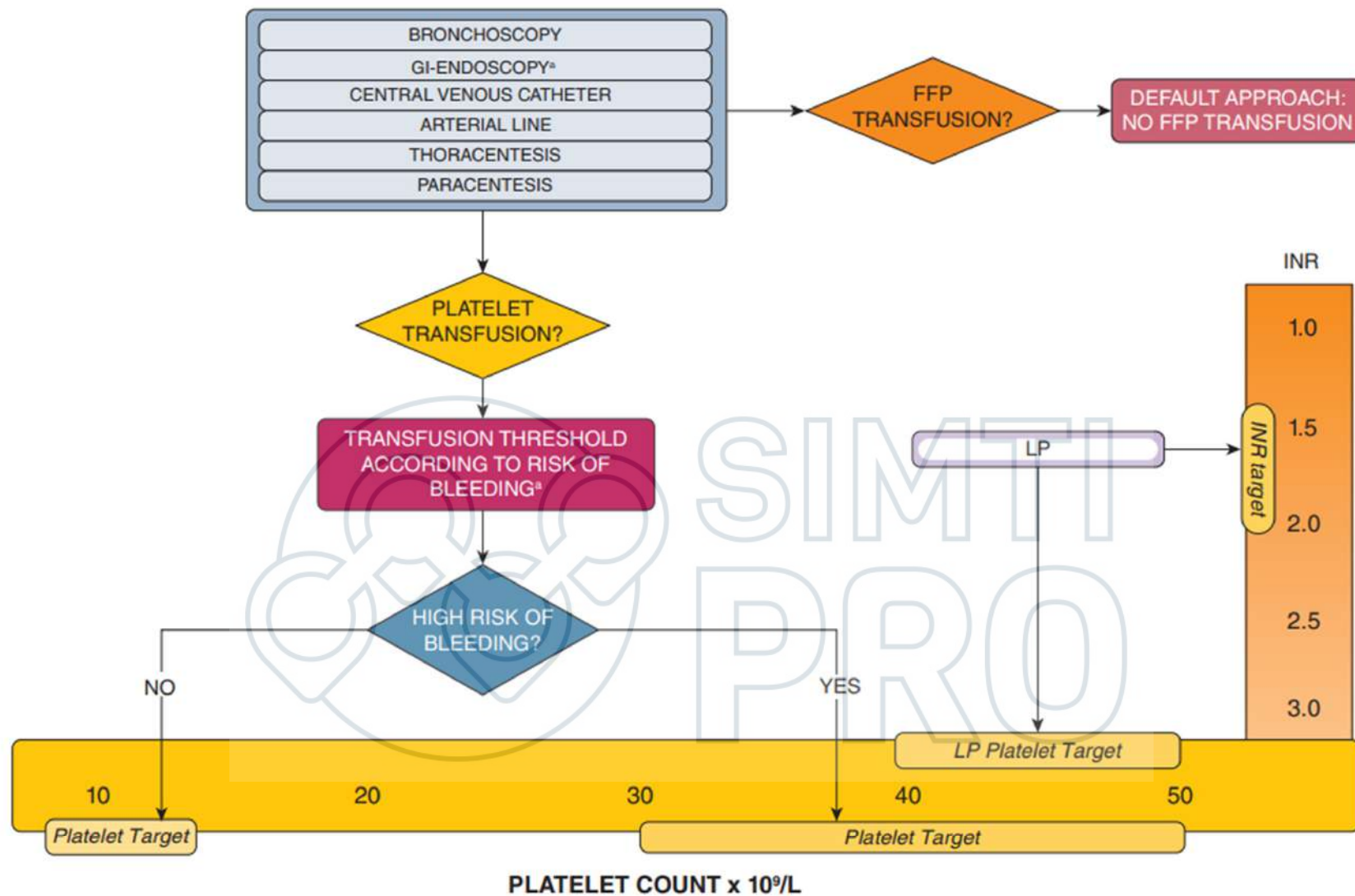


Figure 2 – Platelet and FFP transfusion thresholds for various ICU bedside procedures. The proposed strategy would be exemplified by a hypothetical critically ill patient with a platelet count of $20 \times 10^9/L$ who is at high risk of spontaneous bleeding and has indications for placement of a central venous catheter and performance of a thoracentesis. Recommendation 2 indicates that most practitioners would consider transfusing prophylactic platelets to this patient. When contemplating the placement of the central venous catheter, recommendation 4 would indicate that further platelet transfusions are not suggested prior to the catheter placement if the platelet level was above $30 \times 10^9/L$ after initial transfusion. In a similar fashion, prophylactic platelet transfusion is not suggested prior to the thoracentesis, in accordance with recommendation 6. ^aSuspected portal hypertension related bleed. FFP = fresh frozen plasma; GI = gastrointestinal; INR = international normalized ratio; LP = lumbar puncture.

Scenario clinico

Raccomandazione

Forza / Evidenza

Procedure vascolari
minori (CVC, linee
arteriose)

✗ Evitare trasfusione
profilattica di FFP se non
c'è sanguinamento attivo

Condizionale – evidenza
bassa

Toracentesi / Paracentesi

✗ Non raccomandata
trasfusione profilattica di
FFP

Condizionale – evidenza
molto bassa

Puntura lombare

✓ Considerare FFP per
portare INR $\approx$ 1.5–2.0 se
rischio elevato

Condizionale – evidenza
molto bassa

Endoscopia /
Broncoscopia senza
biopsia

✗ Evitare FFP
profilattico se rischio
basso

Condizionale – evidenza
bassa

Messaggi chiave

- ◆ **Approccio individuale** basato su rischio/beneficio.
- ◆ **No trasfusioni preventive routinarie** in assenza di sanguinamento.
- ◆ Evidenze limitate → raccomandazioni **condizionali**.
- ◆ Confermata la tendenza a un **uso restrittivo del plasma** nei pazienti critici.

Nella pratica clinica?

- Studio prospettico multicentrico osservazionale
- 3643 pazienti in ICU

Trasfusioni:

- 356 pazienti (10%) hanno ricevuto plasma
- 508 eventi trasfusionali analizzati (Escludendo 39 MTP)
- 186 (37%) **non giustificate / evitabili**

Caratteristiche delle trasfusioni inappropriate:

- Non sanguinanti
- INR < 3 → 54%
- INR < 1.5 → 30%
- INR non noto → 33%

Received: 28 October 2024 | Revised: 4 November 2024 | Accepted: 5 November 2024
DOI: 10.1111/trf.18071

ORIGINAL RESEARCH
Transfusion Practice

TRANSFUSION

Plasma transfusion in the intensive care unit

Maite M. T. van Haeren^{1,2} | Senta Jorinde Raasveld^{1,2} | Sanne de Bruin¹ | Merijn C. Reuland¹ | Claudia van den Oord¹ | Jimmy Schenk^{1,2,3} | Cécile Aubron⁴ | Jan Bakker^{5,6} | Maurizio Cecconi⁷ | Aarne Feldheiser⁸ | Harm-Jan de Grooth¹ | Jens Meier⁹ | Thomas W. L. Scheeren¹⁰ | Zoe McQuilten¹¹ | Andrew Flint^{11,12} | Tarikul Hamid¹³ | Michaël Piagnerelli¹⁴ | Tina Tomić Mahečić¹⁵ | Jan Benes¹⁶ | Lene Russell^{17,18,19} | Hernan Aguirre-Bermeo²⁰ | Konstantina Triantafyllopoulou²¹ | Vasiliki Chantziara²² | Mohan Gurjar²³ | Sheila Nainan Myatra²⁴ | Vincenzo Pota²⁵ | Muhammed Elhadi²⁶ | Ryszard Gawda²⁷ | Mafalda Mourisco²⁸ | Marcus Lance²⁹ | Vojislava Neskovic³⁰ | Matej Podbregar³¹ | Juan V. Llau³² | Manual Quintana-Diaz³³ | Maria Cronhjort³⁴ | Carmen A. Pfortmueller³⁵ | Nihan Yapici³⁶ | Nathan D. Nielsen³⁷ | Akshay Shah³⁸ | Alexander P. J. Vlaar¹ | Marcella C. A. Müller¹ | the InPUT Study Group

Trend: Nessuna riduzione dell'inappropriatezza rispetto al decennio precedente

«Plasma Transfusion in the Intensive Care Unit»
 van Haeren MMT et al., Transfusion 2025;65(1):73

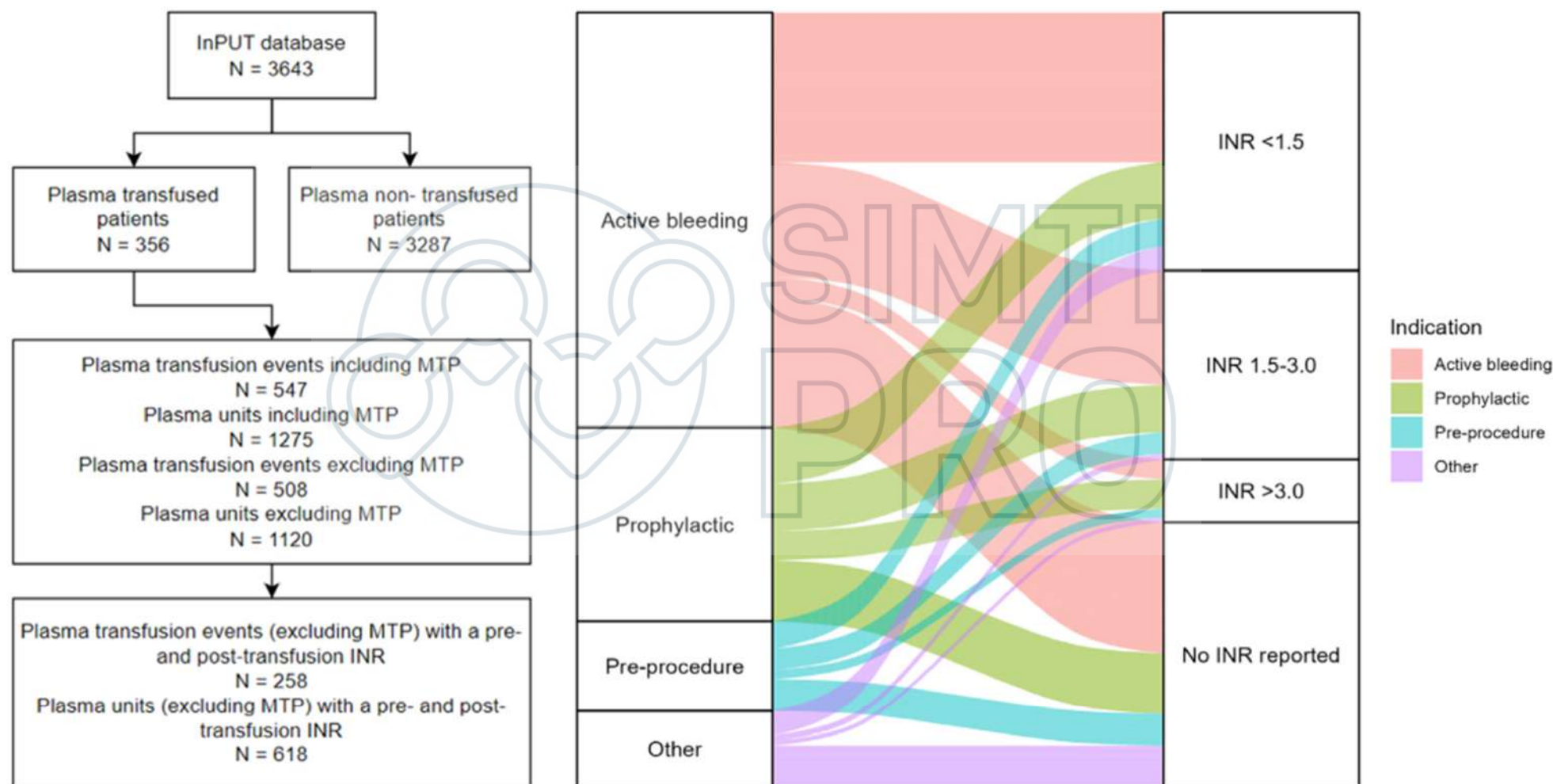


FIGURE 2 Flowchart and alluvial plot of included patients and transfusion events. On the left: a flowchart of included patients, transfusion events and plasma units; on the right: alluvial plot with on the left the transfusion indication of the event and on the right the pre-transfusion event INR. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]

L'utilizzo del plasma in assenza di sanguinamento – Perché no?

- L'effetto delle dosi comunemente utilizzate di FFP nel correggere i test della coagulazione o nel ridurre il rischio di sanguinamento è molto limitato, in particolare quando il rapporto INR è compreso tra 1,5 e 1,9 (*Green L, British Journal of Haematology, 2018*)
- Non esistono evidenze che l'uso profilattico del FFP sia efficace nel prevenire il sanguinamento:
in uno studio di non inferiorità, pazienti con INR tra 1,5 e 3 sono stati randomizzati a ricevere FFP 12 mL/kg oppure nessuna trasfusione di FFP prima di procedure invasive → nessuna differenza nell'incidenza di sanguinamento (*Müller et al., Transfusion, 2015*).
- Inoltre, revisioni sistematiche hanno concluso che i test di coagulazione alterati (PT, aPTT) non predicono il sanguinamento peri-procedurale (*Chee YL, BJH 2008*)

Agenda

- Indicazioni alla trasfusione di plasma nei pazienti critici
- **Gestione del paziente epatopatico**
- Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva e nel setting pre-ospedaliero
- L'esperienza del SIMT dell'ASST Ovest Milanese
- Conclusioni

Gestione del paziente epatopatico

“Rebalanced Hemostasis” (Tripodi & Mannucci, J Hepatol 2007; J Thromb Haemost 2011).

Nei pazienti con malattia epatica i test di coagulazione tradizionali (PT/INR, aPTT) non riflettono il reale equilibrio emostatico.

Trasfusione Indicata solo se:

- Sanguinamento attivo clinicamente significativo con PT/INR o aPTT marcatamente prolungati
- Procedure ad alto rischio emorragico con alterazioni marcate (INR > 2–2.5 o fibrinogeno < 100 mg/dL)
- Coagulopatia acquisita da DIC sovrapposta o consumo massivo

Trasfusione non indicata di routine se:

- INR $\leq 2,0$ e assenza di sanguinamento
- Procedure a basso rischio (paracentesi, toracentesi)
- Correzione profilattica isolata del INR prima di procedure minori
- Assenza di coagulopatia clinicamente significativa



Adattato da UpToDate®, “Hemostatic and coagulation abnormalities in patients with liver disease”, Luglio 2025

Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH

JTH 2021

Lara N. Roberts¹ | Ton Lisman² | Simon Stanworth^{3,4,5} | Virginia Hernandez-Gea⁶ | Maria Magnusson^{7,8} | Armando Tripodi⁹ | Jecko Thachil¹⁰

TABLE 2 Thresholds for coagulation parameters prior to high risk procedures in patients with cirrhosis

	ISTH 2021	AASLD 2021 ³	AGA 2021 ⁴	ACG 2020 ⁴⁶	SIR 2019 ¹¹
PT/INR	Do not evaluate routinely	Do not correct	Do not evaluate routinely	Do not correct	INR>2.5 ^a
Platelet count	Do not correct ^b	Do not correct	Do not evaluate routinely	>50 × 10 ⁹ /L	>30 × 10 ⁹ /L
Fibrinogen	Do not evaluate routinely	Do not correct	Do not evaluate routinely	No specific recommendation	>1 g/L
VHA	Do not use routinely	Do not use routinely	No recommendation	May be useful	No specific recommendation

Note: Table adapted from Northup et al. with permission from Wiley.³

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ACG, American College of Gastroenterology; AGA, American Gastroenterology Association; FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; PCC, prothrombin complex concentrate; PT, prothrombin time; SIR, Society of Interventional Radiology; VHA, viscoelastic hemostatic assay.

^aGive vitamin K if INR>2.5, do not use FFP/PCC.

^bConsider correction prior to planned elective very high risk procedures.

- Le trasfusioni profilattiche di FFP e PLT non sono raccomandate dalle linee guida attuali.
- Non esistono evidenze di un vantaggio terapeutico nei pazienti non sanguinanti.
- La trasfusione può aumentare la pressione portale e il conseguente rischio di sanguinamento

Nella pratica clinica?

Liver, Pancreas and Biliary Tract

Preprocedural prophylaxis with blood products in patients with cirrhosis: Results from a survey of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)

Digestive and Liver Disease 54 (2022) 1520–1526

G. Tosetti^a, E. Farina^a, R. Caccia^a, A. Sorge^a, A. Berzuini^b, L. Valenti^b, D. Prati^b, A. Tripodi^c, P. Lampertico^{a,b,c,d}, M. Primignani^{a,*}

Indagine tra epato-gastroenterologi italiani

- **62 centri coinvolti**

Valutazione del rischio emorragico

- **94%** utilizza il **PT/INR** per stimare il rischio di sanguinamento

Soglie di intervento

- Solo **37%** adotta criteri meno restrittivi per procedure a basso rischio
- Tra chi applica una soglia unica, **68%** richiede **PT/INR < 1,5**

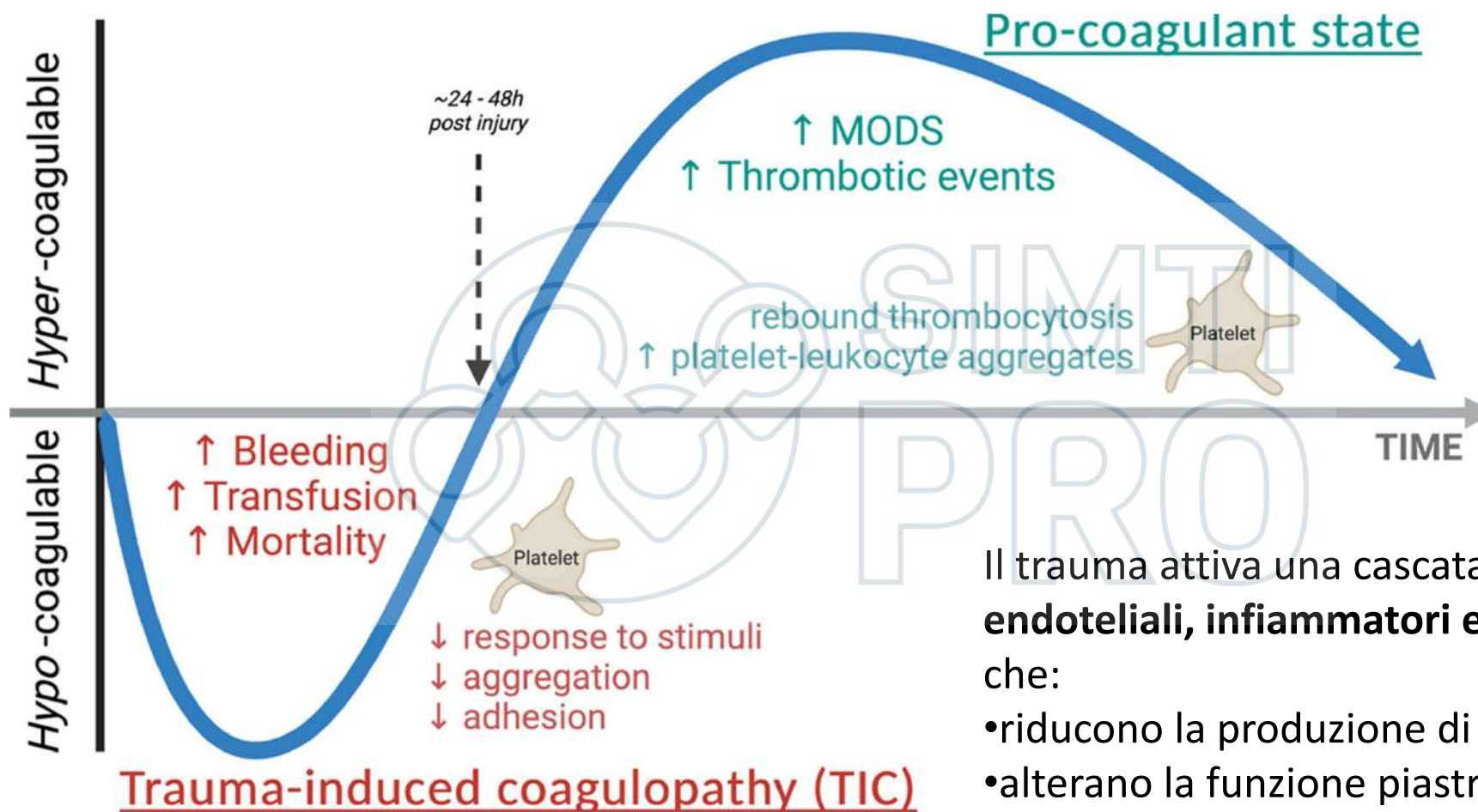
Conclusioni

- Persistono pratiche non allineate alle linee guida, che sconsigliano trasfusioni profilattiche prima di procedure invasive in assenza di indicazioni cliniche specifiche.

Agenda

- Indicazioni alla trasfusione di plasma nei pazienti critici
- Gestione del paziente epatopatico
- Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva e nel setting pre-ospedaliero
- L'esperienza del SIMT dell'ASST Ovest Milanese
- Conclusioni

Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva e nel setting pre-ospedaliero



Il trauma attiva una cascata di **eventi endoteliali, infiammatori e metabolici** che:

- riducono la produzione di trombina,
- alterano la funzione piastrinica,
- e scatenano una fibrinolisi incontrollata.



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

2023

- Trattare precocemente il trauma emorragico come un'emergenza emostatica, non solo emodinamica
- Trasfondere emocomponenti ed emoderivati precocemente, in maniera bilanciata e guidata da test viscoelastici
- Correggere il necessario, non over correggere



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

2023

Strategia trasfusionale precoce

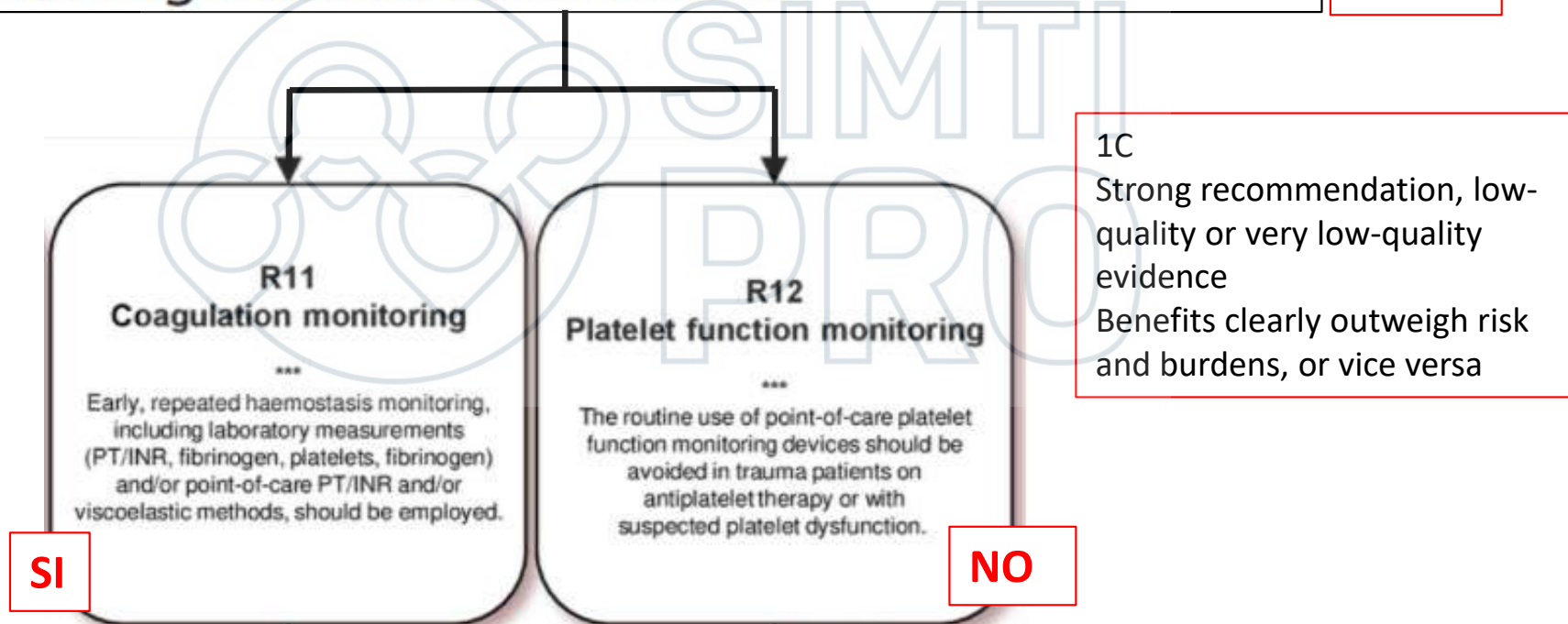
- Schema iniziale **1:1:1 (RBC : Plasma : Piastrine)** se test viscoelastici non disponibili.
- **FFP o concentrati plasmatici** fin dall'inizio del MTP.
- **Fibrinogeno:**
 - Soglia $\geq 1.5 - 2$ g/L (≥ 3 g/L se trauma cranico).
 - Preferire concentrato di fibrinogeno o crioprecipitato.

Farmaci

- **Acido tranexamico (TXA):**
1 g EV entro 3 h dal trauma + 1 g in 8 h → riduce mortalità (CRASH-2).
Evitare somministrazione > 3 h post-trauma (aumenta mortalità).
- **PCC :**
Considerare nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K o DOACs.

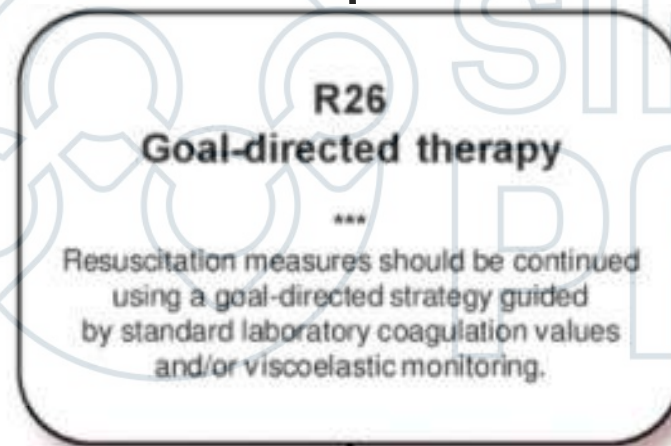


The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

2023



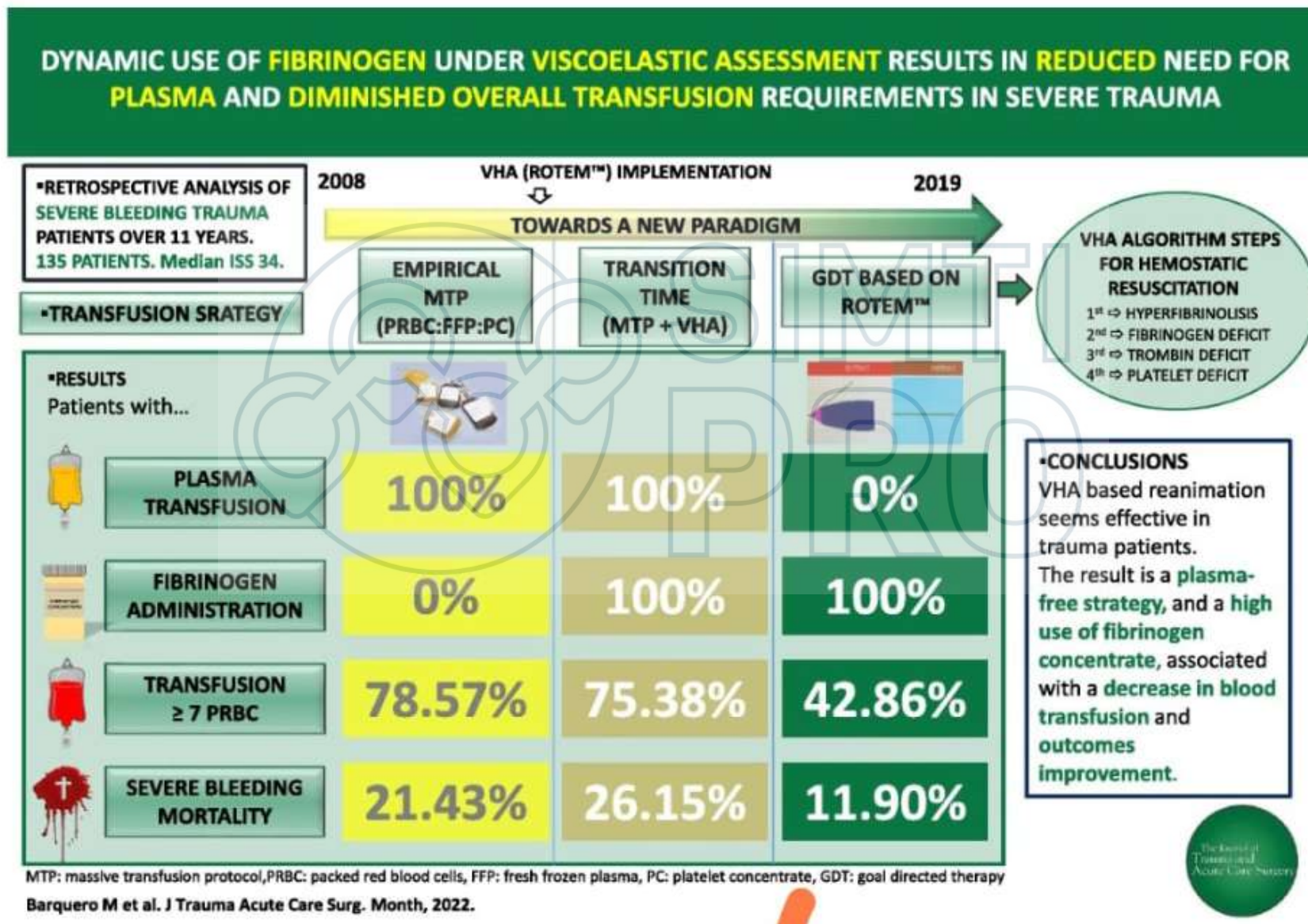
The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

2023

1B
Strong recommendation,
moderate-quality evidence
Benefits clearly outweigh risk
and burdens, or vice versa

Early and goal-directed therapeutic intervention improves coagulation, which can reduce the need for transfusion of pRBC, FFP and platelets, decrease posttraumatic multiorgan failure, length of hospital stay and improve survival

Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva



Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva nel setting pre-ospedaliero

***“PAMPer”* trial (NEJM 2018)**

- Treatment: Pre-hospital plasma after injury (n= 501 pts)
- Setting: Air medical transport to hospital
- Outcome: Lower 30-day mortality and a lower PT ratio time ratio than standard-care resuscitation

***“Combat”* trial (Lancet 2018)**

- Treatment: Prehospital plasma after injury (n=144 pts)
- Setting: Urban trauma centre
- Outcome: No survival benefit vs. standard care

Early administration of plasma might be beneficial only in settings with longer transport times?

Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva nel setting pre-ospedaliero

Prehospital Plasma Transfusion: What Does the Literature Show?

Bryon P. Jackson^a Jason L. Sperry^b Mark H. Yazer^c

^aDepartment of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ^bDepartment of Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ^cDepartment of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Transfusion Medicine and Hemotherapy

Received: June 16, 2021

Accepted: September 8, 2021

Published online: October 14, 2021

- The review included a total of 14 studies, with a heavy reliance on data from two randomized controlled trials (PAMPer and COMBAT). Collectively, the evidence suggests that Prehospital Plasma (PHP) may provide a benefit in terms of mortality, particularly evident in patients with the following characteristics:
 - *Blunt injuries rather than sharp injuries.*
 - *Moderate transfusion requirements instead of massive requirements.*
 - *Traumatic brain injury.*
 - *Longer transport time exceeding 20 minutes.*
 - *Patients demonstrating a specific cytokine expression profile.*
- However, the precise mechanism through which PHP delivers its beneficial effects remains to be clearly understood.



Original Articles

Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review

William P. Sheffield^{a,b,*}, Kanwal Singh^{c,d}, Andrew Beckett^{c,d,e}, Dana V. Devine^f^aMedical Affairs and Innovation, Canadian Blood Services, Hamilton, Ontario, Canada^bDepartment of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada^cTrauma Surgery, Critical Care Medicine and Acute Care Surgery, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada^dFaculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada^eCanadian Forces Health Services, Ottawa, Ontario, Canada^fDepartment of Pathology and Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Il plasma liofilizzato (**FDP**) offre
vantaggi logistici chiari:

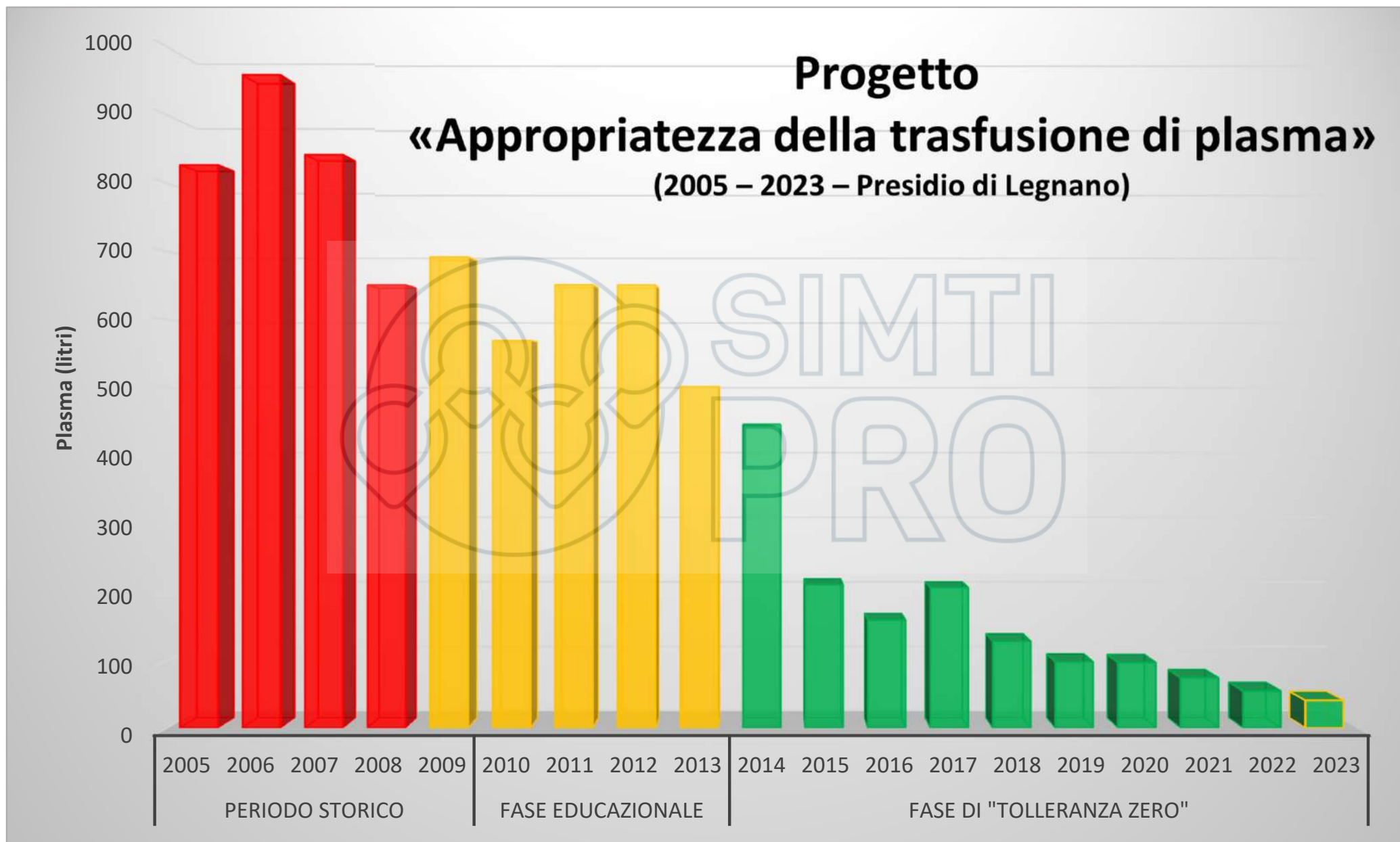
- lunga shelf-life
- stabilità a temperatura ambiente
- rapidissima diluizione
- In scenari con **tempi preospedalieri lunghi** (es. aree remote, trasporto aeromedico)

- RePHILL**: trial multimodale UK (n = 501) che ha confrontato RBC + FDP vs cristalloidi in contesto preospedaliero
- PREHO-PLYO**: trial francese che ha valutato l'effetto del FDP rispetto a soluzione nel ridurre l'INR all'arrivo in ospedale (n = 150)
- Un **trial pilota australiano** (n = 25) in contesto di trasporto aeromedico, che ha valutato la fattibilità dell'uso del FDP con RBCs

Agenda

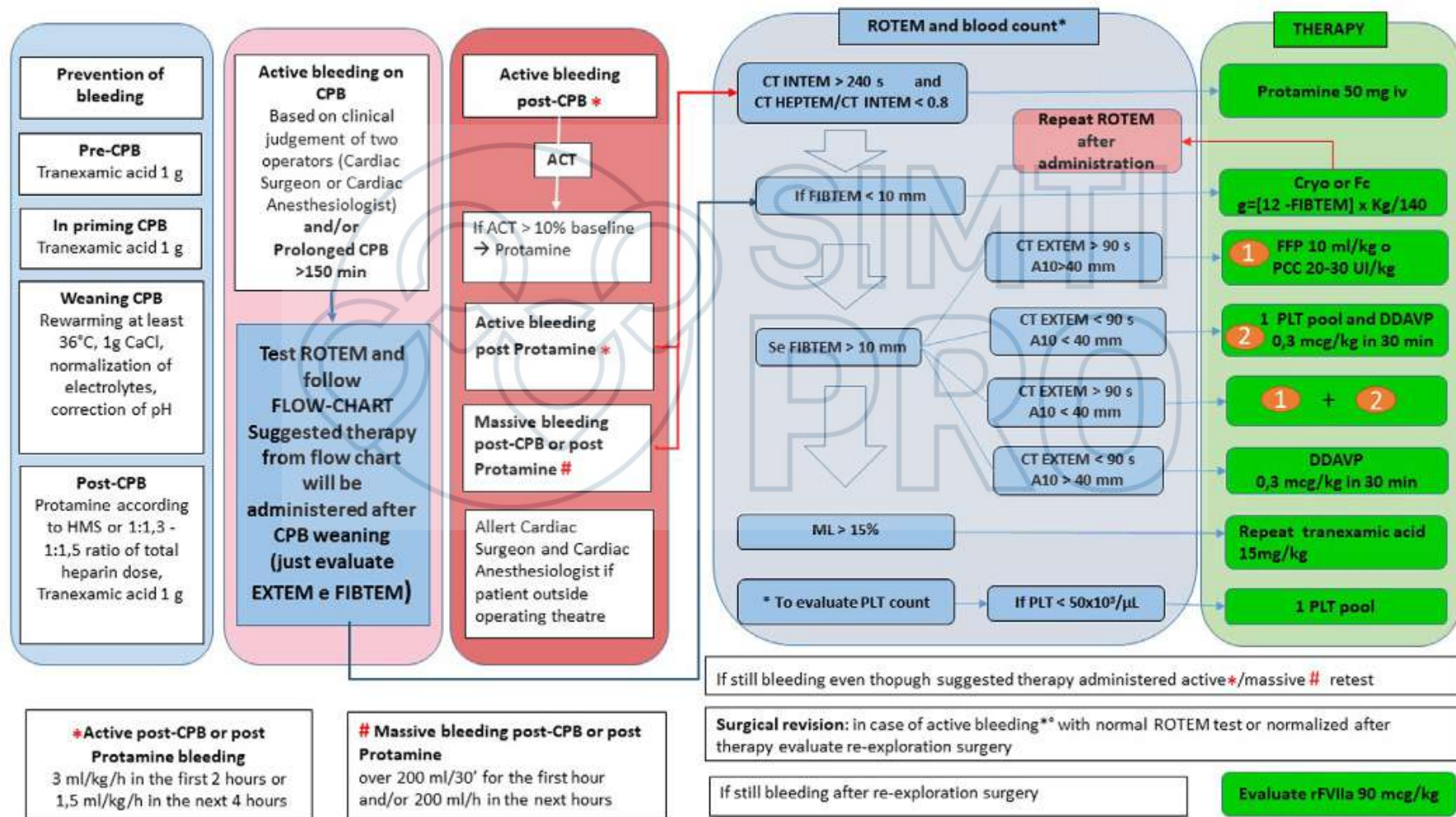
- Indicazioni alla trasfusione di plasma nei pazienti critici
- Gestione del paziente epatopatico
- Indicazioni alla trasfusione di plasma nell'emorragia massiva e nel setting pre-ospedaliero
- L'esperienza del SIMT dell'ASST Ovest Milanese
- Conclusioni

L'esperienza del SIMT dell'ASST Ovest Milanese

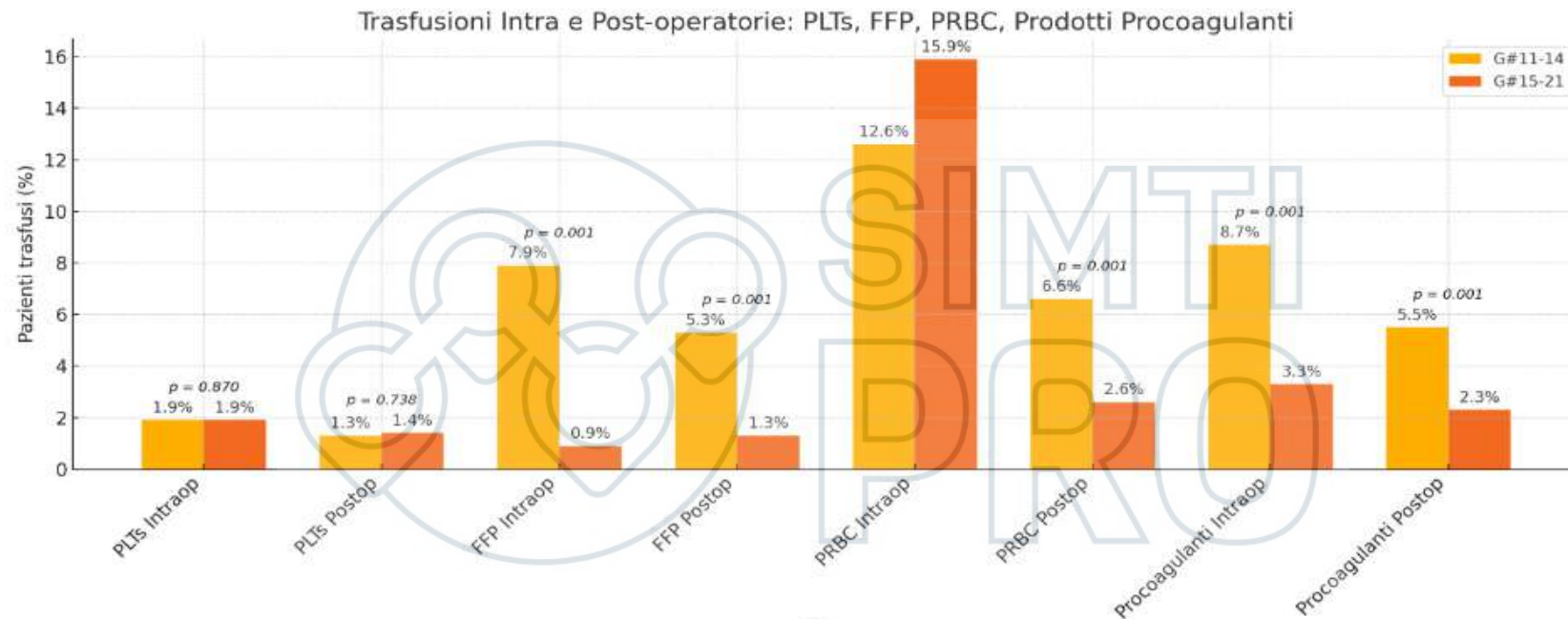


I.Beverina

Impact of introduction of a goal directed transfusion strategy in a patient blood management program: A single cardiac surgery centre experience



Impact of introduction of a goal directed transfusion strategy in a patient blood management program: A single cardiac surgery centre experience



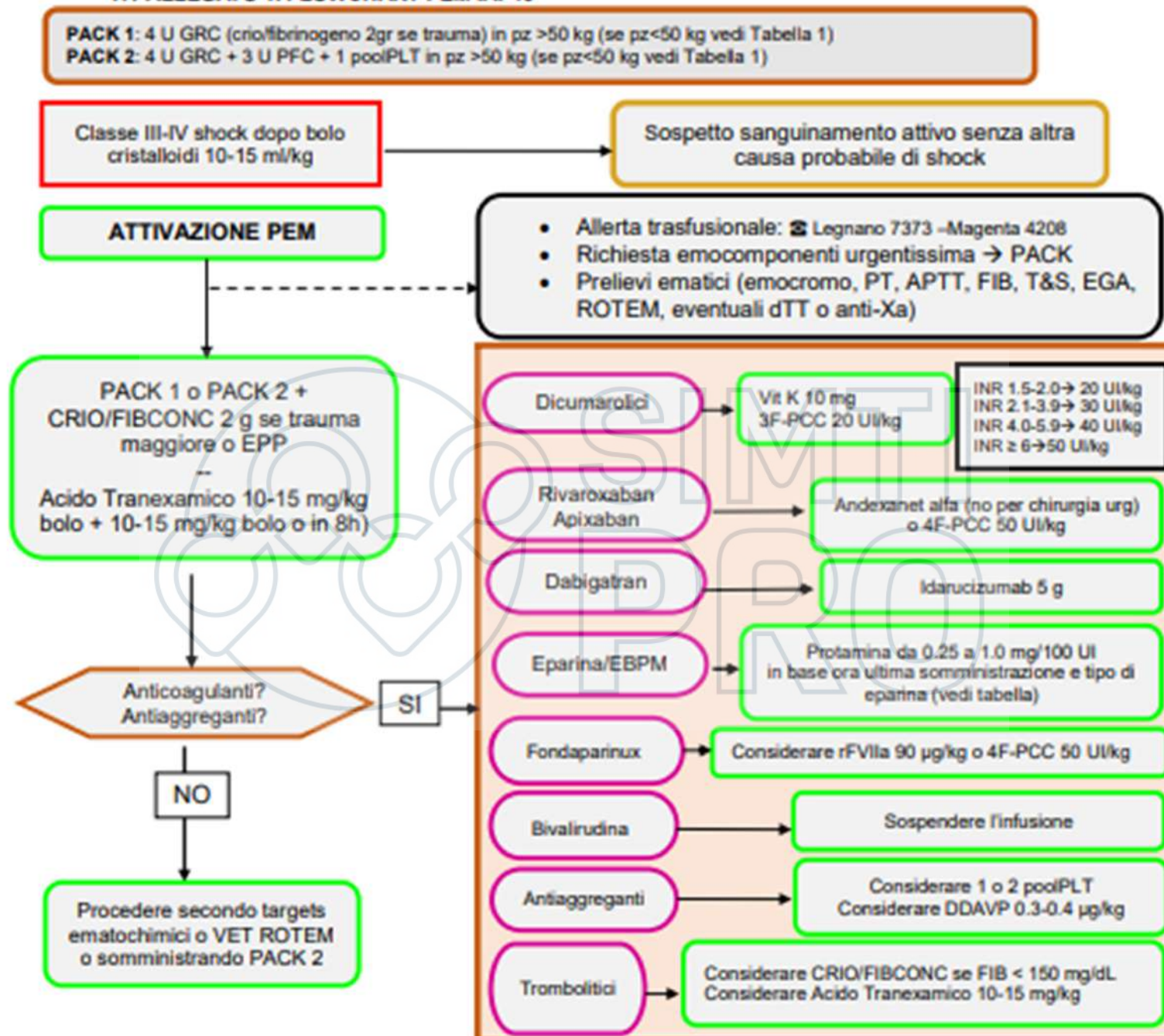
Patient population underwent cardiac surgery from 2011 to 2021 was divided in two groups based on PBM protocol used (G#11–14, years 2011–2014, G#15–21, years 2015–2021): 4890 pts

In our experience, a GDT strategy for the diagnosis and treatment of the coagulopathy in patients undergone cardiac surgery led to a significant reduction in bleeding and transfusion

ASST Ovest Milanese Direzione Sanitaria	ISTRUZIONE OPERATIVA PER LA GESTIONE EMORRAGIA MASSIVA (shock classe III IV)	IAP40 Rev5 Pag. 1 di 15
---	---	--

				Verifica	Approvazione
5	4 novembre 2024	- Inserimento della tabella delle responsabilità - Aggiornamento bibliografia - Revisione composizione pacchetti trasfusionali - Inclusione collegamento con emorragia post partum (PAP95) - Aggiornamento Antidoti e localizzazione farmaci emoderivati - Revisione Tabella obiettivi/terapia	Dr.ssa Maura Albicini Sig.ra MGabriella Bianchi Sig.ra Raffaella Esposito Sig.ra Marilena Ghirardini Sig.ra Silvia Goegan Sig.ra Chiara Leoni Sig. Matteo Di Lieto Dr. Matteo Lucchelli Dr.ssa Chiara Malandra Sig.ra Rossella Miramonti Dr.ssa Chiara Novelli Dr.ssa Silvia Paganini Dr. Luca Renoldi Dr.ssa Elena Riccardi Referente del documento Dr.ssa Chiara Novelli	Direttore Dip E/U Dr. Carlo Capra Direttore SC Immunoematologia e Centro Trasfusionale Dr.ssa Irene Cuppari Direttore SC Rianimazione Anestesia Legnano Dr. Giovanni Mistraretti Responsabile DEA Legnano Dr.ssa Monica Ranzini Direttore DEA Magenta Dr. Massimo Dello Russo Dirigente DAPSS- polo ospedaliero Dr. Marco Alfonso La Monica	COBUS

17. ALLEGATO 1. FLOWCHART PEM IAP40



Conclusioni – Uso di plasma oggi (1)

Negli ultimi 10 anni, l'impiego del plasma in Europa è calato in modo significativo grazie alle linee guida evidence-based e alla crescente attenzione all'appropriatezza trasfusionale

Nell'emorragia massiva, l'evidenza supporta un approccio precoce e bilanciato (1:1:1 RBC:FFP:PLT) integrato nei protocolli MTP, ma con transizione tempestiva verso una gestione guidata dai test emostatici (ROTEM/TEG).

Nei pazienti epatopatici, la “emostasi riequilibrata” implica che l'INR non predice il rischio di sanguinamento: il plasma è indicato solo per sanguinamento attivo o procedure ad alto rischio con INR > 2.

Conclusioni – Uso di plasma oggi (2)

Prospettiva futura:

- Ottimizzare la disponibilità di plasma per il frazionamento industriale.
- Integrare concentrati specifici e strategie PBM.
- Promuovere protocolli standardizzati di emorragia massiva e audit sull'appropriatezza.