

***CLINICAL REVIEW:  
FRESH FROZEN PLASMA  
IN MASSIVE BLEEDINGS –  
MORE QUESTIONS THAN ANSWERS***

**Nascimento et al. *Critical Care* 2010, 14:202**

**Anno Accademico 2011/2012**

# **INTRODUZIONE**

---

- **PLASMA = SANGUE – COMPONENTI CELLULARI EMATICHE**
- **Utilizzato inizialmente come volume expander**
- **Attuale uso: trattamento e prevenzione dei sanguinamenti in pazienti con coagulopatie**
- **Tuttora evidenze sull'utilizzo del PFC scarse e di qualità limitata**
- **Nuova strategia di somministrazione nel trauma:**

**PFC 1:1 RBC**  
**“EARLY FORMULA-DRIVEN  
HAEMOSTATIC RESUSCITATION”**

Frozen or Fresh Frozen Plasma

Thaw Date and Time: 20/7/19

Expiry Date and Time: 20/7/19

CP20 Frozen Plasma LR

Plasma sample CP20 PD  
Final Product Code: CP20 PD  
Store at/Control at: -20°C

Expires on/Plasma in: 24 JULY 2019  
Control expires in: 26 JULY 2019

2 44543

0 Rh Positive

0

5007 (2) 44543

0700125

# ***PLASMA FRESCO CONGELATO*** ***(PFC)***

---

**“FRESCO”**



**periodo dal prelievo al congelamento**

**“CONGELATO”**



**stato fisico di stoccaggio**

# ***PLASMA FRESCO CONGELATO (PFC)***

---

**Le trasfusioni di PFC devono essere ABO-compatibili**

**GRUPPO UNIVERSALE:**

**AB**

**(in assenza di anticorpi anti-A e anti-B non reagisce con  
le emazie del paziente)**

**NB solo il 4% della popolazione generale è AB!**



# **PREPARAZIONE E COMPOSIZIONE**

---

**A) Derivato da sangue intero (circa 250 ml/unità)**

**B) Per aferesi, con reinfusione delle componenti cellulari al donatore (circa 500 ml/unità)**

**Conservato in flaconi con citrato, congelato in 8 ore, conservato a -30°C fino ad un anno**

**CONTIENE:**

- Tutti i fattori della coagulazione
- Fibrinogeno (400/900 mg/unità)
- Albumina e proteine plasmatiche
- Elettroliti
- Anticoagulanti fisiologici (proteina C, S, antitrombina)
- Anticoagulanti addizionati

**Scongelato a “bagnomaria” in acqua calda in 20-30 min**

**Dopo lo scongelamento, si ha un declino dell'attività di fattori labili come il V e il VIII → utilizzare entro 24h!**

# RISCHI ASSOCIATI

---

➤ **MALATTIE INFETTIVE (rischio RARO) grazie allo screening dei donatori e al trattamento inattivante i patogeni:**

•HIV 1 : 7.800.000

•HCV 1 : 2.300.000

•HBV 1 : 153.000

➤ **SOVRACCARICO CIRCOLATORIO TRASFUSIONE-ASSOCIATO**

➤ **TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY (TRALI):**

**La più comune causa di morte da trasfusione**

**Meccanismi:**

- Reazione anticorpi donatore-antigeni leucocitari ricevente, attivazione del complemento, danno endoteliale → **ESSUDAZIONE DAI CAPILLARI POLMONARI** (NB: Ab anti-leucociti più comuni in plasma donato da **DONNE MULTIPARE!**)

- Interazione tra mediatori dell'infiammazione nel plasma e cellule endoteliali polmonari

➤ **REAZIONI EMOLITICHE**

➤ **ANAFILASSI**



# **SANGUINAMENTO MASSIVO**

## **DEFINIZIONI:**

- **Perdita pari all'equivalente di un volume ematico entro 24 ore**
- **Perdita del 50% del volume ematico entro 3 ore**
- **Sanguinamento di 150 ml/min**

<b>PARAMETRI</b>	<b>CLASSE I</b>	<b>CLASSE II</b>	<b>CLASSE III</b>	<b>CLASSE IV</b>
<b>% Perdita ematica</b>	<b>&lt;15%</b>	<b>15-30%</b>	<b>30-40%</b>	<b>&gt;40%</b>
<b>Frequenza cardiaca</b>	<b>&lt;100 bpm</b>	<b>&gt;100 bpm</b>	<b>&gt;120 bpm</b>	<b>&gt;140 bpm</b>
<b>PA</b>	<b>Normale</b>	<b>Normale</b>	<b>Ridotta</b>	<b>Molto ridotta</b>
<b>Escrezione urinaria</b>	<b>&gt;30 ml/h</b>	<b>20-30 ml/h</b>	<b>5-15 ml/h</b>	<b>&lt;5 ml/h</b>
<b>Stato mentale</b>	<b>Ansioso</b>	<b>Agitato</b>	<b>Confuso</b>	<b>Letargico</b>

# **SANGUINAMENTO MASSIVO**

---

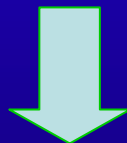
-La sostituzione di un intero volume plasmatico perso (sangue intero) coi soli GRC causa riduzione dei fattori della coagulazione a circa il **30%**, livello minimo richiesto per un'adeguata emostasi.

-Livelli più bassi prolungano significativamente il PT e l'aPTT a più di **1,5 volte** il normale

## **COAGULOPATIA DILUIZIONALE**

**Sanguinamento del microcircolo diffuso**

**Mortalità aumentata**



**TRASFONDERE PFC ASSIEME A GRC!**

# **PFC E SANGUINAMENTO MASSIVO**

---

## **TRATTAMENTO DELL'EMORRAGIA:**

- RAPIDO** controllo del sanguinamento
- Rimpiazzo del volume intravascolare con **CRISTALLOIDI** e **GRC**
- Trattamento della coagulopatia con **PFC, PIASTRINE** e **CRIOPRECIPITATO**

## **ATTUALI LINEE GUIDA:**

Trasfondere PFC, piastrine e crioprecipitato **SOLO** quando vi è un deficit testimoniato dagli **ESAMI DI LABORATORIO**

- **PFC** → PT e aPTT > 1,5 volte il normale
- **CONCENTRATO PIASTRINICO** → PLT > 50X10<sup>6</sup>/ml
- **CRIOPRECIPITATO** → Fibrinogeno > 1 g/litro

Se non è disponibile un laboratorio analisi, **PFC** 15-20 ml/kg o 3-6 U → Fattori della coagulazione > 30% del normale.

**NB** Linee guida concepite quando le unità di emazie concentrate avevano 150/300 ml di plasma →  
**Attualmente < 30 ml!!!!**

# COAGULOPATIA DA TRAUMA

Le attuali strategie rianimatorie **FALLISCONO** nel prevenire la coagulopatia nel trauma.

**Cause:** -Consumo e diluizione dei fattori della coagulazione (uso di cristalloidi)  
-Ipotermia  
-Acidosi

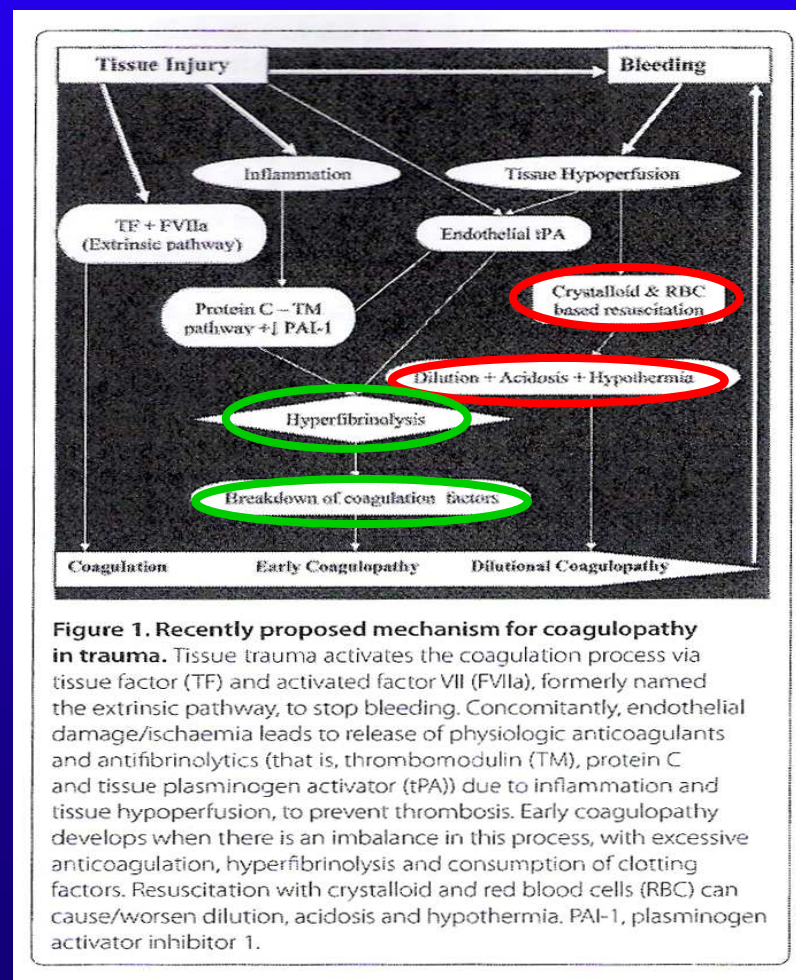


**RITARDO TRASFUSIONE PFC**

-Iperfibrinolisi  
-Esaurimento dei fattori emocoagulativi



**COAGULOPATIA  
PRECOCE**



# ***COAGULOPATIA DA TRAUMA***

---

**Nuova strategia rianimatoria nel trauma:**

- **Plasma come principale fluido infuso**
- **PA 90 mmHg circa**
- **Rapporto di trasfusione prefissato:**

**GRC:PFC:PLT:Crioprecipitato**  
**1 : 1 : 1 : 1**

- **Utilizzo di rFVIIa**
- **Eventuale uso di SANGUE INTERO FRESCO**



**“EARLY FORMULA DRIVEN  
HAEMOSTATIC RESUSCITATION”**

# ***COAGULOPATIA DA TRAUMA***

---

## **Nuova strategia rianimatoria nel trauma:**

- **Plasma come principale fluido infuso**
- **PA 90 mmHg circa**
- **Rapporto di trasfusione prefissato:**

**GRC:PFC:PLT:Crioprecipitato**  
**1 : 1 : 1 : 1**

- **Utilizzo di rFVIIa**
- **Eventuale uso di SANGUE INTERO FRESCO**



**“EARLY FORMULA DRIVEN  
HAEMOSTATIC RESUSCITATION”**

# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---

**Dal 2007 vari lavori retrospettivi hanno studiato la rianimazione “formula-driven” analizzando differenti rapporti PFC:GRC e la mortalità ad essi associata**

**ASSOCIAZIONE SIGNIFICATIVA  
ALTO RAPPORTO - BASSA MORTALITA’**

**Riduzione assoluta mortalità 15-62%**

# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---

Borgman et al, "The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital" J Trauma 2007, 63:805-813

- **246 soldati trasfusi con  $\geq 10$  U GRC/24h**
- **3 coorti:**
  - PFC:GRC 1:8
  - PFC:GRC 1:2,5
  - PFC:GRC 1:1,4
- **Riduzione della mortalità del 55% tra il rapporto più alto (1:8) e il più basso (1:4)**
- **Fra i non sopravvissuti, tempo medio di decesso 38h vs 2h**

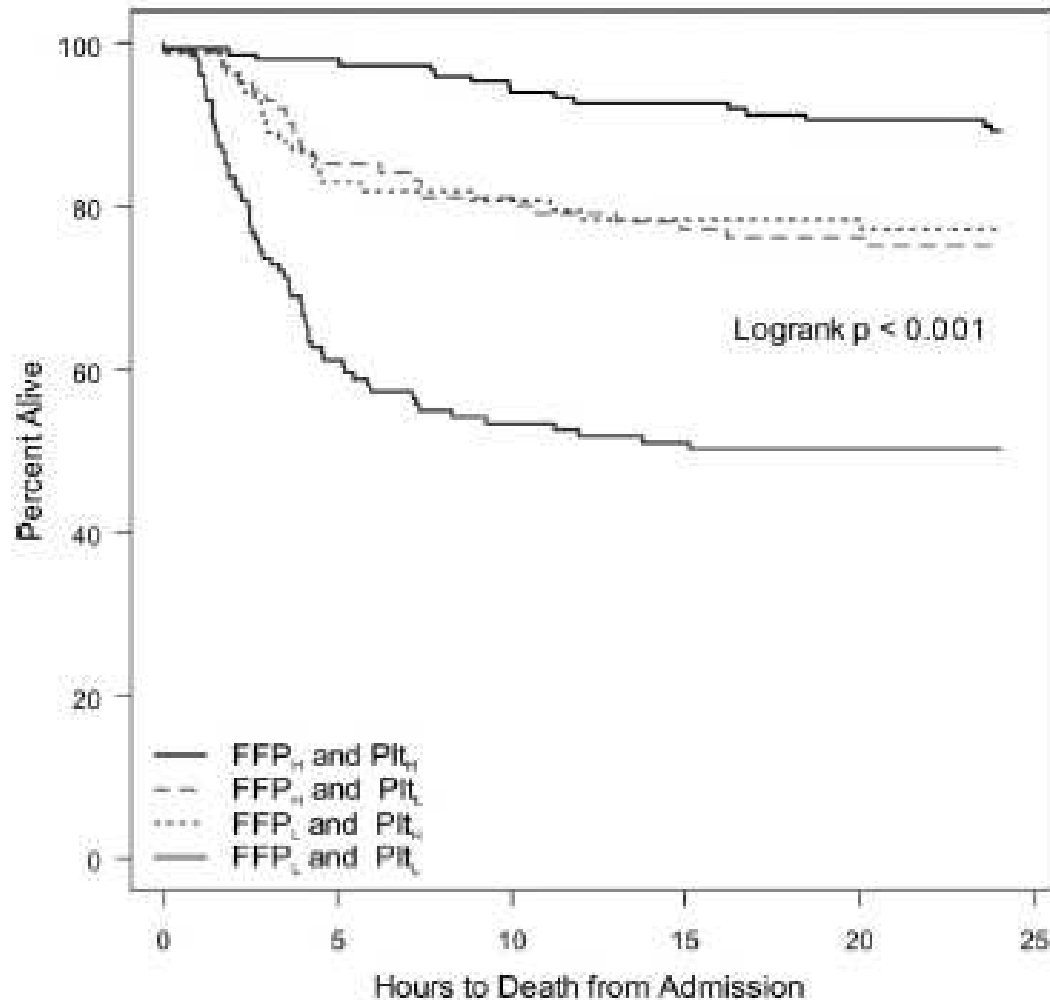


# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---

Holcomb et al, "Increased Plasma and Platelet to Red Blood Cell Ratios Improves Outcome in 466 Massively Transfused Civilian Trauma Patients". Ann Surg 2008, 248:447-458

- **1574** pazienti trasfusi con almeno 1U GRC
- **467** trasfusi massivamente
- **1** escluso (morte dopo 30' dall'ammissione)
- **466** arruolati
- **4 coorti:**
  - Alto plasma (>1:2 GRC) ed alte piastrine (n=151)
  - Alto plasma e basse piastrine (n=101)
  - Basso plasma ed alte piastrine (n=83)
  - Basso plasma e basse piastrine (n=131)



**FIGURE 2.** Kaplan-Meier survival plot for the first 24 hours after admission for the 4 groups (high plasma (FFP<sub>H</sub>) or platelet (Plt<sub>H</sub>) to RBC ratio  $\geq 1:2$ , low plasma (FFP<sub>L</sub>) or platelet (Plt<sub>L</sub>) to RBC ratio  $< 1:2$ ).

Holcomb et al, "Increased Plasma and Platelet to Red Blood Cell Ratios Improves Outcome in 466 Massively Transfused Civilian Trauma Patients". Ann Surg 2008, 248:447-458

**TABLE 3. Blood Component Transfusions by Plasma and Platelet Ratios**

	High Plasma		Low Plasma		<i>P</i>
	High Platelets (n = 151)	Low Platelets (n = 101)	High Platelets (n = 83)	Low Platelets (n = 131)	
FFP (units)	17 ± 12	16 ± 10	7 ± 5	6 ± 6	<0.001
Platelets (units)	20 ± 16	5 ± 6	18 ± 10	4 ± 6	<0.001
RBC (units)	22 ± 17	21 ± 12	21 ± 11	21 ± 12	0.91
Crystalloid (L)	14 ± 10	13 ± 7	17 ± 12	11 ± 10	<0.001
FFP:RBC ratio	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	<0.001
Platelet:RBC ratio	0.9 ± 0.4	0.2 ± 0.2	0.9 ± 0.4	0.1 ± 0.2	<0.001
Crystalloid:RBC ratio	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.6	0.9 ± 0.6	0.6 ± 0.5	<0.001
Received rFVIIa (%)	34 (22)	11 (11)	21 (25)	15 (12)	0.006

High plasma or platelet to RBC ratio ≥1:2. Low plasma or platelet to RBC ratio <1:2.  
FFP indicates fresh frozen plasma.

**TABLE 4. Survival, Cause of Death, and Clinical Outcomes by Plasma and Platelet Ratio**

	High Plasma (%)		Low Plasma (%)		<i>P</i>
	High Platelets (n = 151)	Low Platelets (n = 101)	High Platelets (n = 83)	Low Platelets (n = 83)	
Survival (%)	71	52	66	41	<0.001
Survival at 6 h	98	86	83	58	<0.001
Survival at 24 h	87	75	77	50	<0.001
Survival at 30 d	73	54	68	43	<0.001
Median time-to-death, (hours)	35	18	6	4	<0.001
Cause of death					
Truncal hemorrhage (%)	10	25	22	44	<0.001
Head injury	13	15	6	14	0.3
MOF	5	7	6	3	0.45
Airway	0	1	2	2	0.24
Other	3	6	4	4	0.85
Clinical outcomes					
Hospital-free days	6 ± 8	3 ± 6	5 ± 8	3 ± 7	<0.001
ICU-free days	5 ± 7	3 ± 6	6 ± 7	4 ± 7	<0.001
Ventilator-free days	6 ± 8	2 ± 5	7 ± 8	4 ± 7	<0.001

High plasma- or platelet-to-RBC ratio ≥1:2. Low plasma- or platelet-to-RBC ratio <1:2.

Holcomb et al, “Increased Plasma and Platelet to Red Blood Cell Ratios Improves Outcome in 466 Massively Transfused Civilian Trauma Patients”. Ann Surg 2008, 248:447-458

# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---



**E se i pazienti non sopravvivessero abbastanza da ricevere trasfusioni di PFC?**

# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---

Snyder et al., "The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias?"  
J Trauma 2009, 66:358-362

➤ **150 pazienti trasfusi con >10U GRC**

➤ **16 esclusi dallo studio**

➤ **134 arruolati**

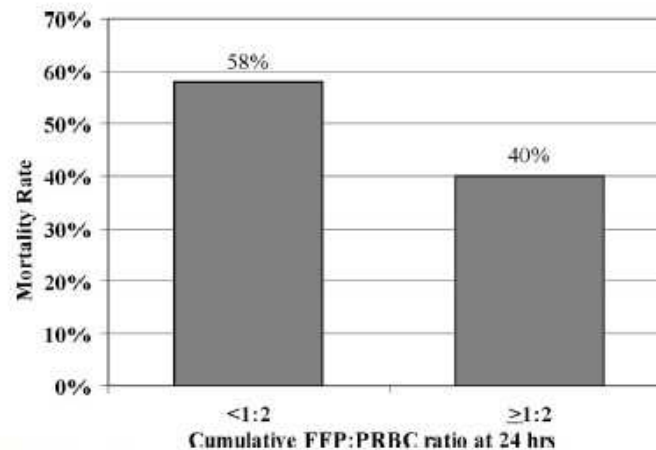
➤ **2 coorti:**

- PFC:GRC >1:2
- PFC:GRC <1:2

**Table 1** Characteristics of In-Hospital Survivors and Non-Survivors (N = 134)

	Survivors (N = 67)	Non-survivors (N = 67)
Initial presentation		
Age, mean	36.8	41.6
Male, %	64.2	77.6
ISS*	28.7	39.4
Blunt injury mechanism, %	40.3	38.8
Head injury, %	20.9	22.9
Base deficit*	-9.5	-12.6
INR	1.60	1.85
Thrombocytopenia, %*	11.9	29.9
Subsequent management		
PRBC units transfused, median*	15.0	18.5
Cell saver units transfused, median	1	2
FFP units transfused, median	10	7.5
Platelet units transfused, median	2	2
Received cryoprecipitate, %*	56	33
Received factor VIIa, %	7	7
Treated operatively, %	94	88
Time from arrival to OR start, median (minutes)*	86	67

\*  $P < 0.05$ .



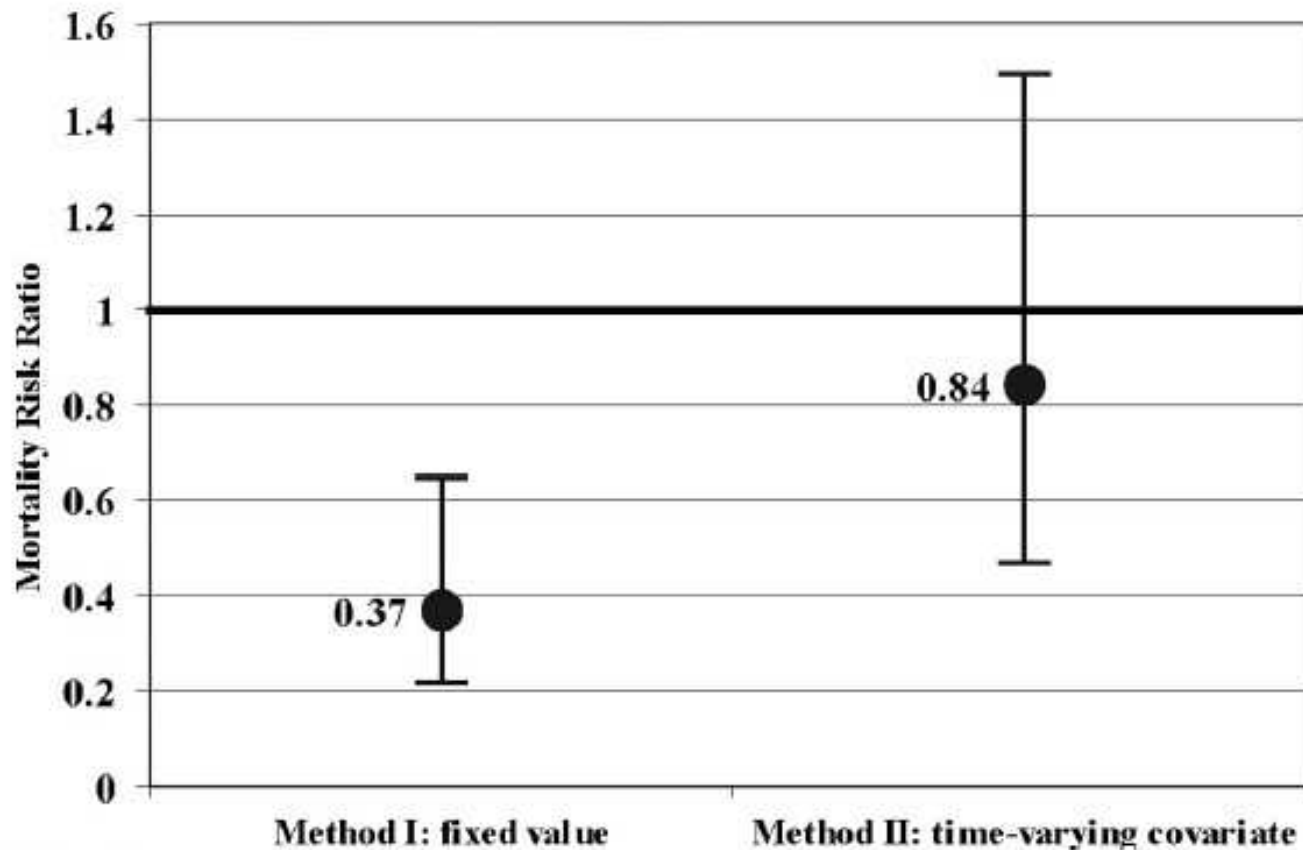
**Fig. 1.** Comparison of mortality rates between patients receiving a 24-hour cumulative FFP:PRBC ratio of <math><1:2</math> versus <math>\geq 1:2</math>.

Snyder et al., "The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias?"  
J Trauma 2009, 66:358-362

**Table 2** Group Sizes\* and Numbers of Deaths in Low (<1:2) and High ( $\geq$ 1:2) FFP:PRBC Ratio Groups by Time Interval of Hospitalization

	$\leq$ 30 min.	>30-60 min.	>60-90 min.	>90-120 min.	>2-3 hrs.	>3-4 hrs.	>4-5 hrs.	>5-6 hrs.	>6-12 hrs.	>12-18 hrs.	>18-24 hrs.	>24 hrs.	Total
<b>&lt;1:2 (low ratio)</b>													
No. pts in group	86	102	103	102	95	91	85	87	74	73	74	74	74
No. deaths during interval	0	0	8	10	9	3	2	1	2	2	0	6	43
<b><math>\geq</math>1:2 (high ratio)</b>													
No. pts in group	1	6	13	20	34	39	46	46	60	61	60	60	60
No. deaths during interval	0	0	0	0	0	2	1	0	7	1	0	13	24

\* Group sizes exclude patients who have not yet received any blood products (ratio = 0/0).



**Fig. 2.** Comparison of relative risks of mortality for patients receiving a high ( $\geq 1:2$ ) versus a low ( $< 1:2$ ) FFP:PRBC ratio, calculated using the fixed ratio at 24 hours (method I, RR 0.37, CI 0.22–0.64) versus the ratio as a time-varying covariate to account for survival bias (method II, RR 0.84, CI 0.47–1.50).



# ***INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA***

---

➤ In questo studio, un alto rapporto PFC:GRC (>1:2) mostra un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo rispetto a rapporti inferiori, se il rapporto stesso viene utilizzato come variabile fissa a 24 ore dal trauma

➤ Questo beneficio viene tuttavia perso se il rapporto PFC:GRC viene trattato come variabile dipendente dal tempo



**INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA SUI  
RISULTATI**

# CONCLUSIONI

---

- **Le attuali linee guida nel sanguinamento massivo consigliano trasfusione di PFC tardivamente, dopo grandi quantità di liquidi ed emazie concentrate, e solo quando agli esami di laboratorio risultano evidenti le alterazioni dei valori della coagulazione → POCA CORRELAZIONE COL SANGUINAMENTO CLINICO!**
- **Attualmente un nuovo approccio, la “Early formula driven haemostatic resuscitation”, ha sfidato il precedente → GRC:PFC 1:1 → PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA COAGULOPATIA DA TRAUMA**

**Table 1. Arguments for and against the adoption of early formula-driven haemostatic resuscitation in trauma**

	Pros	Cons
Mortality	Retrospective studies suggesting a reduction in mortality from exsanguination	Data limited by survivorship bias  increase in FFP and platelet use might increase the risk of acute lung injury, multiple organ failure, thrombosis, sepsis and death
Coagulopathy	Prevention and treatment of coagulopathy due to transfusion of clotting factors  Minimize crystalloid use (decrease the risk of dilution)	Difficult to identify patients early on who will develop coagulopathy and in fact need transfusion of FFP and platelets  Uncertainty about the ideal dose of FFP in the trauma situation
Laboratory tests	No need for coagulation tests  Avoid the delay of waiting for blood test results	Unnecessary exposure to AB plasma (in some countries, a higher risk of transfusion-related acute lung injury due to higher proportion of female donors)
Blood bank systems	More timely issuing of blood components  No time needed to thaw FFP (AB plasma available at all times)  Decrease the need for communication between blood bank and the medical team	The waste of FFP will increase (shortage of AB plasma)  May increase the complications associated with FFP and platelet transfusion

FFP, fresh frozen plasma.

# CONCLUSIONI

---

- Le attuali linee guida nel sanguinamento massivo consigliano trasfusione di PFC tardivamente, dopo grandi quantità di liquidi ed emazie concentrate, e solo quando agli esami di laboratorio risultano evidenti le alterazioni dei valori della coagulazione → POCA CORRELAZIONE COL SANGUINAMENTO CLINICO!
- Attualmente un nuovo approccio, la “Early formula driven haemostatic resuscitation”, ha sfidato il precedente → GRC:PFC 1:1 → PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA COAGULOPATIA DA TRAUMA
- Ad oggi, gli studi esistenti su questo nuovo approccio alla rianimazione volemica, pur mostrando una riduzione d'incidenza della coagulopatia, sono retrospettivi e metodologicamente imperfetti → INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA SUI RISULTATI
- Sono necessari nuovi trials prospettici per valutare la “Early formula driven haemostatic resuscitation”

**Table 2. Challenges and proposed solutions to future clinical trials on haemostatic resuscitation**

Most important challenges	Proposed solutions
Avoid survivorship bias	<p>Exclude patients not expected to live long enough to receive plasma</p> <p>Precise documentation of the time of transfusions and death</p> <p>Perform analysis of transfusion as a time-dependent variable</p>
Avoid contamination of the control arm and avoid delay in initiating 1:1 transfusions in the intervention arm	<p>Transfusion guidelines for both arms clear and easy to follow</p> <p>Close cooperation between blood bank, trauma, anaesthesia and critical care</p> <p>Thawed AB plasma 24/7 or rapid thawing (microwave)</p> <p>Minimize time for results of laboratory tests – consider point-of-care testing</p>
Multiple interventions concomitantly tested	<p>Standardize all aspects of resuscitation (that is, amount and type of intravenous fluid; procoagulant drugs) in control and intervention groups</p> <p>Measure clotting factor levels</p>
Discriminate coagulopathic from mechanical bleeding	<p>Measure indicators of coagulopathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboelastography</li> <li>• Clotting factor assays</li> <li>• Markers of hyperfibrinolysis</li> <li>• Tissue hypoperfusion (lactate, base deficit)</li> <li>• Progression of bleeding by computerized tomography scan (that is, progression brain contusion, retroperitoneal haematomas)</li> <li>• Ask the physician's opinion (that is, surgeon, anaesthetist, intensivist)</li> </ul>
Immediate cessation of component therapy	<p>Evidence that bleeding has stopped</p> <p>Consider ending by 6 hours</p>
Outcome	<p>Consider restoration of haemostasis competence</p>
Need for large samples	<p>Consider a feasibility trial prior to a large multicentre trial to identify major challenges</p>
Consent	<p>Need for delayed consent</p>

# CONCLUSIONI

---

- Le attuali linee guida nel sanguinamento massivo consigliano trasfusione di PFC tardivamente, dopo grandi quantità di liquidi ed emazie concentrate, e solo quando agli esami di laboratorio risultano evidenti le alterazioni dei valori della coagulazione → **POCA CORRELAZIONE COL SANGUINAMENTO CLINICO!**
- Attualmente un nuovo approccio, la “Early formula driven haemostatic resuscitation”, ha sfidato il precedente → **GRC:PFC 1:1 → PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA COAGULOPATIA DA TRAUMA**
- Ad oggi, gli studi esistenti su questo nuovo approccio alla rianimazione volemica, pur mostrando una riduzione d'incidenza della coagulopatia, sono retrospettivi e metodologicamente imperfetti → **INFLUENZA DELLA SOPRAVVIVENZA SUI RISULTATI**
- Sono necessari nuovi trials prospettici per valutare la “Early formula driven haemostatic resuscitation”
- In futuro:
  - Miglioramento della diagnosi di coagulopatia (**TROMBOELASTOGRAMMA**)
  - Utilizzo di tecnologie evolute, ad esempio **MICROONDE**, per avere rapida disponibilità di PFC





GRAZIE PER L'ATTENZIONE!