



46° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

Terapia trasfusionale neonatale

Franco Bambi

Gruppo di Lavoro - Progetto LG Trasfusionali in Epoca Neonatale

SIN - SIMTI

SESSIONE: LE NUOVE RACCOMANDAZIONI SIMTI

Dichiarazione di Conflitto di Interessi

Il sottoscritto, in qualità di Relatore, dichiara che:

nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON** è in alcun modo portatore 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 sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

GRUPPO DI LAVORO ESTESO

Gruppo di Lavoro (Panel di esperti)

- ✓ Franco Bambi
- ✓ Stefano Ghirardello
- ✓ Marco Lorenzi
- ✓ Mariella Magarotto
- ✓ Mario Motta
- ✓ Maria Pierro
- ✓ Maurizio Radiconi
- ✓ Luciana Teofili
- ✓ Gino Tripodi
- ✓ Stefania Villa

Gruppo di Lavoro Metodologico (GdLM)

- ✓ Valeria Cortesi
- ✓ Fiammetta Falco
- ✓ Ursula La Rocca
- ✓ Nadia Lopez
- ✓ Claudio Pellegrino
- ✓ Maria Beatrice Rondinelli
- ✓ Annamaria Sborbone

Perché aggiornare le raccomandazioni trasfusionali neonatali?

- **Le raccomandazioni SIN-SIMTI** risalgono al 2014 e si basavano prevalentemente sul consenso di esperti, una modalità non più accettabile nell'era delle linee guida evidence-based.
- **L'evidenza scientifica è profondamente cambiata:** i trial **PlaNeT-2** (*soglie piastriniche*), **ETTNO** e **Top-N** (*soglie eritrocitarie*) hanno dimostrato che soglie trasfusionali più restrittive danno risultati clinici equivalenti a regimi liberali i quali possono associarsi a maggiore mortalità e a complicanze gravi come la NEC (enterocolite necrotizzante).
- **Il quadro normativo italiano è mutato:** la *Legge Gelli-Bianco* (L. 24/2017) stabilisce che solo le linee guida inserite nel *Sistema Nazionale Linee Guida* (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità hanno valore di riferimento clinico e legale per i professionisti sanitari.

Obiettivo del progetto: produrre linee guida nazionali sulla trasfusione neonatale conformi al Manuale metodologico ISS (v.1.3.3, 2023), nell'ottica del Patient Blood Management e dell'uso appropriato della risorsa sangue.

Dal consenso informale al rigore metodologico: cosa cambia

Raccomandazioni SIN-SIMTI 2014

- *Documento societario*: prodotto da SIN e SIMTI, senza iter di approvazione SNLG
- *Metodo*: consenso informale tra esperti; qualità delle prove non valutata in modo sistematico e outcome-specifico
- *Assenza del framework «Evidence-to-Decision»*: le decisioni non integravano sistematicamente valori dei pazienti, costi, equità e fattibilità locale
- *Gestione dei conflitti di interesse* non strutturata secondo gli standard ISS
- *Nessun valore legale* nazionale ai sensi della L. 24/2017

Nuovo progetto LG 2024-2025

- *Documento nazionale SNLG-ISS*: iter formale di approvazione con valore clinico e legale
- *Metodo GRADE obbligatorio*: valutazione outcome-specifica della qualità delle prove (Manuale ISS v.1.3.3, 2023)
- *Framework «Evidence-to-Decision» (EtD)*:
- *Disclosure e gestione dei conflitti di interesse* secondo gli *standard ISS*: dichiarazioni individuali verificabili
- **Valutazione finale esterna**
- **Piena conformità alla Legge Gelli-Bianco: responsabilità professionale protetta dall'aderenza alle LG SNLG**

SEZIONE 1

Metodologia

GRADE-ADOLOPMENT | Evidence-to-Decision | Panel multidisciplinare

I quattro livelli di certezza delle prove GRADE

- ✓ **Alta (High):** è molto improbabile che ulteriore ricerca modifichi la stima dell'effetto.
- ✓ **Moderata (Moderate):** ulteriore ricerca può modificare la stima; una certa fiducia è giustificata.
- ✓ **Bassa (Low):** ulteriore ricerca molto probabilmente cambierà la stima; scarsa fiducia.
- ✓ **Molto bassa (Very Low):** qualsiasi stima è molto incerta. Corrisponde spesso a prove basate solo su serie di casi o opinioni di esperti.

I Cinque Domini di Riduzione (Downgrade) della Certezza

- ✓ **Rischio di Bias (Limitazioni nel disegno/conduzione):** Riguarda la qualità metodologica degli studi inclusi. La certezza diminuisce se gli studi presentano limitazioni significative, come la mancanza di «blindness» (mascheramento), o perdite importanti di pazienti al follow-up.
- ✓ **Incoerenza (Inconsistency):** Si verifica quando i risultati tra i diversi studi sono molto differenti tra loro (eterogeneità). Se negli studi è presente non coerenza, la fiducia nella stima dell'effetto diminuisce.
- ✓ **Evidenza Indiretta (Indirectness):** Si abbassa la qualità se le evidenze non rispondono direttamente al quesito PICO (Pazienti, Interventi, Comparatori, Outcome). Esempi includono l'uso di popolazioni diverse, interventi differenti o outcome surrogati invece di quelli clinici finali. Molto rilevante in ambito neonatologico.
- ✓ **Imprecisione (Imprecision):** Si verifica quando i dati sono insufficienti o gli intervalli di confidenza sono troppo ampi, rendendo la stima dell'effetto poco precisa (es. studi con pochi eventi o campioni piccoli).
- ✓ **Bias di pubblicazione (Publication Bias):** Si riduce la certezza quando si sospetta che studi con risultati negativi o non significativi non siano stati pubblicati, sovrastimando l'effetto dell'intervento.

Il metodo GRADE-ADOLOPMENT: perché questo approccio?

Il metodo **GRADE-ADOLOPMENT** (ADOpt, aLign, develOP) è stato scelto perché combina in modo sinergico tre strategie complementari, consentendo di produrre linee guida rigorose in tempi ragionevoli, *avvalendosi di una LG «sorgente»*:

- **Adozione diretta:** quando un *quesito clinico corrisponde esattamente a quello della LG sorgente (in questo caso la NNF India 2020)* e il contesto clinico-organizzativo è sovrapponibile, la raccomandazione è recepita senza modifiche. Questo evita di duplicare revisioni sistematiche già condotte da altri.
- **Adattamento:** quando la *raccomandazione sorgente deve essere contestualizzata* nel Sistema Sanitario Nazionale italiano (*differenze in disponibilità di risorse, costi, equità geografica, fattibilità operativa nelle TIN italiane*). Il Panel discute esplicitamente le motivazioni dell'adattamento.
- **Sviluppo ex novo:** per i quesiti clinici *senza corrispondenza nella LG sorgente*, il Panel conduce una revisione sistematica completa. È il percorso più oneroso, ma necessario per colmare le lacune.

Vantaggio chiave: ADOLOPMENT riduce sensibilmente i tempi per l'insieme delle raccomandazioni, senza rinunciare al rigore metodologico GRADE, mediante un processo strutturato e verificabile.

La LG sorgente: National Neonatology Forum of India (NNF India 2020)

Perché le linee guida del «National Neonatology Forum of India» (NNF, 2020) sono state scelte come documento di riferimento?

- **Alta qualità metodologica:** le LG NNF India sono prodotte con metodo GRADE, e hanno ottenuto una valutazione AGREE favorevole da revisori indipendenti.
- **Ampiezza tematica:** coprono l'intero spettro degli emocomponenti in neonatologia (*GR, piastrine, plasma, aspetti di sicurezza*) con un numero elevato di quesiti PICO già strutturati.
- **Logica del matching:** il Panel italiano ha verificato la corrispondenza (matching) tra ciascun quesito clinico identificato e le raccomandazioni del documento indiano. Dove c'è matching, la scoping review si limita alla letteratura pubblicata dopo gennaio 2020, riducendo il carico di lavoro.

Risultato: si parte da una base robusta, validata e aggiornata, concentrando le risorse sui quesiti più controversi o non coperti dalla LG sorgente.

Il framework **Evidence-to-Decision (EtD)**: oltre il semplice 'funziona?'

L'EtD struttura la transizione dalle prove alle raccomandazioni attraverso 12 criteri, rendendo ogni giudizio del Panel esplicito, tracciabile e riproducibile.

1

Priorità del problema

2

Effetti benefici

3

Effetti indesiderati

4

Certeza delle prove

5

Valori dei pazienti

6

Equilibrio
benefici/rischi

7

Risorse necessarie

8

Costo-efficacia

9

Equità nella salute

10

Accettabilità

11

Fattibilità

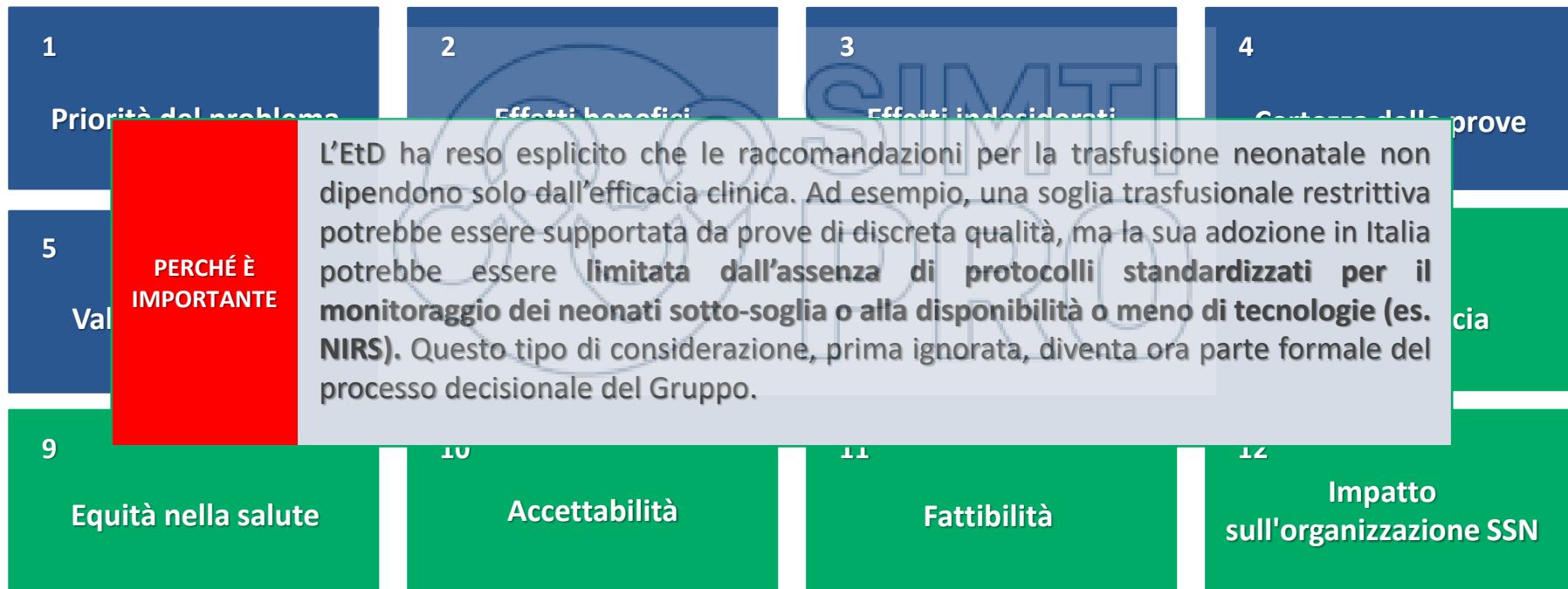
12

Impatto
sull'organizzazione SSN

Criteri 1-6: efficacia e sicurezza dell'intervento | Criteri 7-12: implementabilità nel contesto sanitario italiano

Il framework Evidence-to-Decision (EtD): oltre il semplice 'funziona?'

L'EtD struttura la transizione dalle prove alle raccomandazioni attraverso 12 criteri, rendendo ogni giudizio del Panel esplicito, tracciabile e riproducibile.



Criteri 1-6: efficacia e sicurezza dell'intervento | Criteri 7-12: implementabilità nel contesto sanitario italiano

Il Gruppo multidisciplinare: composizione e struttura operativa

Il Panel è organizzato in quattro sottogruppi tematici, ciascuno composto almeno da coppie di esperti - un neonatologo e un trasfusionista - garantendo la duplice competenza clinica e immunoematologica su ogni quesito.

- **Gruppo 1** - *Aspetti generali e sicurezza: conservazione GR, irradiazione, CMV, exsanguinotrasfusione, accessi vascolari*
- **Gruppo 2** - *Concentrati eritrocitari: soglie trasfusionali, chirurgia, cardiopatie, NEC*
- **Gruppo 3** - *Concentrati piastrinici: soglie profilattiche, condizioni speciali, FNAIT*
- **Gruppo 4** - *Plasma e test dell'emostasi: PFC, test viscoelastici, dose ottimale*

Ogni coppia di clinici collabora con il Gruppo di Lavoro Metodologico (GdLM) - esperti CNS e metodologi GRADE dedicati - che fornisce il supporto tecnico per la produzione degli **Evidence Profile** e la conduzione dei giudizi **EtD**.

Perché si è reso necessario allargare il gruppo

La prima fase del progetto, affidata a un nucleo di esperti clinici, ha incontrato ostacoli concreti che hanno rallentato il lavoro e reso evidente la necessità di competenze metodologiche dedicate:

- **Complessità metodologica sottostimata:** *l'applicazione simultanea di **GRADE**, **ADOLOPMENT** ed **EtD** richiede competenze operative specialistiche che vanno ben oltre le conoscenze cliniche.* Ogni fase presuppone la precedente e le fasi sono strettamente interdipendenti: un errore di impostazione nella definizione del quesito PICO si propaga a valle attraverso la ricerca bibliografica, la sintesi delle prove e i giudizi EtD.
- **Produzione degli Evidence Profile:** si tratta di documenti tecnici che sintetizzano la qualità delle prove per ogni singolo esito (outcome) di ogni quesito. La loro costruzione richiede competenze in revisione sistematica, meta-analisi e software specializzati (es. GRADEpro GDT) che i clinici non possiedono abitualmente.
- **Scoping review di ampiezza imprevista:** la mole di letteratura da esaminare, anche solo nelle fasi iniziali di scoping, si è rivelata molto superiore alle stime iniziali.
- **Necessità di nuove meta-analisi:** per alcuni quesiti prioritari le prove disponibili non erano sufficientemente sintetizzate, rendendo necessaria la conduzione di meta-analisi originali - un'attività che richiede metodologi dedicati.

Perché si è reso necessario allargare il gruppo

La prima fase del progetto, affidata a un nucleo di esperti clinici, ha incontrato ostacoli concreti che hanno rallentato il lavoro e reso evidente la necessità di competenze metodologiche dedicate:

- **Complessità metodologica sottostimata:** *l'applicazione simultanea di **GRADE**, **ADOLOPMENT** ed **EtD** richiede competenze operative specialistiche che vanno ben oltre le conoscenze cliniche.* Ogni fase presuppone la precedente e le fasi sono strettamente interdipendenti: un errore di impostazione nella definizione del quesito PICO si propaga a valle attraverso la ricerca bibliografica, la sintesi delle prove e i
- **MESSAGGIO CHIAVE**
Il GdLM non sostituisce il Panel clinico: lo supporta. I clinici rimangono i responsabili della rilevanza clinica dei quesiti, della valutazione degli outcome e dei giudizi EtD. Il GdLM fornisce gli strumenti tecnici che rendono questi giudizi rigorosi e verificabili.
sistematica, meta-analisi e software specializzati (es. GRADEpro GDI) che i clinici non possiedono abitualmente.
- **Scoping review di ampiezza imprevista:** la mole di letteratura da esaminare, anche solo nelle fasi iniziali di scoping, si è rivelata molto superiore alle stime iniziali.
- **Necessità di nuove meta-analisi:** per alcuni quesiti prioritari le prove disponibili non erano sufficientemente sintetizzate, rendendo necessaria la conduzione di meta-analisi originali - un'attività che richiede metodologi dedicati.

I quesiti PICO: struttura, matching e prioritizzazione

Ogni quesito clinico è formulato secondo il **modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Esito)**, che garantisce precisione e riproducibilità nella ricerca bibliografica.

- **Popolazione:** neonati (0-28 giorni) e prematuri (< 37 settimane) ricoverati. Sottogruppi con attenzione speciale: *Very Low Birth Weight (VLBW < 1.500 g)*, *Extremely Low Birth Weight (ELBW < 1.000 g)*, soggetti chirurgici, neonati con cardiopatie congenite.
- **Processo di matching con NNF India 2020:** il Panel ha verificato se ogni quesito trova corrispondenza nella LG sorgente, determinando se procedere con adozione, adattamento o sviluppo ex novo.
- **Prioritizzazione digitale:** i quesiti sono stati votati tramite Google Moduli da tutti i membri del Panel su scala a punti, garantendo trasparenza e tracciabilità del processo decisionale.
- **Classificazione degli outcome:** per ogni quesito PICO, gli esiti vengono votati e classificati in *Critici (7-9 punti)*, *Importanti (4-6)*, *Non importanti (1-3)*. Per garantire la fattibilità dell'analisi, vengono inclusi al massimo 6-7 outcome per quesito.

Quando le prove sono insufficienti: i **metodi di consenso formale**

Il metodo GRADE prevede esplicitamente che, *in assenza di prove di efficacia adeguate per specifici quesiti*, il Gruppo ricorra a **metodi di consenso formale strutturato**, che consentono di formulare raccomandazioni trasparenti e riproducibili anche in condizioni di incertezza scientifica.

- **Metodo Delphi**: processo iterativo in cui i membri del Panel esprimono individualmente le proprie opinioni in più round successivi, con feedback anonimo dopo ogni round. Il processo converge verso un consenso documentato, riducendo il peso delle opinioni dominanti e il «groupthink».
- **Nominal Group Technique (NGT)**: discussione strutturata in presenza, con generazione silenziosa di idee, presentazione sequenziale, discussione e votazione individuale. Garantisce la partecipazione paritaria di tutti i membri indipendentemente dal ruolo o dall'influenza accademica.
- **Differenza dal consenso informale del 2014**: in entrambi i metodi, il processo è pre-registrato, i criteri di consenso sono definiti a priori, e i risultati sono documentati e verificabili - requisiti obbligatori per il SNLG-ISS.

L'adozione di questi metodi, se necessaria, non indebolisce le raccomandazioni: al contrario, rende esplicita la base su cui sono fondate, informando i clinici sul grado di incertezza residua.

SEZIONE 2

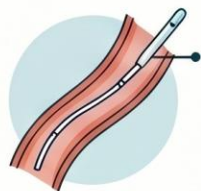
I quesiti clinici

Dalle 4 aree tematiche alle raccomandazioni

Linee Guida per la Trasfusione Neonatale: Accessi e Preparazione

Accessi Vascolari
per Emocomponenti

**PICC ed ECC come
alternative sicure**

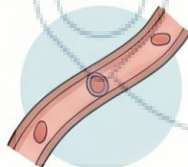


24-27 Gauge

L'uso di cateteri centrali ad inserimento periferico (24-27 Gauge) è un'alternativa valida all'accesso periferico.

Monitoraggio Critico

Vigilare su emolisi e ostruzioni del catetere dovute al lume stretto (24-27G).



Priorità Intermedia

Il panel valuta la priorità di questo quesito clinico come intermedia per la popolazione neonatale.



Emolisi



Sepsi



Ostruzione
catetere



Trombosi

**Esiti Critici
Valutati**

- Mortalità
- Iperpotassiemia
- Resa trasfusionale (Hb)

Irradiazione dei Concentrati Eritrocitari (CE)



**Tempi di conservazione
< 14 giorni**



L'irradiazione di sangue "fresco" è preferibile per ridurre rischi sistemici.



FRESH



**Gestione
dell'Iperpotassiemia**

Il potassio aumenta con la conservazione e l'irradiazione; tempi brevi riducono rischi di aritmie.



Prevenzione TA-GVHD

L'irradiazione resta fondamentale per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione.

Le 4 aree tematiche dei quesiti PICO

G1

Aspetti generali e sicurezza

Conservazione GR < 7gg
Irradiazione (indicazioni e timing)
CMV neg vs leucodeplezione
Accesso PICC / exsanguinotrasfusione

G2

Concentrati Eritrocitari

Soglie restrittive vs liberali
VLBW
Chirurgia maggiore
Cardiopatie congenite / DAP
NEC / alimentazione enterale

G3

Concentrati Piastrinici

Soglie profilassi
25k vs 50k/ μ l
Sepsi, CID, ipotermia terapeutica
FNAIT

G4

Plasma e Test Emostasi

PFC profilassi e sanguinamento
Test viscoelastici vs standard
Dose ottimale PFC
Contesto perioperatorio

Gruppo 1 - Aspetti generali e sicurezza: i quesiti prioritari

1. **Età ottimale dei concentrati eritrocitari (PICO 1.1):** i GR conservati a lungo accumulano modificazioni biochimiche (lesione da conservazione) che possono influenzare la resa trasfusionale e gli esiti clinici. Il Panel valuta se i prodotti < 7 giorni riducano eventi avversi nei pretermine rispetto ai prodotti standard.
2. **Irradiazione degli emocomponenti (PICO 1.2):** l'irradiazione previene la TA-GvHD (Graft-versus-Host Disease associata a trasfusione), quasi sempre fatale nei neonati VLBW. Il Panel valuta le indicazioni specifiche, la tempistica ottimale e il trade-off con il rischio di iperpotassiemia.
3. *Donatori CMV sieronegativi vs sola leucodeplezione (PICO 1.3): nei neonati pretermine il rischio di infezione da CMV trasfusionale è clinicamente rilevante. La leucodeplezione è considerata equivalente ai prodotti CMV-negativi in molti contesti, ma la questione non è definitivamente risolta nella popolazione neonatale.*
4. **Accesso venoso (PICC/ECC) e sicurezza della trasfusione (PICO 1.5):** nei neonati ELBW la trasfusione attraverso cateteri a lume molto stretto (24-28 Gauge) solleva preoccupazioni per emolisi meccanica e ostruzione del catetere. Questi quesiti hanno un forte impatto sulla pratica quotidiana nelle TIN.

Irradiazione: indicazioni differenziali e rischio iperpotassiemia

Indicazioni all'irradiazione

- **VLBW (< 1.500 g) e ELBW (<1.000 g):** sempre indicata - immaturità immunitaria severa -> rischio TA-GvHD quasi sempre fatale
- **Dopo trasfusione intrauterina (TIU):** tutte le trasfusioni successive devono essere con emocomponenti irradiati, indipendentemente dal peso o età gestazionale
- **Neonato a termine:** solo se immunodeficienza congenita/acquisita, ricevente di cellule staminali ematopoietiche, donatore parente o HLA-affine

Rischio iperpotassiemia

- **Meccanismo:** l'irradiazione danneggia la membrana eritrocitaria, accelerando la fuoriuscita di K^+ nella sacca. L'effetto si amplifica con l'età della sacca e la velocità di infusione.
- **Conseguenze cliniche:** iperpotassiemia sierica, aritmie potenzialmente fatali, disordini metabolici.
- **Strategie di mitigazione:** infusione lenta (≥ 4 ore); preferire sacche di età < 14 giorni (PICO 1.2.3 in valutazione).

Quesito aperto: il Panel sta valutando se il limite ottimale di età della sacca irradiata debba essere < 14 giorni vs. < 7 giorni per i neonati più vulnerabili.

Gruppo 2 - Concentrati eritrocitari: soglie e contesti clinici

La definizione delle soglie trasfusionali è il cuore del gruppo 2. I trial **ETTNO** e **Top-N** hanno dimostrato che strategie restrittive (soglie più basse di emoglobina) non sono inferiori a quelle liberali per gli esiti primari nei neonati VLBW stabili e possono ridurre il numero di trasfusioni ed esposizioni a donatori.

1. **Soglie restrittive vs. liberali nei VLBW:** il Panel valuta separatamente i neonati stabili e quelli critici, in quanto le esigenze di ossigenazione tissutale differiscono significativamente.
2. **Contesto chirurgico (PICO 2.3):** per i neonati VLBW candidati a chirurgia maggiore la soglia restrittiva proposta è fissata al 10 percentile di Hb per l'età, un criterio che tiene conto della variabilità fisiologica neonatale.
3. **Cardiopatie congenite e dotto arterioso pervio (PICO 2.4-2.5):** in questi pazienti le soglie devono essere individualizzate per il loro specifico profilo emodinamico; le evidenze sono ancora limitate e il Panel potrebbe ricorrere al metodo Delphi.
4. **NEC e alimentazione enterale peritrasfusionale (PICO 2.6):** il quesito valuta se la sospensione dell'alimentazione enterale durante la trasfusione riduca il rischio di NEC. È una pratica molto diffusa ma non adeguatamente supportata da prove.

Gruppo 3 - Concentrati piastrinici: la lezione di PlaNeT-2

Lo studio **PlaNeT-2** (2019, NEJM) ha rappresentato un cambio di paradigma: la trasfusione profilattica con soglia di 50.000/ μ l era associata a maggiore mortalità e sanguinamento grave rispetto alla soglia di 25.000/ μ l nei pretermine, invertendo la pratica clinica prevalente.

1. **Soglia profilattica nei pretermine (PICO 3.1-3.2):** il confronto 25.000 vs. 50.000/ μ l rappresenta il quesito centrale. L'evidenza di PlaNeT-2 orienta verso l'approccio restrittivo, ma il Panel valuta se la soglia ottimale cambi in contesti specifici.
2. **Condizioni speciali (PICO 3.3-3.5):** la soglia profilattica può richiedere aggiustamenti in presenza di *sepsi attiva, CID, o encefalopatia ipossico-ischemica in ipotermia terapeutica* (dove la funzione piastrinica può essere alterata dal raffreddamento).
3. **Neonato a termine (PICO 3.6):** le soglie per il neonato a termine differiscono da quelle del pretermine per il diverso profilo di rischio emorragico e la diversa maturità della coagulazione.
4. **FNAIT - Trombocitopenia alloimmune fetale e neonatale (PICO 3.7):** condizione causata da anticorpi materni anti-HPA fetali, con rischio di emorragia intracranica. La gestione antenatale prevede trasfusioni con piastrine HPA-compatibili e/o IVIG; il Panel valuta le soglie di intervento neonatale.

Gruppo 4 - Plasma fresco congelato e test dell'emostasi

Il **plasma fresco congelato (PFC)** è l'emocomponente con le indicazioni meno standardizzate in neonatologia. La pratica trasfusionale del PFC varia enormemente tra le TIN italiane, rendendo questo gruppo particolarmente rilevante per la standardizzazione.

1. **Trasfusione profilattica di PFC (PICO 4.1):** i dati disponibili non supportano un beneficio consistente della profilassi con PFC in neonati con coagulopatia sub-clinica, a fronte di rischi trasfusionali documentati (TRALI, TACO, alloimmunizzazione). Il Panel valuta se le prove siano sufficienti a formulare una raccomandazione contro la profilassi.
2. **PFC in presenza di sanguinamento attivo (PICO 4.2-4.3):** le indicazioni in contesto di sanguinamento acuto e perioperatorio sono meglio supportate, ma la dose ottimale rimane controversa. Il Panel valuta anche il timing della somministrazione.
3. **Test viscoelastici (TEG/ROTEM) vs. test standard (PICO 4.4):** i test viscoelastici offrono informazioni in tempo reale sull'intera cascata coagulativa e possono guidare una trasfusione più mirata. Nella popolazione neonatale i dati normativi sono però ancora limitati, rendendo l'interpretazione più complessa rispetto all'adulto.
4. **Dose ottimale di PFC (PICO 4.5):** le dosi tradizionali (10-15 ml/kg) sono basate su studi non controllati. Il Panel valuta se dosi più elevate (15-20 ml/kg) siano più efficaci nel correggere le alterazioni coagulative.

CMV e Sicurezza del Plasma Fresco congelato in ambito neonatale

Il paradosso dello screening sierologico e le implicazioni per il PICO 1.3

CMV ed emocomponenti: due meccanismi di trasmissione distinti

CMV CELL-ASSOCIATED

Virus integrato nei leucociti di donatori sieropositivi in fase di latenza.

- **Presenza:** nei globuli rossi, piastrine e plasma non leucodepleti di donatori con sieropositività pregressa.
- **Rimosso da:** leucodeplezione prestorage (filtrazione efficace > 3 log).
- **Non intercettato da:** nessuna misura aggiuntiva necessaria se leucodeplezione eseguita.

VS

CMV CELL-FREE

DNA virale libero nel plasma, presente durante la viremia acuta (window period) e riattivazioni subcliniche.

- **Presenza:** nel plasma di donatori in infezione primaria recente, PRIMA della sieroconversione.
- **NON rimosso da:** leucodeplezione (il filtro agisce sui leucociti, non sul plasma).
- **NON intercettato da: screening sierologico (il donatore è ancora sieronegativo).**

Il «window period» CMV: quando il donatore è sieronegativo ma viremico



«WINDOW PERIOD» (settimane 2-8): donatore SIERONEGATIVO con viremia cell-free attiva nel plasma

- **Cosa accade nel plasma:** il DNA virale libero circola a concentrazioni elevate prima ancora che il sistema immunitario produca anticorpi rilevabili.
- **Perché è pericoloso per il neonato:** il sistema immunitario del pretermine non controlla la replicazione virale; l'infezione da CMV trasmessa per via trasfusionale può causare polmonite, epatite, trombocitopenia e danno neurologico.
- **Implicazione chiave: qualsiasi strategia che si basi solo sullo screening sierologico non intercetta questi donatori.** La loro individuazione richiederebbe NAT (ricerca NAT del genoma virale), non disponibile in routine.

Il paradosso della strategia “CMV seronegative-only” in neonatologia

La selezione di donatori CMV-seronegativi è tradizionalmente considerata lo standard per i riceventi neonatali ad alto rischio. Ma un'analisi del meccanismo rivela un **paradosso**: la strategia protegge dal rischio già coperto dalla leucodeplezione, e non protegge dal rischio residuo. Nel 2025, il **NAC canadese ha esteso la raccomandazione di equivalenza a TUTTE le indicazioni, incluse le trasfusioni intrauterine**. La prima meta-analisi sistematica sul tema (Crispin et al., Vox Sanguinis 2026) ha ora confermato formalmente questa equivalenza: RR 1.21 (IC 95%: 0.42-3.49), nessun caso confermato di TT-CMV nei prodotti leucodepleti.

COSA COPRE

- Esclude i donatori sieropositivi confermati (con CMV cell-associated nei leucociti).
- Ma: la leucodeplezione prestorage già rimuove questo rischio in modo equivalente. La selezione sieronegativi è quindi ridondante rispetto alla leucodeplezione per il CMV cell-associated.

COSA NON COPRE

- I donatori in “window period” risultano sieronegativi: superano lo screening e vengono inclusi nel pool.
- **Il loro plasma contiene CMV cell-free infettivo. Questa è esattamente la fonte di rischio residuo che la leucodeplezione non elimina e che la selezione sieronegativa non vede.**

Il contesto italiano: alta sieroprevalenza CMV e impatto pratico

70-80%

Sieroprevalenza
CMV negli adulti
donatori in Italia

vs ~50% Nord Europa
~40% USA

Pool ridotto

Solo il **20-30% dei donatori è sieronegativo**. Difficoltà di matching ABO, età del componente e disponibilità tempestiva in urgenza neonatale.

Rischio proporzionale

In un contesto ad alta circolazione virale, i pochi sieronegativi hanno una maggiore probabilità proporzionale di trovarsi in fase di prima infezione (**window period**) al momento della donazione.

Costi operativi

Mantenimento di un registro certificato di donatori CMV-negativi, test periodici di conferma, gestione delle scorte dedicate: **costi rilevanti a fronte di un beneficio limitato**.

- **Conclusione contestuale: la strategia «seronegative-only», già scientificamente discutibile per il meccanismo del «window period», è ulteriormente penalizzata dall'alta sieroprevalenza italiana.**
- **In Italia è prevalente la filtrazione prestorage dei singoli emocomponenti e non del SI per cui il PFC non è filtrato.**
- **Il rapporto costo/beneficio è sfavorevole.**

Confronto delle strategie e implicazioni per PICO 1.3

Strategia	CMV cell-associated (leucociti)	CMV cell-free (window period)	Applicabilità in Italia
Leucodeplezione prestorage	Coperto	Non coperto	Universale
Selezione sieronegativi (Crispin 2026: RR 1.21, NS; NAC Canada 2025)	Coperto (ridondante)	NON coperto	Limitata (20-30% donatori)
CMV NAT-negativi (non autorizzato per screening)	Coperto	Parziale *	Non disponibile routine
Inattivazione patogeni (SD / MB / amotosalen)	Coperto	Coperto	Disponibile (plasma, PLT)

** CMV NAT non autorizzato per lo screening routinario: il DNA cell-free residuo da infezioni pregresse causa risultati discordanti (NAC 2025). | Crispin et al., Vox Sanguinis 2026: prima meta-analisi sistematica; nessuna differenza tra leucodepleti con o senza selezione sieronegativa (RR 1.21; nessun caso confermato di TT-CMV).*

- PICO 1.3 SIN-SIMTI: 'Nei neonati pretermine o ad alto rischio, il plasma inattivato riduce la trasmissione CMV rispetto al plasma non inattivato?' — UK JPAC: per il PFC leucodepleto neonatale 'testing for CMV antibodies is not required'. Crispin 2026: un RCT definitivo richiederebbe oltre 275.000 pazienti — di fatto non realizzabile
- **Il Panel valuterà se le prove disponibili supportino una raccomandazione GRADE per il plasma inattivato come standard, tenendo conto di efficacia, costi, valori e fattibilità nel SSN italiano.**

Crispin PJ et al., Vox Sanguinis 2026

Prima meta-analisi sistematica dedicata al quesito CMV: su **5 RCT e 4 studi osservazionali** (1591 lavori inizialmente identificati), nessuna differenza nel tasso di infezione CMV tra prodotti leucodepleti con o senza selezione sieronegativa — **RR 1.21 (IC 95%: 0.42–3.49)**

Nessun caso confermato di trasmissione in nessuno degli studi. Un RCT definitivo richiederebbe **oltre 275.000 pazienti**, confermando la non realizzabilità pratica

Limite principale: dati specificamente neonatali scarsi; la revisione riguarda prevalentemente prodotti cellulari, non il plasma (per il quale il meccanismo cell-free resta la preoccupazione principale)

Posizione delle principali linee guida internazionali (aggiornamento 2024)

Organizzazione	Posizione su leucodeplezione vs CMV-neg	Posizione specifica su plasma
NHSBT UK (2024)	Equivalenti per la maggioranza	FFP non trasmette CMV; se leucodepleto, CMV+ accettabile in neonati solo se CMV-neg non disponibile
Canadian NAC/SaBTO britannico	Equivalenti tranne neonati < 28 gg (follow local policy)	Non specifica per plasma
BSH (linee guida fetali/neonatali, BJH 2016, revisione attesa)	Entrambe le strategie accettabili per neonati	CMV-neg FFP preferibile in neonati
AABB	Equivalenti per la maggior parte delle indicazioni	FFP non trasmette CMV clinicamente significativo
Australian Lifeblood	Leucodeplezione considerata CMV-safe	Plasma non richiede CMV testing

CMV e Sicurezza del Plasma Fresco congelato in ambito neonatale

Il caso «CMV/PFC» evidenzia come il rischio trasfusionale non sia omogeneo a livello globale.

In Italia, in particolare, convergono due fattori critici:

- una sieroprevalenza più elevata;
- caratteristiche specifiche del processo produttivo (*prevalenza della filtrazione pre-storage dei singoli EC*).

Questo esempio testimonia l'importanza del contesto nella definizione del rischio e rappresenta un ulteriore argomento a sostegno della necessità di una linea guida nazionale adeguata

SEZIONE 3

Stato dell'Arte

Il Progetto: situazione attuale e i prossimi passi

Stato dell'Arte - Progetto LG Trasfusionali Neonatali SIN-SIMTI

COMPLETATO

Progettazione e PICO

Definizione quesiti PICO, prioritizzazione, votazione degli outcome critici e importanti, matching con NNF India 2020

IN CORSO

Analisi della letteratura

Scoping review sistematiche per letteratura post-2020. Coppie neonatologo + trasfusionista per ogni sottogruppo tematico

PIANIFICATO

Evidence Profile ed EtD

Produzione Evidence Profile (GdLM). Giudizi EtD, stesura raccomandazioni preliminari, votazione del Panel

PIANIFICATO

Finalizzazione e SNLG

Revisione esterna, peer review indipendente, inserimento nel Sistema Nazionale Linee Guida ISS

CONCLUSIONI

1. **Salto qualitativo:** da raccomandazioni societarie basate sul consenso a LG nazionali SNLG-ISS con valore clinico e legale (L. Gelli-Bianco)
2. Il **metodo GRADE-ADOLOPMENT** garantisce rigore e fattibilità: si parte da prove di alta qualità (NNF India 2020) senza duplicare il lavoro già fatto
3. Il **framework EtD** amplia la prospettiva: non solo 'funziona?' ma anche valori dei pazienti, costi, equità e fattibilità nel SSN italiano
4. La **complessità del processo** ha richiesto l'integrazione del GdLM: la sinergia clinici-metodologi e la chiave per la finalizzazione del documento
5. **Obiettivo finale:** raccomandazioni «evidence-based» per la trasfusione neonatale, che tengano conto del contesto italiano (vedi CMV) e che migliorino sicurezza, appropriatezza e uniformità

Grazie per l'attenzione

Terapia trasfusionale neonatale

Gruppo di Lavoro esteso - Progetto Linee Guida Trasfusionali in Epoca Neonatale

SIN - SIMTI