



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Facoltà Di Medicina E Chirurgia

**Dipartimento di Medicina di Scienze Biomediche, Metaboliche e
Neuroscienze**

Prof. Marco Vinceti

Impiego pre-ospedaliero del plasma liofilizzato nei pazienti emorragici: Studio pilota dedicato alla sostenibilità produttiva

RELATORE:

Dott. Nadir Rachedi

CORRELATORE:

Dott. Simone Campani

TESI DI LAUREA DI:

Arisa Nyamot Sabeng

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 L'emorragia massiva come causa di mortalità prevenibile	
1.2 Damage Control Resuscitation	
1.3 Ruolo del plasma nella rianimazione emostatica	
1.4 Razionale dell'impiego preospedaliero del plasma	
2. EVIDENZE SCIENTIFICHE SULL'USO PREOSPEDALIERO DEL PLASMA	4
2.1 Trial PAMPer e Trial COMBAT	
2.2 Post-Hoc Analysis di Pusateri et al.	
2.3 Valutazione costo-beneficio del Trial PAMPer.....	6
3. IL PLASMA LIOFILIZZATO	8
3.1 Definizione e caratteristiche	
3.2 Evoluzione storica	
3.3 Comparazione tra plasma fresco congelato e plasma liofilizzato	
4. EVIDENZE CLINICHE DEL PLASMA LIOFILIZZATO	13
4.1 Studio retrospettivo francese di Nguyen et al.	
4.2 Lo studio TRAUCC.....	14
4.3 Trial PREHO-PLYO.....	18
4.4 Trial RePHILL.....	21
4.5 Pilot Trial Mitra et al.	25
4.6 Systematic review e meta-analisi di Mok et al.	27
5. METODI DI PRODUZIONE DEL PLASMA LIOFILIZZATO	30
5.1 Metodo di produzione tradizionale del freeze-dried plasma	
5.2 Metodo di produzione del Next-generation freeze-dried plasma.....	31
5.3 Metodo di produzione dello Spray-Dried Plasma e FrontlineODP™.....	34
6. LESSON LEARNED IN AMBIENTE WAR-FIGHTING	38
6.1 Guerra in Ucraina	
6.2 Conflitto israelo-palestinese.....	39
7. STUDIO PILOTA DI SOSTENIBILITÀ PRODUTTIVA IN ITALIA	40
7.1 Obiettivo e impostazione metodologica	
7.2 Donatori e donazioni in Italia	
7.3 Raccolta/conferimento di plasma e autosufficienza.....	41
7.4 Plasmaderivati e vulnerabilità del sistema.....	42
7.5 Quota programmatoria destinabile al plasma liofilizzato.....	43
7.6 Impiego in PS, preospedaliero e militare.....	44
8. PROPOSTA OPERATIVA E PROSPETTIVE DI IMPLEMENTAZIONE IN ITALIA	46
8.1 Modello a fasi	
8.2 Modelli produttivi possibili	
8.3 Integrazione Salute-Difesa e scorta strategica.....	47
8.4 Criticità regolatorie, organizzative e di sicurezza	
8.5 Scenario futuro dello Spray-Dried Plasma	
9. DISCUSSIONE	48
9.1 Significato dei dati emersi	
9.2 Sostenibilità della produzione di plasma liofilizzato	
9.3 Utilità clinico-operativa nei contesti non permissivi.....	49
9.4 Criticità e limiti dell'analisi	
9.5 Prospettive per il sistema italiano	
CONCLUSIONI.....	51
BIBLIOGRAFIA	52

1. INTRODUZIONE

1.1 L'emorragia massiva come causa di mortalità prevenibile

L'emorragia massiva rappresenta una delle principali cause di mortalità prevenibile nei pazienti traumatizzati, sia in ambito civile sia nei contesti operativi militari. Nonostante i progressi della medicina d'urgenza e della chirurgia del trauma, una quota rilevante di decessi continua a verificarsi nelle prime ore successive all'evento traumatico, soprattutto per shock emorragico e coagulopatia associata al trauma.

1.2 Damage Control Resuscitation

La Damage Control Resuscitation ha modificato l'approccio alla gestione del paziente emorragico, promuovendo controllo precoce dell'emorragia, riduzione dell'uso indiscriminato di cristalloidi, correzione dell'ipotermia e dell'acidosi, e somministrazione bilanciata di emocomponenti. L'obiettivo non è solo ripristinare la pressione arteriosa, ma evitare l'aggravamento della coagulopatia e mantenere una perfusione compatibile con la sopravvivenza fino al trattamento definitivo.

1.3 Ruolo del plasma nella rianimazione emostatica

Il plasma svolge una funzione che va oltre l'espansione volêmica. Esso fornisce fattori della coagulazione, proteine plasmatiche e componenti utili al mantenimento dell'equilibrio emostatico. In corso di emorragia, la perdita di globuli rossi, plasma, piastrine, fibrinogeno e fattori coagulativi si associa al consumo degli stessi fattori durante il processo di coagulazione. Per questo motivo, anticipare la somministrazione di plasma può contribuire a contenere la coagulopatia da trauma.

1.4 Razionale dell'impiego preospedaliero del plasma

L'interesse verso l'uso preospedaliero del plasma deriva dalla necessità di anticipare il trattamento emostatico nei pazienti con emorragia critica, soprattutto quando i tempi di trasporto sono lunghi, l'accesso al trauma center non è immediato o lo scenario operativo presenta risorse sanitarie limitate. Tuttavia, il plasma fresco congelato richiede conservazione a basse temperature, scongelamento e gestione logistica complessa. Il plasma liofilizzato e le nuove forme di plasma essiccato rappresentano quindi soluzioni potenzialmente più sostenibili per l'impiego sul territorio, nei sistemi HEMS e in ambito militare.

2. EVIDENZE SCIENTIFICHE SULL'USO PREOSPEDALIERO DEL PLASMA

2.1 Trial PAMPer e Trial COMBAT

Diversi studi hanno suggerito che la somministrazione precoce di plasma possa contribuire non solo al ripristino della volemia, ma anche a correggere la coagulopatia, migliorare l'ossigenazione tissutale e ridurre la mortalità nei pazienti emorragici critici. In particolare, trial clinici come il PAMPer trial (2018) che ha valutato l'utilizzo di FFP nei trasporti con tempi maggiori ai 40' in elisoccorso ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità a 30 giorni nei pazienti che ricevevano plasma in fase pre-ospedaliera rispetto a quelli trattati con soluzione salina (mortalità 33.0% nel gruppo NS e 23.2% nel gruppo FFP. p value=0.003) e senza presentare reazioni avverse come la TRALI (1).

Analogamente, il COMBAT trial ha investigato l'uso di plasma in ambito urbano in contesti di tempo di trasporto ridotto con risultati non significativi (mortalità 10% nel gruppo NS e 15% nel gruppo FFP. P value=0.34) senza mostrare reazioni avverse (2).

TRIAL	Anno	Tipo di plasma	Setting	Pazienti arruolati	Mortalità del Gruppo FFP	Mortalità del gruppo NS	Significatività statistica	Conclusioni
PAMPer	2018	Plasma Fresco Congelato (FFP)	Elisoccorso (trasporto a lungo raggio)	501	23.2%	33.0%	$p = 0.03$	Riduzione significativa della mortalità a 30 giorni
COMBAT	2018	Plasma Fresco Congelato (FFP)	Ambulanza urbana (trasporto breve)	144	15%	10%	$p = 0.37$	Nessuna differenza significativa

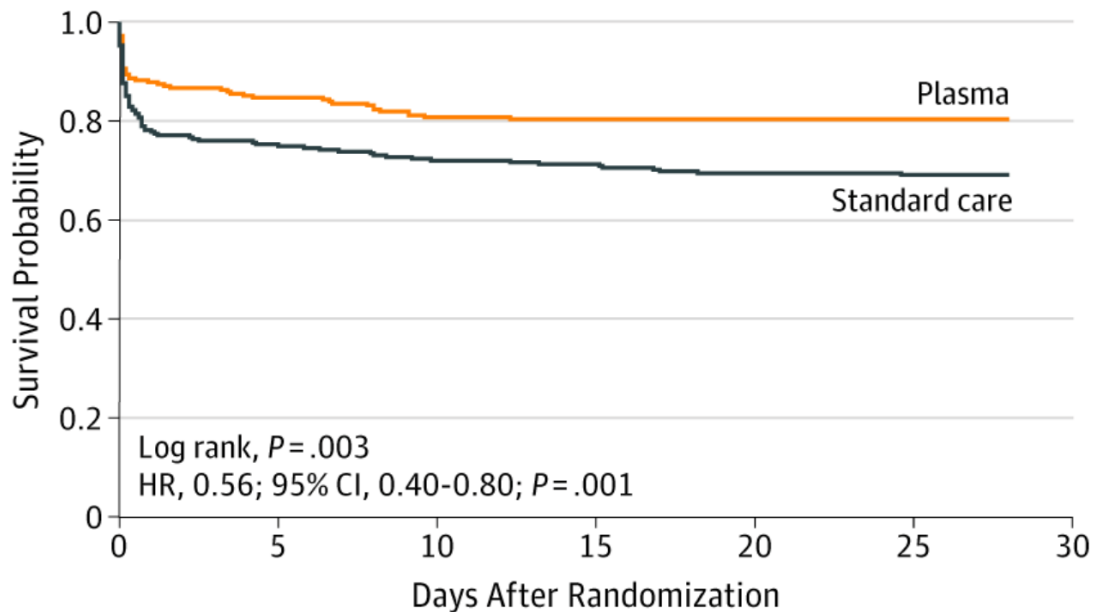
Tab. 1: Comparazione tra trial PAMPer e trial COMPAT.

2.2 Post-Hoc Analysis - Pusateri et al.

Per comprendere l'effettiva utilità del plasma nella gestione del paziente traumatizzato con rischio di shock emorragico si è rivelata fondamentale una post hoc Analysis che ha combinato i pazienti sia del trial PAMPer che del trial COMBAT ipotizzando che la durata del trasporto pre-ospedaliero influenzasse l'efficacia del plasma somministrato prima dell'arrivo in ospedale nella mortalità a 28 giorni dei pazienti. Eseguendo una cox regression analysis si è vista una differenza significativa in termini di mortalità a 28 giorni posizionando un cut off del tempo di trasporto di 20 minuti (hazard ratio [HR] 0.56; 95% CI, 0.40-0.80;

p= 0.001). Su un totale di 625 pazienti con shock emorragico è stata quindi osservata un'aumento della mortalità a 28 giorni del gruppo trattato con cristalloidi rispetto al gruppo trattato con plasma nei trasporti maggiori di 20 minuti come riportato nell'immagine 1. (3)

C Plasma vs standard care in >20-min transport time group



No. at risk

Standard care	275	212	209	205	202	198	198	196	194	192	191	191	191	190	190
Plasma	255	221	217	216	212	206	206	205	205	205	205	205	205	205	205

Imm. 1: probabilità di sopravvivenza tra gruppo FFP e gruppo NS a 28 giorni. "Association of prehospital plasma transfusions with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes".

Sempre la stessa analisi ha messo in evidenza come oltre che la differenza di mortalità a 28 giorni dei 2 gruppi ci fossero differenze statisticamente significative a 6 ore dall'accesso al ED in termini di: RBC somministrati con il gruppo NS che ha 5 (3 - 10) sacche ricevuto contro le 4 (2 - 8) sacche ricevute dal gruppo FFP ($p = 0.05$); piastrine somministrate con il gruppo NS che ha ricevuto in 2 (1 - 3) sacche e il gruppo FFP che ne ha ricevuta 1 (1 - 2) ($p = 0.04$). Risultati analoghi si possono osservare a 24 ore dall'accesso al ED e soprattutto in termini di INR all'arrivo al ED con il gruppo NS che ha avuto come valori di mediana 1.3 (1.1-1.6) e il gruppo FFP che ha avuto di mediana valori di 1.2 (1.1 - 1.3) ($p < 0.001$) (3).

Nel complesso questi dati promettenti rappresentati nella Tab. 2 (3) mostrano come l’impatto del plasma su trasporti lunghi o che comunque richiedono un tempo maggiore per l’arrivo all’ED , come i soccorsi effettuati in ambienti rurali o nei contesti militari, beneficino sia in termini di sopravvivenza che di risparmio di risorse della somministrazione precoce di plasma.

Table 2. Mortality and Secondary Outcomes

Outcome	Median (IQR)			P Value ^a
	Total Patients	SC Group	Plasma Group	
Participants, No. (%)	626 (100)	329 (52.6)	297 (47.4)	NA
Mortality, No. (%)				
28 d	155 (24.8)	94 (28.6)	61 (20.5)	.02
24 h	106 (16.9)	66 (20.1)	40 (13.5)	.03
Transfusion units received ^b				
First 6 h after ED admission				
RBC	5 (2-10)	6 (2-10)	5 (2-8)	.19
≤20 min	6 (2-13)	6 (2-12)	8 (2-17)	.36
>20 min	5 (2-9)	5 (3-10)	4 (2-8)	.05
FFP	3 (2-6)	4 (2-9)	2 (2-5)	<.001
≤20 min	4 (2-8)	4 (2-8)	4 (2-8)	.94
>20 min	2 (2-6)	5 (2-10)	2 (2-4)	<.001
Platelet	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	.07
≤20 min	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	.68
>20 min	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	.04
First 24 h after ED admission				
RBC	5 (2-10)	6 (3-10)	5 (2-10)	.19
≤20 min	7 (2-13)	7 (2-13)	7 (2-17)	.53
>20 min	5 (2-10)	6 (3-10)	4 (2-8)	.07
FFP	3 (2-7)	4 (2-10)	2 (2-6)	<.001
≤20 min	4 (2-9)	4 (2-9)	5 (2-10)	.40
>20 min	3 (2-6)	5 (2-10)	2 (2-4)	<.001
Platelets	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	.09
≤20 min	2 (1-2)	1 (1-3)	2 (1-2)	.94
>20 min	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	.07
INR at ED arrival				
Overall units	NA	1.3 (1.1-1.6)	1.2 (1.1-1.3)	.004
≤20 min	NA	1.1 (1.1-1.5)	1.3 (1.2-1.4)	.06
>20 min	NA	1.3 (1.1-1.6)	1.2 (1.1-1.3)	<.001
Ventilator-free days, 28-d follow-up				
Survivors (n = 471)	27 (22-28)	27 (24-28)	26 (20-28)	.03
ICU-free days, 28-d follow-up				
Survivors (n = 471)	23 (15-26)	23 (16-26)	23 (14-26)	.72

Abbreviations: ED, emergency department; FFP, fresh frozen plasma; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; NA, not applicable; RBC, red blood cell; SC, standard care.

^a P values were calculated using a χ^2 test, t test, or Wilcoxon Mann-Whitney test as appropriate.

^b One unit was equivalent to 250 mL.

Tab.2:mortalità ed outcome secondari. “Association of prehospital plasma trasfusioni with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes”. .

2.3 Valutazione costo-beneficio del Trial PAMPer - Adams et al

Lo studio (4) nasce come analisi secondaria del trial clinico PAMPer e ha riguardato un arco temporale di 42 mesi, durante i quali sono stati osservati più di 7.200 pazienti distribuiti su 22 basi operative di trasporto aereo medico. In questo periodo, sono state fornite complessivamente 5.103 unità di plasma scongelato, ma solo il 7% (368 unità) è stata

effettivamente somministrata ai pazienti che partecipavano allo studio. Questo dato, da solo, evidenzia una delle principali criticità del programma: l'elevato tasso di spreco del prodotto ematico.

Infatti, sebbene oltre il 70% delle unità non utilizzate sia stato restituito ai centri trasfusionali con l'eventualità di un successivo riutilizzo, ben il 20% delle unità totali (circa un migliaio) è stato considerato irrimediabilmente sprecato. Questo scenario ha inevitabili implicazioni sul piano economico: Il costo stimato per mantenere attivo un programma di questo tipo, per ciascuna base operativa aerea, oscillava tra i 24.000 e i 30.000 dollari all'anno. Tale cifra dipendeva principalmente da tre fattori: la capacità del sistema di riciclare le unità non utilizzate prima della loro scadenza, la distanza tra la base e il centro trasfusionale di riferimento, e la frequenza delle consegne necessarie.

L'analisi degli autori ha inoltre messo in luce come i costi principali non derivino tanto dal plasma stesso quanto da elementi logistici collaterali, tra cui il trasporto, lo stoccaggio e la gestione delle scorte presso le basi elicotteristiche. A complicare ulteriormente il quadro, è stato rilevato che più le basi erano lontane dal centro trasfusionale, maggiori erano le difficoltà operative e i rischi di spreco del plasma.

Alla luce di questi risultati, gli autori concludono che, sebbene la somministrazione precoce di plasma possa offrire vantaggi clinici rilevanti nei pazienti emorragici, la gestione di un programma basato esclusivamente sul plasma scongelato risulta logisticamente complessa e finanziariamente onerosa. In questo senso, il ricorso a emoderivati più stabili, come il plasma liquido a lunga conservazione o il plasma liofilizzato, si configura come una soluzione alternativa più sostenibile per l'ambito preospedaliero.

3. IL PLASMA LIOFILIZZATO

3.1 Definizione e caratteristiche

Il plasma liofilizzato è un emocomponente ottenuto mediante rimozione dell'acqua dal plasma, con successiva possibilità di ricostituzione mediante solvente sterile. L'obiettivo è conservare la funzionalità emostatica del plasma, riducendo al tempo stesso peso, volume, necessità di refrigerazione e tempi di preparazione.

3.2 Evoluzione storica

Il plasma liofilizzato ha una lunga storia di impiego, con ampio utilizzo in epoca bellica e successiva interruzione o limitazione in diversi Paesi a causa dei rischi infettivi associati ai pool di plasma. L'introduzione di tecniche di inattivazione o riduzione dei patogeni ha permesso una nuova fase produttiva, con modelli sviluppati in Francia, Germania, Sudafrica e in programmi industriali più recenti.

3.3 COMPARAZIONE TRA PLASMA FRESCO CONGELATO [FFP] E PLASMA LIOFILIZZATO [LP]

L'impiego del plasma fresco congelato in ambiente extraospedaliero presenta alcune limitazioni logistiche, tra cui la necessità di conservazione a basse temperature di almeno -20° temporaneamente e normali di -30°, i tempi di scongelamento e la difficoltà di trasporto. In questo contesto si inserisce il crescente interesse per il plasma liofilizzato (lyophilized plasma, LP).

Vari studi analizzano e mettono a confronto le proprietà emostatiche del LP con il FFP. L'obiettivo era quello di verificare se si poteva rendere più reperibile e facile l'utilizzo del plasma in contesti pre-ospedalieri riducendone l'impatto sulla catena logistica pur mantenendo intatte le proprie capacità.

Martinaud et al. hanno analizzato l'effetto della liofilizzazione sul plasma umano e in particolare sulle capacità emostatiche confrontando 24 lotti di plasma sia prima che dopo la liofilizzazione: nel LP rispetto al FFP si è vista una differenza significativa nella riduzione dei fattori V e VIII della coagulazione, un aumento del PT e del aPTT (che rimanevano comunque nei range di riferimento) mantenendo inalterati i valori degli altri fattori come mostrato nella tab. 3 (5)

Table 1. Coagulation Factors and Inhibitors in FFP versus FLYP

Analyte	FFP (n = 24)	FLyP (n = 24)	Reference Range	% Variation	P Value
Prothrombin time (ratio test/control)	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	<1.5	8 ± 3	<0.05
Activated partial thromboplastin time (s)	35.0 ± 1.3	39.0 ± 2.4	30–40	11 ± 5	<0.001
Fibrinogen (g/l)	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2–4	0	0.39
Factor VIIIc (U/ml)	0.77 ± 0.11	0.62 ± 0.10	0.5–1.5	–20 ± 7	<0.001
Factor V (U/ml)	85 ± 18	51 ± 16	70–120	–25 ± 12	<0.05
Factor XI (U/ml)	76 ± 12	79 ± 11	50–140	6 ± 5	0.74
Factor XIII (U/ml)	101 ± 17	103 ± 12	20–120	3 ± 7	0.94
Protein C (U/ml)	96 ± 8	96 ± 9	70–120	0	0.72
Protein S (U/ml)	84 ± 13	77 ± 16	70–140	–7 ± 12	0.12
Antithrombin (U/ml)	103 ± 4	101 ± 5	80–120	–3 ± 2	0.18
Alpha ₂ antiplasmin (U/ml)	94 ± 3	95 ± 3	80–120	1 ± 3	0.67

Tab. 3: fattori della coagulazione e inibitori nel FFP e nel LP. “In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma” di Martinaud et al.

Nonostante queste differenze di cui andrebbero approfondite le cause, anche secondo gli autori, non sono emerse differenze significative soprattutto nelle capacità globali di formazione del coagulo in vitro. Queste capacità infatti rimangono invariate durante l'esecuzione della tromboelastografia con R time e un α angel invariato come mostrato nella tab. 4. (5)

Table 3. Thromboelastometric Results of FFP versus FLYP

	FFP	FLyP	P Value
TEG analyses			
R time (s)	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.4	0.07
α angle (degrees)	78.8 ± 2.4	79.4 ± 2.4	0.09
Maximum amplitude (mm)	41.1 ± 2.6	40.7 ± 1.6	0.45

Tab.4: risultati della tromboelastografia tra FFP e LP “In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma” di Martinaud et al.

Sheffield et al. (6) hanno valutato anch'essi le differenze tra il FFP e il LP. Anche durante questo trial sono state confrontate le capacità coagulative di entrambi i tipi di plasma osservando l'assenza di differenze statisticamente significative tra il FFP e il LP. In questo caso rispetto a Martinaud et al. (5) non sono state rilevate differenze significative in termini di fattore V e VIII ma solo per quanto riguarda PT e aPTT che anche in questo caso rientrano in valori accettabili per essere considerati sicuri. Ulteriore prova che il LP può essere una valida alternativa al FFP soprattutto in ambienti in cui la semplificazione della catena logistica può giocare un ruolo fondamentale. I risultati di questo studio possono essere osservati nella Tab. 5

Fattori della coagulazione e inibitori confrontati tra FFP e LP

Parametro	FP (n=24)	TFDP (n=24)	CC-AFFP (n=24)	CC-TFDP (n=24)	Differenza (%)	P-value
Fattore II (prothrombin)	100 ± 10	98 ± 12	110 ± 15	108 ± 14	-2	0,35
Fattore V	95 ± 8	93 ± 9	100 ± 10	98 ± 11	-2	0,40
Fattore VII	90 ± 7	88 ± 8	95 ± 9	93 ± 10	-2	0,45
Fattore VIII	85 ± 6	83 ± 7	90 ± 8	88 ± 9	-2	0,50
Fattore IX	80 ± 5	78 ± 6	85 ± 7	83 ± 8	-2	0,55
Fattore XI	75 ± 4	73 ± 5	80 ± 6	78 ± 7	-2	0,60
Fattore XIII	70 ± 3	68 ± 4	75 ± 5	73 ± 6	-2	0,65
Fibrinogeno (g/L)	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	-5	0,30
Proteina C (%)	90 ± 8	88 ± 9	92 ± 8	90 ± 9	-2	0,35
Proteina S (%)	85 ± 7	83 ± 8	87 ± 7	85 ± 8	-2	0,40
Antitrombina (%)	80 ± 6	78 ± 7	82 ± 6	80 ± 7	-2	0,45
α2-Antiplasmina (%)	75 ± 5	73 ± 6	77 ± 5	75 ± 6	-2	0,50
ADAMTS13 (%)	70 ± 4	68 ± 5	72 ± 4	70 ± 5	-2	0,55

Fattore von Willebrand (vWF, %)	65 ± 3	63 ± 4	68 ± 3	66 ± 4	-2	0,60
TAT (ng/mL)	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	-10	0,25
D-dimero (µg/mL)	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	-20	0,20
C3a (ng/mL)	50 ± 5	82 ± 8	55 ± 5	85 ± 9	+64	<0,001
C5a (ng/mL)	30 ± 3	32 ± 4	35 ± 4	37 ± 5	+6	0,05
pH	7,4 ± 0,1	7,3 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,3 ± 0,1	-1	0,10
Osmolalità (mOsm/kg)	280 ± 10	275 ± 10	285 ± 10	280 ± 10	-2	0,15
Tempo di protrombina (PT, s)	12,0 ± 0,5	12,5 ± 0,5	12,0 ± 0,5	12,5 ± 0,5	+4	0,05
Tempo di aPTT (s)	30,0 ± 1,0	31,5 ± 1,0	30,0 ± 1,0	31,5 ± 1,0	+5	0,05
IgG anti-SARS-CoV-2 (AU/mL)	50 ± 10	5000 ± 1000	55 ± 10	5200 ± 1000	+9900	<0,001
Inibizione del legame recettoriale (%)	10 ± 2	90 ± 5	12 ± 2	92 ± 5	+800	<0,001

Tab. 5 Fattori della coagulazione e inibitori tra FFP e LP. “Retention of hemostatic and immunological properties of frozen plasma and COVID-19 convalescent apheresis fresh-frozen plasma produced and freeze-dried in Canada” Sheffield et al.

In conclusione possiamo affermare che il LP conserva la maggior parte delle proprietà emostatiche del FFP (5) (6), ma con il grande vantaggio di una conservazione a temperatura ambiente che arriva a 2 anni (7) a condizione che sia mantenuto in un luogo asciutto e protetto dalla luce esterna. Oppure lo stesso studio ha sempre evidenziato come a distanza fino a 15 mesi di mantenimento in condizioni non controllate sul campo si è visto un calo di fibrinogeno, fattori V e XI, e proteina S con un aumento dell’INR e aPTT. Tuttavia, questi valori erano ancora entro i limiti normali di laboratorio (7) come visibile in tabella numero 6.

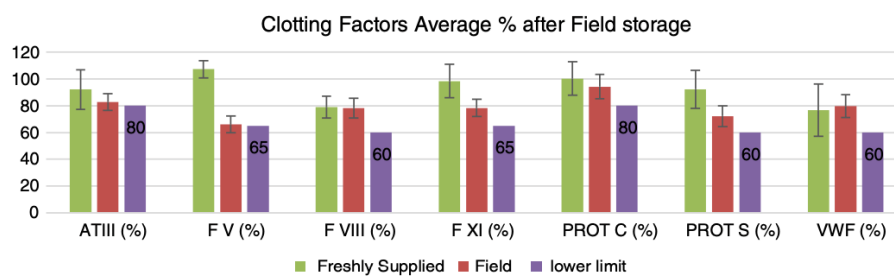


Fig. 1. Clotting factors average percentage after field storage. Average clotting factors levels ATIII, factor V, factor VIII, factor XI, protein C, protein S, VWF, and standard error following 15 months of field storage. Lower limit indicates laboratory normal range. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

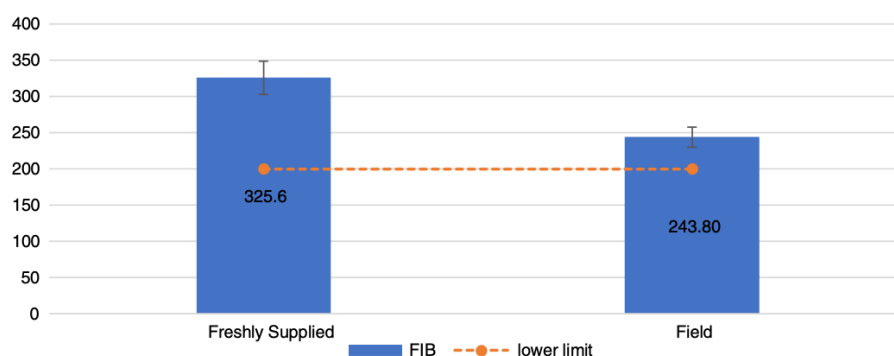


Fig. 2. Average fibrinogen (FIB) levels after field storage: Average fibrinogen levels (mg/dL) and standard error after field storage for approximately 15 months (manufacturer shelf life). Lower limit indicates laboratory normal range. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Tab 6: variazioni dei valori emostatici del plasma liofilizzato anche dopo 15 mesi di conservazione in ambiente non controllato (7)

4. EVIDENZE CLINICHE DEL PLASMA LIOFILIZZATO

4.1 Studio retrospettivo francese di Nguyen et al. (2018)

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto da Nguyen et al. (8) ha analizzato l'impatto dell'utilizzo del plasma liofilizzato francese (FLyP) rispetto al tradizionale plasma fresco congelato (FFP) nella gestione trasfusionale iniziale dei pazienti politraumatizzati gravi. Il contesto clinico dello studio è rappresentato da un trauma center di livello 1, nel quale i ricercatori hanno valutato se l'impiego del FLyP potesse favorire una somministrazione più rapida di plasma e un miglioramento precoce del rapporto trasfusionale tra plasma e globuli rossi (RBC), fattori determinanti nella rianimazione emostatica dei pazienti con coagulopatia da trauma (TIC) (9).

Lo studio ha incluso pazienti adulti con trauma maggiore ammessi in pronto soccorso tra gennaio 2012 e dicembre 2015, i quali avevano ricevuto almeno due unità di globuli rossi nelle prime fasi della rianimazione. I partecipanti sono stati suddivisi in due coorti a seconda del tipo di plasma somministrato inizialmente: un gruppo trattato con FLyP e uno con FFP. L'obiettivo primario dello studio era confrontare il tempo alla prima trasfusione di plasma e il tempo necessario per raggiungere un rapporto di 1:1 tra plasma e RBC, considerato ottimale secondo le attuali linee guida per il controllo dell'emorragia massiva. Tra gli obiettivi secondari figuravano l'incidenza di trasfusioni massive, definite come la necessità di oltre 10 unità di RBC nelle prime 24 ore, e la valutazione della mortalità precoce.

I risultati hanno mostrato un chiaro vantaggio del FLyP in termini di rapidità nella somministrazione di plasma:

- Il tempo mediano alla prima trasfusione di plasma nel gruppo FLyP è stato significativamente inferiore: 15 minuti (IQR: 10–25), rispetto a 95 minuti (IQR: 70–145) nel gruppo FFP. La differenza è risultata altamente significativa ($p < 0,0001$).
- Il tempo per raggiungere il rapporto 1:1 tra plasma e RBC è stato più breve nel gruppo FLyP, permettendo una gestione trasfusionale più tempestiva e adeguata nelle fasi critiche iniziali del trattamento.
- Un altro dato rilevante riguarda l'incidenza di trasfusioni massive, che è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con FLyP (7% nel gruppo FLyP vs. 45% nel gruppo FFP; $p < 0,0001$).

- Nonostante questi risultati incoraggianti, non è stata osservata una differenza significativa nella mortalità complessiva tra i due gruppi, indicando che, sebbene il FLYP migliori l'efficienza della rianimazione emostatica, ulteriori studi sono necessari per verificarne un impatto diretto sulla sopravvivenza.

Lo studio suggerisce che l'uso del plasma liofilizzato francese può rappresentare una soluzione altamente efficace per superare le limitazioni logistiche del plasma fresco congelato, in particolare nelle prime ore dopo il trauma, definite spesso come la "golden hour". Grazie alla sua rapida ricostituzione (circa 6 minuti) e alla possibilità di stoccaggio a temperatura ambiente, il FLYP consente un'infusione precoce e facilita il raggiungimento dei target trasfusionali ottimali.

Questi risultati supportano l'introduzione del FLYP nei protocolli di emergenza, specialmente in contesti operativi dove le risorse sono limitate o dove è richiesta una risposta immediata, come nei teatri di guerra, negli scenari di disastri naturali o in ambito preospedaliero. Tuttavia, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi prospettici e randomizzati per consolidare le evidenze raccolte e valutare appieno l'impatto del FLYP su esiti clinici a lungo termine.

4.2 Lo studio TRAUC (2018)

Per quanto riguarda l'analisi tramite un CRT della sicurezza ed efficacia del plasma liofilizzato rispetto al plasma fresco congelato su pazienti politraumatizzati in shock emorragico in letteratura si può trovare lo studio TRAUC del 2018 (10) realizzato in Francia con l'utilizzo del FlyP (il plasma liofilizzato francese). L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione delle concentrazioni di fibrinogeno a 45 minuti dopo la randomizzazione. I secondari invece riguardano: il tempo necessario per la trasfusione, la variazioni dei parametri coagulativi anche in tempi successivi ai 45' dalla randomizzazione (APTT, PT, fattore II e fattore V), la misurazione degli emoderivati necessari durante la gestione dei pazienti presi in esame e la mortalità a 30.

Nello studio sono stati randomizzati nel complesso 48 pazienti divisi in equamente tra il gruppo sperimentale con FLYP e gruppo controllo con FFP a cui sono stati somministrate rispettivamente 4 unità di plasma ciascuno nella formulazione prevista per il proprio gruppo di randomizzazione.

L'analisi dei risultati ha evidenziato un vantaggio significativo del gruppo FLYP rispetto al FFP. A 45 minuti dalla randomizzazione, il livello medio di fibrinogeno nel gruppo FLYP era significativamente più elevato, con una differenza media aggiustata di +0,29 g/L (IC 95%: 0,08–0,49; $p = 0,006$) come può essere osservato nella tab. 7. Questo dato assume rilevanza clinica considerando che un basso livello di fibrinogeno è un fattore prognostico negativo nel trauma (11) (12) (13) (14).

Table 2 Primary outcome: fibrinogen level (g L^{-1}) at 45 min after randomization

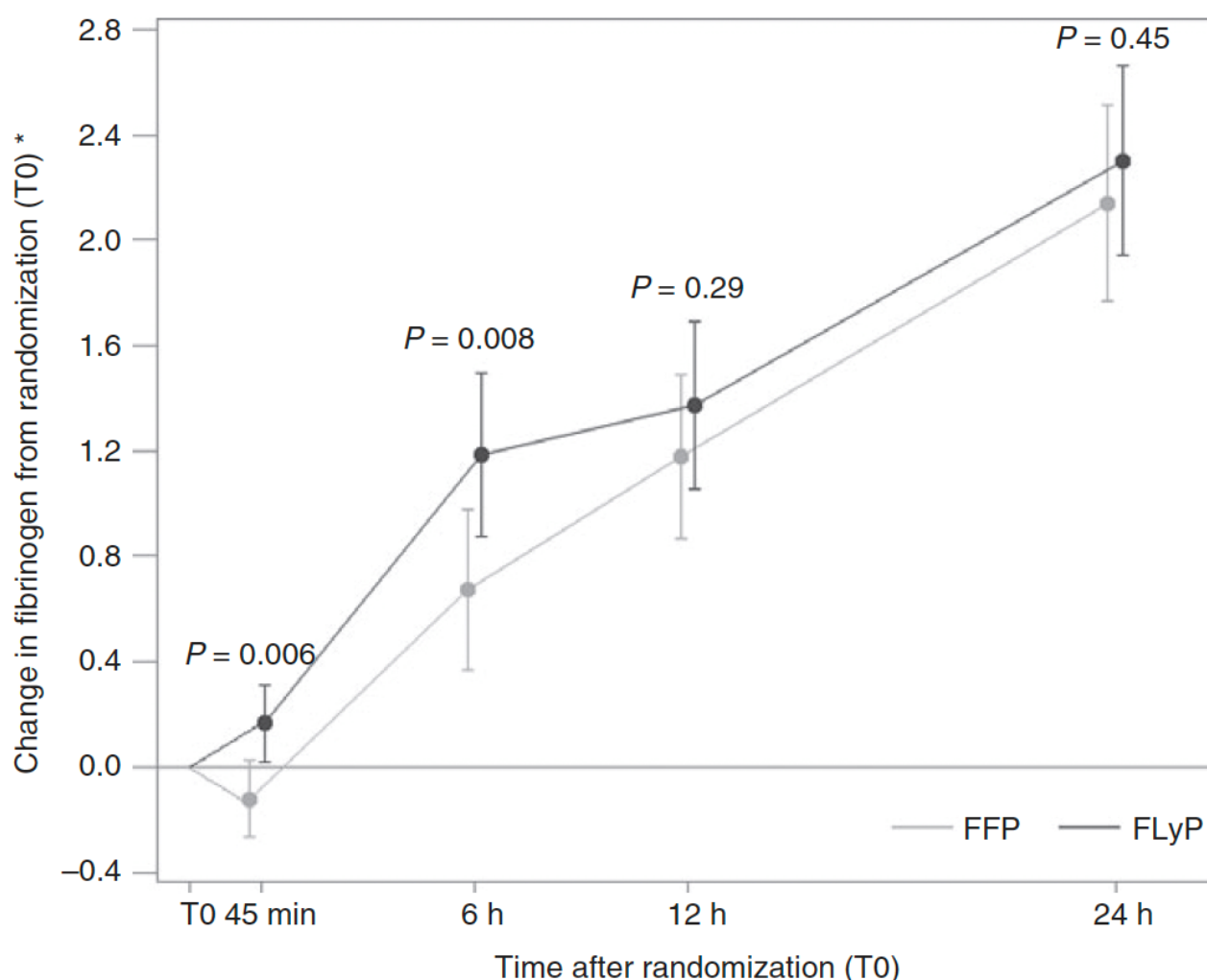
	FlyP		FFP		Difference in fibrinogen at T45 adjusted on baseline value, mean (95% CI)*	P-value*
	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD		
ITT analysis						
T0	23	1.44 ± 0.90	24	1.14 ± 0.51	0.29 (0.08 to 0.49)	0.006
T45	23	1.57 ± 0.78	24	1.05 ± 0.51		
PP analysis						
T0	21	1.41 ± 0.94	21	1.12 ± 0.49	0.40 (0.23 to 0.57)	<0.001
T45	21	1.56 ± 0.81	21	0.93 ± 0.40		

Tab. 7: livelli di fibrinogeno a 45' dopo la randomizzazione valutati per ITT (intention to treat) e PP (per protocol)

Analizzando inoltre in modo più ampio i risultati anche degli altri fattori della coagulazione insieme a parametri restituito da un emogas anche oltre i 45 minuti dalla randomizzazione si è osservato:

- **FIBRINOGENO**: dopo sei ore, il gruppo FLYP ha mantenuto un valore elevato di 1.75 ± 0.3 g/L, mentre il gruppo FFP ha mostrato solo un miglioramento limitato, con un valore di 1.54 ± 0.4 g/L ($p = 0.006$), i dati sono riportati nell'immagine 2. Questi risultati suggeriscono che FLYP è più efficace nel ripristinare rapidamente e mantenere i livelli di fibrinogeno, un aspetto cruciale nel trattamento della coagulopatia da trauma.
- **PT**: A 45 minuti, i pazienti trattati con FLYP hanno mostrato un PT di 15.9 ± 0.8 secondi, significativamente inferiore rispetto al gruppo FFP, che ha registrato 18.4 ± 1.0 secondi ($p < 0.001$). Questo indica un miglioramento più marcato e rapido della funzione coagulativa nel gruppo trattato con plasma liofilizzato e a sei ore, il PT nel gruppo FLYP si è mantenuto stabile a 16.2 ± 0.6 secondi, mentre nel gruppo FFP è rimasto elevato, a 17.9 ± 1.0 secondi ($p = 0.027$), suggerendo una ripresa meno rapida e meno stabile della coagulazione.

- FATTORE II FATTORE V: A 45 minuti, il fattore II era al 67.1 ± 7.5 nel gruppo FLYP, rispetto al $56.3 \pm 6.6\%$ nel gruppo FFP ($p < 0.001$) e a 6 ore il gruppo FLYP ha mantenuto livelli elevati: 66.4 ± 6.4 rispetto al gruppo FFP che ha mantenuto livelli di $61.2 \pm 6.1 \pm 7.1$ per il fattore II ($p = 0.006$). A 45 minuti il fattore V si attestava su 59.2 ± 5.8 per FLYP e 48.7 ± 6.1 per il FFP ($p < 0.001$) mentre a sei ore il gruppo FLYP ha avuto valori di 57.5 ± 5.1 e il gruppo FFP di 52.2 ± 5.9 ($p = 0.038$).



Imm. 2: variazione dei livelli di fibrinogeno rispetto al tempo della randomizzazione al T+45', T+6h, T+12h e T+24

In sintesi, i risultati dello studio di Garrigue et al. mostrano che il trattamento con plasma liofilizzato (FLYP) è significativamente più efficace rispetto al plasma fresco congelato (FFP) per quanto riguarda il rapido incremento dei livelli di fibrinogeno, il miglioramento del PT e il recupero dei fattori della coagulazione (II e V) nei pazienti traumatizzati. I benefici di FLYP sono evidenti già a 45 minuti dall'inizio del trattamento e persistono a sei ore, suggerendo che FLYP possa rappresentare un'opzione terapeutica vantaggiosa per la

gestione precoce della coagulopatia indotta da trauma, soprattutto in contesti dove non si può garantire un rapido accesso alla damage control surgery (DCS) come negli ambienti rurali e militari ad alta intensità. I risultati ottenuti sicuramente beneficiano del tempo necessario all'inizio della somministrazione dopo la randomizzazione con tempo mediano di 14' (IQR 5-30) in LP rispetto a 77' (IQR 64-90) del FFP ($p<0.001$) e la fine della somministrazione delle 4 unità di plasma dopo 45' (IQR 45-70) nel LP e 112' (IQR 91-125) nel FFP ($p<0.001$).

In questo studio durante la gestione nelle prime 24 si sono osservate variazioni statistiche in termini di fibrinogeno concentrato utilizzato ($p=0.052$) tra i 2 gruppi ma non nelle altre forme di fluidi usati per la terapia di supporto, come riportato in tabella 8, e sono emerse lievi differenze in termini di mortalità a 30 giorni (22% nel gruppo LP e 29% nel gruppo FFP), ma non rilevanti statisticamente.

	FLyP		FFP		<i>P</i> -value
	No.	Median [IQR]	No.	Median [IQR]	
Fibrinogen concentrates, 1.5-g doses	23	2 [0–3]	24	3 [2–4]	0.052
Crystalloids, 500-mL doses	21	3 [2–4]	22	4 [3–5]	0.28
Colloids, 500-mL doses	22	1.5 [1–2]	23	2 [1–4]	0.12
Platelet concentrate, units	23	0 [0–1]	24	1 [0–2]	0.14
Red blood cell, units	23	6 [4–10]	24	7 [6–11.5]	0.12
Plasma, units	23	4 [4–8]	24	5.5 [4–9]	0.27

IQR, interquartile range; FFP, fresh frozen plasma; FLyP, French lyophilised plasma.

Tab. 8: utilizzo di emocomponenti tra il gruppo LP e FFP.

Gli autori considerano la possibilità di utilizzare il plasma scongelato in anticipo (detto "extended-thawed FFP") per superare i ritardi legati allo scongelamento del plasma fresco congelato (FFP), e questo tipo di plasma può essere conservato tra 1 e 6 °C fino a 5 giorni. Questo approccio è stato utilizzato, ad esempio, nello studio PROPPR (15) o lo studio PAMPer (1), dove il plasma era pronto all'uso subito all'arrivo del paziente. Tuttavia, Garrigue et al. sottolineano che questa è una soluzione subottimale, perché:

- L'attività dei fattori della coagulazione può ridursi col tempo.
- C'è un rischio teorico di contaminazione batterica.
- Può aumentare l'esposizione ai ftalati, sostanze potenzialmente tossiche.
- Si rischia spreco di plasma, soprattutto nei piccoli centri dove la domanda è imprevedibile (4).
- Porta a sovrautilizzo di plasma AB, perché in fase iniziale non si conosce ancora il gruppo sanguigno del paziente e si preferisce usare plasma universale (AB), che è raro. A differenza del FLYP che proprio perché è pensato per l'utilizzo in emergenza è già tendenzialmente prodotto con plasma universalmente compatibile (AB) e può essere somministrato a qualsiasi paziente indipendentemente dal gruppo sanguigno, il che è un enorme vantaggio logistico nelle emergenze.

In conclusione Il FLYP risulta superiore all'FFP per quanto riguarda la rapidità di somministrazione e l'efficacia nell'aumentare il fibrinogeno e migliorare la TIC. È un'opzione promettente per la gestione dei traumi, soprattutto in contesti logistici difficili come scenari di guerra, disastri naturali o attentati terroristici.

.4.3 Trial PREHO-PLYO (2022)

Lo studio PREHO-PLYO (22), un trial clinico randomizzato e multicentrico, ha valutato l'efficacia dell'uso preospedaliero di plasma liofilizzato somministrato da equipe avanzate con medico (in ambiente urbano) a bordo nel ridurre l'incidenza di TIC nei pazienti politraumatizzati ad alto rischio di shock emorragico. I pazienti avevano più di 18 anni e soddisfacevano specifici criteri clinici già definiti in precedenza (23) e cinetici secondo le linee guida francesi Vittel simili alle linee guida sul field triage (24). L'endpoint primario era l'INR al momento dell'arrivo in ospedale, mentre tra gli endpoint secondari figuravano il fabbisogno trasfusionale, il Δ INR preospedaliero, i livelli di fibrinogeno, la sopravvivenza a 30 giorni e l'incidenza di complicanze.

Un totale di 134 pazienti è stato incluso nell'analisi (68 nel gruppo plasma e 66 nel gruppo controllo trattato con soluzione fisiologica). I due gruppi erano comparabili per età, severità del trauma e parametri vitali. Il gruppo sperimentale ha ricevuto 4 U di LP, viceversa il gruppo controllo ha ricevuto 1000cc di NS.

L'INR mediano all'arrivo in ospedale era di 1,21 nel gruppo plasma e 1,20 nel gruppo controllo, senza differenze statisticamente significative ($P = 0,88$). Anche il Δ INR, la

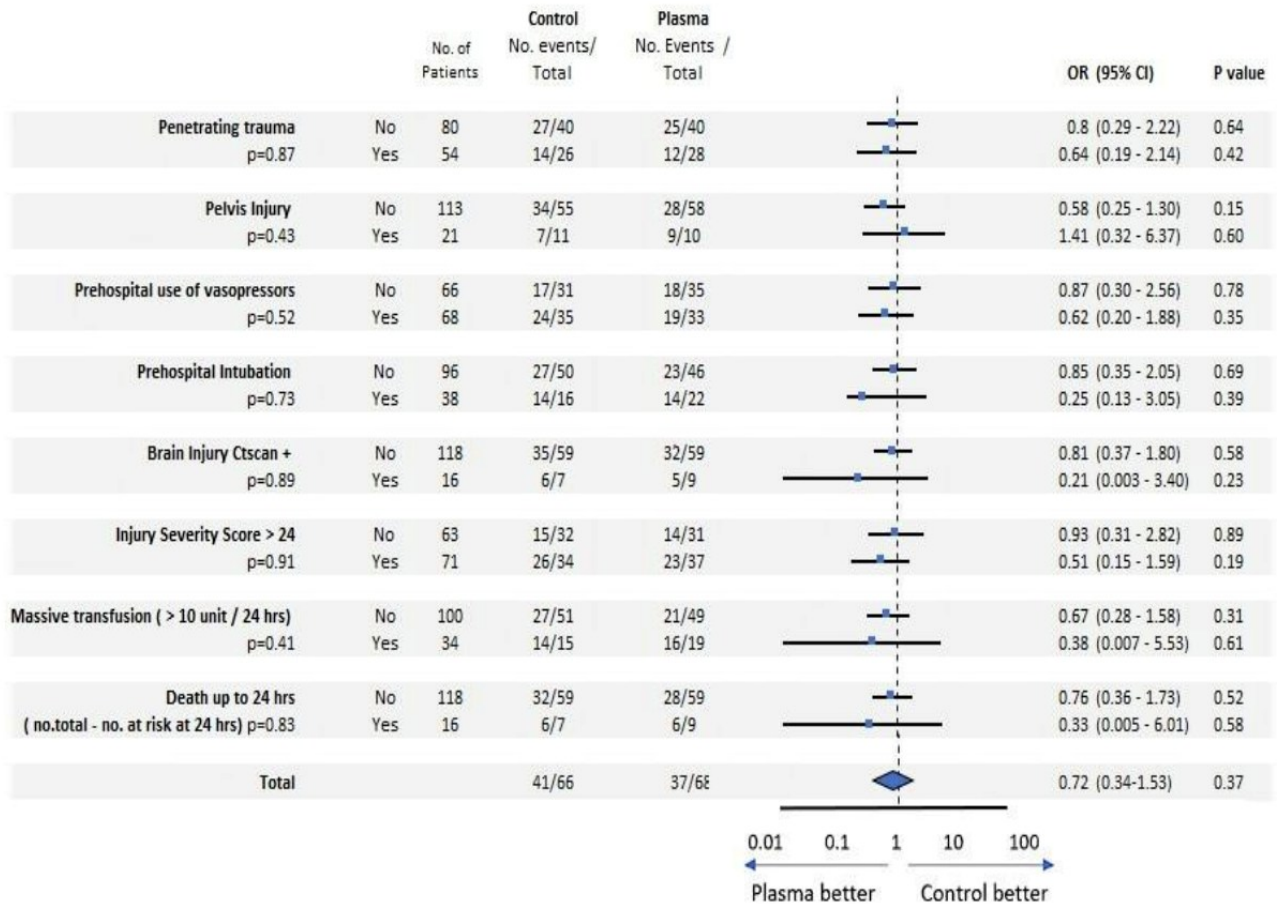
necessità di trasfusioni massive, i livelli di fibrinogeno e la sopravvivenza a 30 giorni non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi. L'unica differenza significativamente osservabile è stato il valore di INR misurato sul posto con un POC. I risultati sono visibili nella tabella 9.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes

Outcome ^b	Treatment group ^a		Effect size (95% CI) ^c	P value
	Control (n = 66)	Plasma (n = 68)		
Primary				
Laboratory INR, median (IQR)	1.20 (1.10-1.39)	1.21 (1.12-1.49)	-0.01 (-0.09 to 0.08)	.88
Laboratory INR in a given range ^d				
<1.20	26 (39.4)	31 (45.6)	1.29 (0.61 to 2.71)	.51
1.20-1.50	25 (37.9)	19 (27.9)	0.64 (0.29 to 1.40)	
>1.50	15 (22.7)	18 (26.5)	1.12 (0.48 to 2.65)	
Secondary				
Median prothrombin time, % of normal ^e	73 (64-82)	75 (52-83)	1.9 (-6.1 to 9.9)	.65
Fibrinogen level, median (IQR), mg/dL	190 (150-230)	210 (150-250)	19 (-11 to 49)	.22
Factor level, median (IQR), %				
II	74.6 (60.1-85.7)	71.1 (59.1-84.5)	-3.5 (-14.5 to 7.6)	.53
V	72.0 (55.1-85.0)	61.3 (36.8-80.5)	-10.7 (-30.2 to 8.8)	.27
VII	81.3 (73.2-93.3)	71.1 (55.7-88.8)	-10.2 (-23.0 to 2.7)	.12
X	76.9 (59.2-88.5)	74.8 (58.8-90.4)	-2.1 (-16.6 to 12.4)	.77
Point-of-care INR measure 1, median (IQR) ^f	1.00 (1.00-1.10)	1.10 (1.00-1.20)	0.10 (0.06 to 0.14)	<.001
Measure 2 ^g	1.00 (1.10-1.30)	1.10 (1.10-1.20)	0 (-0.20 to 0.20)	>.99
ΔINR ^h	0 (0-0.003)	0 (0-0.002)	0 (-0.003 to 0.002)	.68
Massive transfusion received in first 24 h ^{i,j}	4 (6.1)	7 (10.3)	1.78 (0.42 to 8.68)	.37
Total 6-h volume of blood components transfused, median (IQR), U ^j				
Packed red blood cells	4 (2-8)	4 (2-6)	0 (-1.9 to 1.9)	.32
Fresh frozen plasma	4 (3-7)	4 (2-6)	0 (-1.1 to 1.2)	.98
Platelets	1 (1-2)	1 (1-2)	0.99 (0.76 to 1.29)	.94
Total 24-h volume of blood components transfused, median (IQR), U ^j				
Packed red blood cells	4 (2-8)	5 (2-7)	1.0 (-0.9 to 2.9)	.65
Fresh frozen plasma	4 (3-8)	5 (3-8)	1.0 (-1.6 to 3.6)	.98
Platelets	1 (1-2)	1 (1-2)	0 (-0.87 to 0.87)	.96
Vasopressors needed within 24 h	33 (50.0)	34 (50.0)	1.03 (0.49 to 2.15)	.93
Urgent surgery during the initial 24 h ^k	47 (71.2)	49 (72.1)	1.04 (0.46 to 2.37)	.91
Duration of stay in the ICU, median (IQR), d	2 (1-7)	3 (1-9)	1.0 (-1.6 to 3.6)	.45
Ventilator-free time to 28-d follow-up, median (IQR), d ^l	28 (27-28)	28 (28-28)	0 (-0.22 to 0.22)	.39
Time out of ICU to 28-d follow-up, median (IQR), d ^l	26 (23-27)	25 (17-27)	-1.0 (-5.9 to 3.9)	.24
Duration of hospitalization, median (IQR), d	10 (2-20)	9 (3-24)	-1.0 (-9 to 7)	.80
Multiorgan failure	3 (4.5)	1 (1.5)	0.31 (0.01 to 4.05)	.29
Sepsis	4 (6.1)	7 (10.3)	1.78 (0.42 to 8.68)	.37
Death				
Within 6 h	2 (3.0)	3 (4.4)	1.48 (0.16 to 18.18)	.67
Within 24 h	6 (9.1)	9 (13.2)	1.52 (0.45 to 5.53)	.45
28-d Mortality	10 (15.2)	12 (17.6)	1.20 (0.43 to 3.37)	.70

Tab. 9: risultati principali a confronto tra i gruppi LP e SOC

Anche valutando i vari sottogruppi ottenuti non sono state osservate differenze significative in termini di INR. Non è quindi stato trovato un tipo di sottogruppo che nello specifico possa aver beneficiato del LP rispetto alle SOC. I vari valori sono visibili nell'immagine 3.



Imm 3: influenza del LP nei vari sottogruppi analizzati.

Dal punto di vista della sicurezza e fattibilità, la somministrazione di plasma liofilizzato è risultata tecnicamente gestibile e non ha aumentato i tempi di permanenza sul luogo dell'evento. Non sono stati registrati eventi avversi legati alla trasfusione, sebbene in alcuni casi siano stati segnalati rallentamenti nel flusso infusivo dovuti a residui non completamente disciolti. Nella tabella 10 sono visibili gli eventi avversi.

Table 3. Adverse Events Reported in the Intention-to-Treat Population (n = 150)

Adverse events ^a	Treatment group, No. of patients	
	Control (n = 74)	Plasma (n = 76)
All	16	16
Deaths	10	12
Thrombotic events	3	1
Cerebrovascular accident ^b	0	1
Myocardial infarction	1	0
Pulmonary embolism	2	0
Transfusion reaction ^c	0	0
Cardiac arrest	2	0
Sepsis	0	2
Kidney failure	1	0
Seizure	0	1

Tab. 10: eventi avversi segnalati nei 2 gruppi studio

I risultati dello studio PREHO-PLYO evidenziano che la somministrazione preospedaliera di plasma liofilizzato da parte di team di soccorso avanzato con medico a bordo è fattibile e sicura, senza prolungare i tempi di intervento sul campo. Tuttavia, l'assenza di un effetto significativo sull'INR all'arrivo in ospedale suggerisce che il plasma liofilizzato, somministrato in un contesto preospedaliero avanzato come quello francese, non comporta un chiaro beneficio clinico in termini di correzione precoce della coagulopatia da trauma. È possibile che la rapidità dell'intervento medico sul territorio e l'impiego precoce di altri trattamenti come l'acido tranexamico abbiano attenuato l'effetto osservabile del plasma. Inoltre, l'ampliamento dei criteri di inclusione potrebbe aver portato all'arruolamento di pazienti con coagulopatia meno grave, riducendo così la possibilità di rilevare un beneficio clinico significativo. Nonostante ciò, il plasma liofilizzato rimane una risorsa promettente per il trattamento precoce delle emorragie traumatiche, soprattutto in contesti dove i tempi di trasporto sono lunghi o dove l'accesso a emocomponenti tradizionali è limitato, come in scenari militari o remoti. Resta aperta la questione sull'identificazione di sottogruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da questa strategia.

4.4 Trial RePHILL

Questo trial realizzato in UK (25) è un randomizzato controllato che ha coinvolto 4 centri e ha visto l'arruolamento di 432 pazienti traumatizzati a rischio di shock emorragico (identificati con PAS < 90 mmHg o polso radiale non percepibile). L'obiettivo primario composito consiste in: valutazione della sopravvivenza all'evento clinico e/o la clearance

dei lattati (misurati al tempo 0 e poi dopo 2h, 6h, 12h e 24h). Come obiettivi secondari ci sono stati: la misurazione degli emoderivati utilizzati dopo l'arrivo al ED, i segni vitali, i tempi di soccorso, la concentrazione di Hb, gli eventi di MOF e i distress respiratori acuti. Altro aspetto che nuovamente si è voluto valutare sono state le reazioni avverse da trasfusione.

I Pazienti arruolati al seguito della randomizzazione potevano ricevere 2 unità di pRBC 0 Rh neg. + 2 unità di LP per il gruppo sperimentale o 1 litro di NS nei pazienti del gruppo di controllo. La somministrazione è stata iniziata e continuata fino al raggiungimento di 90 mmHg di PAS o alla ripresa della presenza del polso radiale (per poi venire ripresa in caso di peggioramento dei parametri emodinamici) e dopo l'arrivo al ED l'utilizzo di nuove emazie o fluidi era a discrezione dei medici ospedalieri.

Il punteggio mediano di gravità del trauma era elevato (ISS 36, IQR 25–50; NISS 43, IQR 34–57) e la pressione arteriosa media pre-randomizzazione era di 73/46 mmHg. Prima della randomizzazione, i pazienti avevano ricevuto in media 430 mL di fluidi cristalloidi e acido tranexamico nel 90% dei casi.

Il gruppo PRBC–LyoPlas ha ricevuto in media 1,57 unità (443 mL) di emazie concentrate e 1,25 unità (266 mL) di plasma liofilizzato, mentre il gruppo controllo ha ricevuto 2,55 unità (638 mL) di soluzione salina allo 0,9%.

L'outcome primario si è verificato nel 64% dei partecipanti nel gruppo PRBC–LyoPlas e nel 65% nel gruppo di controllo (risk ratio aggiustato 1,01 [95% CI 0,88–1,17], differenza assoluta –0,025% [–9 a 9]), senza differenze statisticamente significative tra i gruppi nei tassi dei singoli componenti dell'outcome (mortalità episodica e clearance del lattato). I segni vitali e le concentrazioni di lattato all'arrivo in ospedale, così come la mortalità a 3 ore e a 30 giorni, non differivano significativamente tra i gruppi. Tuttavia, la concentrazione media di emoglobina all'arrivo era più alta nel gruppo PRBC–LyoPlas, e il numero di pazienti con emoglobina <80 g/L era maggiore nel gruppo controllo. L'uso di emocomponenti dopo il ricovero fino a 24 ore è risultato simile tra i gruppi, ma il consumo complessivo (prehospedaliero e ospedaliero) di sangue e plasma è stato superiore nel gruppo PRBC–LyoPlas. I dati sono visibili nella tabella 11.

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group	0.9% sodium chloride group	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted average difference (95% CI)
Primary outcome				
Episode mortality or failure to clear lactate, or both	128/199 (64%)	136/210 (65%)	1.01 (0.88 to 1.17)*; p=0.86	-0.025% (-9 to 9)†; p=1.00
Secondary outcomes				
Episode mortality	88/203 (43%)	99/218 (45%)	0.97 (0.78 to 1.20)*; p=0.75	-3% (-12 to 7)†; p=0.57
Failure to clear lactate	98/196 (50%)	113/206 (55%)	0.94 (0.78 to 1.13)*; p=0.52	-5% (-14 to 5)†; p=0.33
Post-intervention fluids, mL	123 (310), 207	160 (389), 221	..	-34 (-101 to 32)‡; p=0.31
Time to ED arrival, mins				
From 999 call	90 (35)	91 (35)	..	0.60 (-6.14 to 7.35)‡; p=0.86
From randomisation	37 (22)	35 (22)	..	3.03 (-1.40 to 7.46)‡; p=0.18
Vital signs at ED arrival				
Heart rate, bpm	107 (29)	105 (24)	..	-0.80 (-5.83 to 4.23)§; p=0.76
Systolic blood pressure, mm Hg	114 (27)	114 (29)	..	-1.19 (-8.19 to 5.82)§; p=0.74
Diastolic blood pressure, mm Hg	75 (24)	72 (24)	..	2.26 (-3.77 to 8.29)§; p=0.46
Respiratory rate per min	20 (6.5)	19 (5.6)	..	0.59 (-0.79 to 1.97)§; p=0.40
Oxygen saturation	97 (5%)	97 (5%)	..	0.48 (-0.86 to 1.82)§; p=0.48
Laboratory results (ED arrival)				
Lactate concentration, mmol/L	7.04 (4.50)	6.93 (4.58)	..	-0.08 (-0.97 to 0.82)§; p=0.87
INR >1.5	12/84 (14%)	12/74 (16%)	0.91 (0.44 to 1.90)*; p=0.80	..
Haemoglobin concentration, g/L	133 (19), 154	118 (23), 152	..	15 (10 to 19)‡; p<0.0001
Total blood product up to 24 h after ED arrival				
PRBC	6.34 (7.09), 209	4.41 (6.17), 223	..	1.80 (0.58 to 3.01)‡; p=0.004
Plasma	5.04 (5.56), 209	3.37 (5.04), 223	..	1.54 (0.57 to 2.50)‡; p=0.002
Death				
Within 3 h	32/197 (16%)	46/208 (22%)	0.75 (0.50 to 1.13)*; p=0.17	-7% (-15 to 1)†; p=0.08
Within 30 days	86/204 (42%)	99/219 (45%)	0.94 (0.76 to 1.17)*; p=0.59	-4% (-13 to 6)†; p=0.44

Tab. 11: valutazione di outcome primari e secondari. Crombie et al.

L'analisi bayesiana ha mostrato una probabilità del 48,2% che il trattamento PRBC–LyoPlas fosse associato a un miglioramento dell'outcome primario >0%, e solo una probabilità dell'1,3% che tale miglioramento fosse superiore al 10%. Questi risultati sono stati confermati anche dalle analisi di sensibilità e dalle analisi per sottogruppi predefiniti (immagine 4) e post-hoc (tabella 12).

S5 Post-hoc subgroup analyses

The post-hoc subgroup analyses, for the Primary Outcome, of time from scene to arrival at ED (< 20 minutes .vs. ≥ 20 minutes) and injury severity (NISS bands of <16 .vs. 16-30 .vs. >30) are displayed in Figure 1.

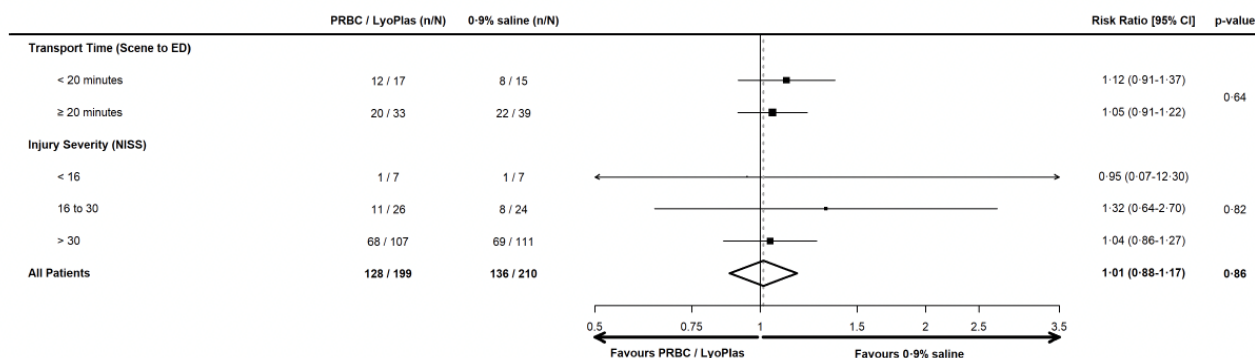
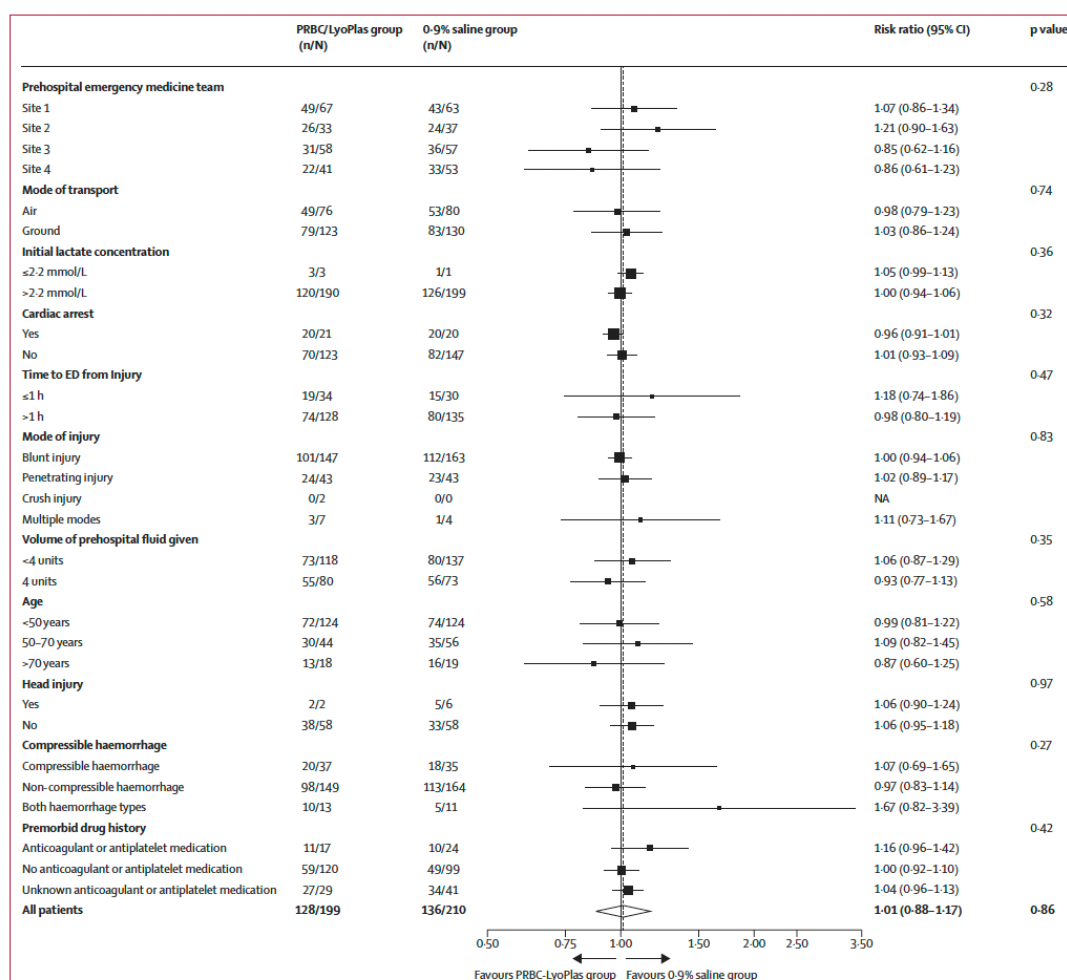


Figure 1: Post-hoc subgroup analyses of Primary Outcome

Imm 4: analisi per sottogruppi definiti. Crombie et al.



Tab 12: Post Hoc analisi. Crombie et Al

La frequenza degli eventi avversi, incluse le reazioni da trasfusione entro 24 ore, è risultata simile tra i gruppi. L'incidenza della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stata del 6% nel gruppo PRBC–LyoPlas e del 2% nel gruppo di controllo, senza significatività statistica (risk ratio aggiustato 2,71 [0,75–9,81]). I giorni liberi da insufficienza d'organo sono risultati simili (media 12,9 vs 12,1). Sono stati segnalati due eventi avversi gravi non correlati al trattamento, uno per ciascun gruppo. Non sono stati osservati decessi attribuibili al trattamento né interruzioni dovute a tossicità.

Il trial non ha dimostrato la superiorità dell'intervento con PRBC–LyoPlas rispetto al controllo in termini di esito primario composito (sopravvivenza all'episodio clinico e clearance del lattato). I risultati dei singoli componenti dell'esito primario, nonché alcuni esiti secondari, tra cui la sopravvivenza entro 3 ore, sono stati compatibili con un potenziale beneficio, ma le ampie intersezioni degli intervalli di confidenza includono sia la possibilità di beneficio che di danno.

Tra le limitazioni dello studio si evidenziano il mancato raggiungimento del campione previsto (93%) a causa della pandemia da COVID-19, l'utilizzo di un disegno open-label, e l'adozione di un outcome composito non pienamente riflessivo delle differenze osservate nei suoi singoli componenti. Inoltre, la tipologia di popolazione civile, con età più avanzata, maggiore severità delle lesioni e predominanza di trauma contusivo, potrebbe aver inciso sull'efficacia dell'intervento rispetto ai risultati osservati in contesti militari o in studi precedenti.

Sebbene lo studio abbia contribuito in modo significativo alla comprensione della rianimazione ematica preospedaliera, ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire il ruolo del plasma liofilizzato e dei diversi approcci trasfusionali (inclusi sangue intero, differenti rapporti tra emocomponenti e utilizzo di fattori della coagulazione) in questo contesto. I risultati del RePHILL suggeriscono che l'adozione routinaria della trasfusione preospedaliera nel setting civile debba essere valutata con attenzione, tenendo conto sia dei benefici clinici non definitivi sia degli oneri logistici ed economici associati.

4.5 Pilot Trial (Mitra et al. - 2023)

Lo studio di Mitra et al. (2023) (26) ha valutato la fattibilità della somministrazione preospedaliera di plasma liofilizzato (Lyoplas N-w) in combinazione con globuli rossi concentrati (PRBC) in pazienti con emorragia critica da trauma. Si è trattato di un trial clinico randomizzato pilota, svolto in Australia, che ha coinvolto equipaggi di elisoccorso

(HEMS – Helicopter Emergency Medical Services), configurandosi come il primo esempio documentato nel Paese di utilizzo clinico di plasma liofilizzato al di fuori dell'ambiente ospedaliero.

Lo studio ha individuato come endpoint primario la valutazione della fattibilità dell'intervento, intesa come la proporzione di pazienti che, dopo aver soddisfatto tutti i criteri di inclusione e nessuno di esclusione, sono stati correttamente randomizzati e hanno completato la somministrazione del plasma liofilizzato nel contesto preospedaliero. Dopo aver ricevuto la prima unità di RBC i pazienti potevano ricevere 2 unità di FDP o essere inseriti nel gruppo di SOC.

In parallelo, i ricercatori hanno preso in considerazione una serie di outcome secondari, con finalità puramente esplorative, dal momento che il disegno di questo studio pilota non era sufficientemente potente dal punto di vista statistico per trarre conclusioni definitive sulle differenze tra i gruppi. Tra questi, figuravano la mortalità a due differenti punti temporali (a 24 ore dal trauma e alla dimissione ospedaliera), la durata del ricovero, la necessità di ricovero in terapia intensiva, e il profilo coagulativo del paziente all'ingresso in ospedale, valutato attraverso parametri come l'INR (International Normalized Ratio), la conta piastrinica, il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), il valore del fibrinogeno e i livelli di lattato. Inoltre, è stata analizzata l'entità dell'impiego di emocomponenti nelle prime 24 ore di ricovero, nonché la comparsa di eventi tromboembolici quali trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus ischemico, infarto miocardico acuto o altre forme di trombosi arteriosa. Un altro aspetto preso in esame riguardava l'occorrenza di eventi avversi gravi eventualmente legati all'intervento.

Su un totale di 25 pazienti ritenuti eleggibili, 20 sono stati effettivamente randomizzati e, tra questi, 19 hanno ricevuto il trattamento assegnato. Questo dato, pari al 76% del totale dei pazienti potenzialmente trattabili, è stato interpretato dagli autori come un forte indicatore di fattibilità, soprattutto in un contesto operativo complesso come quello dell'elisoccorso, dove i tempi decisionali e di intervento sono particolarmente ristretti. Il tempo mediano dalla randomizzazione all'arrivo in ospedale è stato di 92,5 minuti (IQR 68–101,5 minuti).

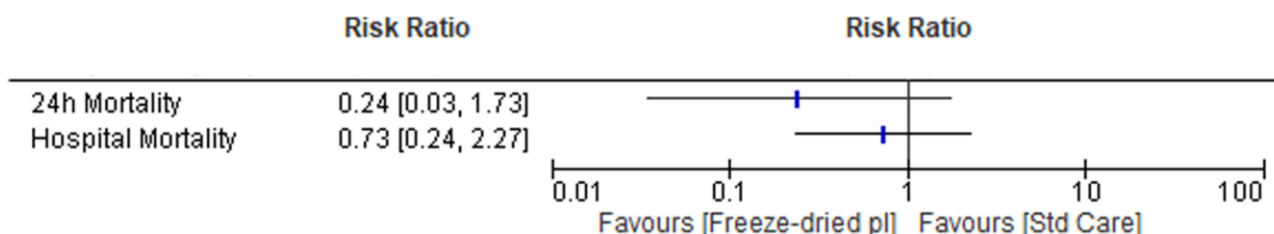
Per quanto riguarda i risultati clinici, sebbene lo studio non fosse dimensionato per valutare in modo definitivo l'efficacia del plasma liofilizzato, alcuni dati preliminari emersi dall'analisi dei risultati secondari sono apparsi promettenti e sono visibili in tabella 13.

TABLE 2 Secondary outcomes.

	Freeze-dried plasma (n=9) ^a	Standard care (n=11) ^a	Relative risk or median difference (95% CI)
Mortality (censored at 24 h)	1 (11.1)	5 (45.4)	0.24 (0.03 to 1.73)
Mortality (censored at hospital discharge)	3 (33.3)	5 (45.4)	0.73 (0.24 to 2.27)
ICU admission	6 (66.7)	6 (54.5)	1.2 (0.6 to 2.5)
Hemoglobin ^b (g/L)	101.5 (83 to 125)	142.5 (126 to 155)	-41.0 (-82.0 to 6.0)
Platelet count ^b (×10 ⁹ /L)	206 (148.5 to 295.5)	210.5 (156 to 296)	-4.5 (-318.1 to 300.1)
Fibrinogen ^b (g/L)	2.0 (1.8 to 2.6)	2.3 (1.9 to 2.3)	-0.3 (-2.6 to 2.4)
INR ^b	1.3 (1.2 to 1.4)	1.3 (1.2 to 1.5)	0 (-62.9 to 62.9)
≤1.3	5 (62.5)	5 (62.5)	1.0 (0.28 to 3.54)
>1.3	3 (37.5)	3 (37.5)	
aPTT ^b (s)	30.5 (24.8 to 34.2)	32 (28.4 to 48.2)	-1.5 (-38.6 to 31.8)
Lactate ^b (mmol/L)	2.8 (1.7 to 4.5)	2.8 (1.8 to 6.5)	0 (-5.0 to 4.6)
RBC units in 24 h ^b	8 (2 to 8)	6.5 (1 to 8.5)	1.5 (-5.8 to 9.8)
FFP units in 24 h ^b	4 (0 to 7)	4 (0 to 5.5)	0 (-5.6 to 5.6)
Platelets units in 4 h ^{b,c}	1 (0 to 5)	1 (0 to 1)	0 (-5.2 to 5.2)
Cryoprecipitate in 4 h	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (-6.9 to 6.9)
Hospital length of stay (days)	19 (13 to 21)	9 (0 to 30)	10 (-14.3 to 34.3)
Thromboembolism	1 (11.1)	2 (18.2)	0.61 (0.07 to 5.70)

Tab. 13: outcome secondari clinici- Mitra et al.

La mortalità a 24 ore dall'evento traumatico, infatti, è risultata significativamente inferiore nel gruppo che aveva ricevuto il plasma liofilizzato, attestandosi all'11,1% contro il 45,4% osservato nel gruppo sottoposto a trattamento standard. Anche la mortalità alla dimissione ospedaliera è risultata più bassa nel gruppo trattato con plasma liofilizzato (33,3% rispetto a 45,4%) come visibile nell'immagine 5.



Imm 5: RR di mortalità a 24 e alla dimissione ospedaliera. Mitra et al.

Un ulteriore aspetto rilevante è l'assenza di eventi avversi gravi imputabili alla somministrazione del plasma liofilizzato. Questo dato assume particolare rilevanza considerando il contesto di somministrazione, ovvero un ambiente preospedaliero, e contribuisce a rafforzare la sicurezza percepita dell'intervento.

Complessivamente, i risultati dello studio indicano che l'utilizzo di plasma liofilizzato in fase preospedaliera non solo è logisticamente possibile, ma potrebbe anche essere associato a esiti clinici favorevoli nei pazienti con emorragia critica. Alla luce di questi risultati preliminari, gli autori dello studio raccomandano la progettazione e realizzazione di un trial

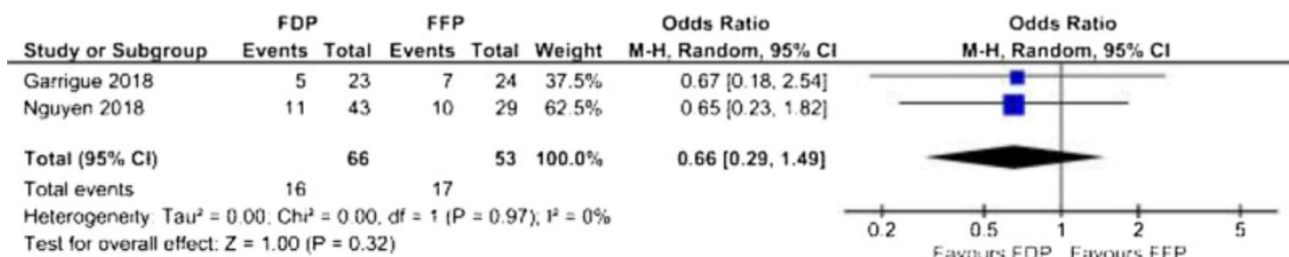
clinico più ampio e statisticamente adeguato per valutare con maggiore certezza l'efficacia dell'intervento, anche in relazione alla particolare geografia australiana, caratterizzata da tempi di trasporto spesso superiori alla media. Questo elemento potrebbe infatti amplificare il potenziale beneficio della somministrazione anticipata di prodotti ematici come il plasma liofilizzato, consentendo di colmare la distanza temporale che separa l'insorgenza dell'emorragia dal trattamento definitivo in ospedale.

4.6 Systematic review e meta-analisi di Mok et al. (2021)

Lo studio intitolato *"Freeze-dried plasma for major trauma – Systematic review and meta-analysis"*, condotto da Mok et al. (16), ha approfondito il ruolo del plasma liofilizzato (FDP) nel trattamento dei traumi maggiori. Gli autori hanno realizzato una revisione sistematica della letteratura includendo sia studi clinici su pazienti umani che ricerche sperimentali condotte su modelli animali, con l'obiettivo principale di valutarne l'efficacia. Secondariamente, sono stati esaminati anche la sicurezza e la praticabilità dell'impiego del FDP in contesti clinici reali.

Nel dettaglio, la revisione ha preso in esame 12 studi su esseri umani, tra cui un unico trial controllato randomizzato e 11 studi osservazionali, e 15 studi preclinici su animali. I dati raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica tramite modelli a effetti casuali, metodo comunemente utilizzato nelle meta-analisi per tener conto dell'eterogeneità tra gli studi.

Per quanto riguarda i risultati, la meta-analisi di due studi condotti su un totale di 119 pazienti non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di mortalità tra chi ha ricevuto plasma liofilizzato e chi ha ricevuto plasma fresco congelato (odds ratio 0,66; CI 95%: 0,29–1,49) come mostrato nell'immagine 6. L'odds ratio infatti tende a dare indicazione di un'effettiva incidenza in termini di efficacia ma considerando che nel CI cade anche il valore di 1 il dato dell'odds potrebbe essere dovuto al caso. Analogamente, non sono emerse differenze rilevanti nell'utilizzo complessivo di emoderivati tra i due gruppi.



Imm. 6: valutazione dell'odis ratio in termini di mortalità.

Dal punto di vista pratico, l'impiego del FDP è risultato agevole e non sono stati riportati eventi avversi di rilievo. Inoltre, i dati provenienti dagli studi su animali indicano che il FDP e il FP mostrano comportamenti simili sia per quanto riguarda la coagulazione sia per la risposta infiammatoria sistemica.

In conclusione, i risultati attualmente disponibili non suggeriscono differenze significative tra FDP e FP in termini di efficacia clinica, almeno per quanto riguarda la mortalità e il fabbisogno trasfusionale. Tuttavia, viene evidenziato come dal punto di vista pratico venga segnalata una maggiore facilità di utilizzo e di gestione da un punto di vista logistico. Gli autori evidenziano alcune criticità metodologiche della propria analisi, come il rischio di bias moderato e l'eterogeneità dei campioni studiati (spesso composti sia da pazienti civili che militari). Proprio per questi motivi, gli autori sottolineano la necessità di condurre ulteriori studi prospettici di alta qualità, preferibilmente trial controllati e randomizzati, al fine di valutare in modo più accurato l'impatto del plasma liofilizzato su parametri laboratoristici, uso di emoderivati e principali esiti clinici, come la disfunzione multiorgano, la durata del ricovero e la sopravvivenza.

5. METODI DI PRODUZIONE DEL PLASMA LIOFILIZZATO

Attualmente i prodotti già approvati dagli organi regolatori sono i 3 illustrati nell'immagine 7. In questo capitolo inoltre analizzeremo 3 proposte nuove in fase di studio e approvazione.

	French Lyophilized Plasma	LyoPlas N-w	Bioplasma FDP
Manufacturer	The French Military Blood Institute (Centre de Transfusion Sanguine des Armées)	German Red Cross (DRK-Blutspendedienste West)	National Bioproducts Institute
Country of manufacture	France	Germany	South Africa
How supplied	Volume: 200 ml; glass bottle containing lyophilized plasma; glass bottle containing water for injection; transfer set for reconstitution; transfusion set	Volume: 200 ml; glass bottle containing lyophilized plasma; bag containing water for injection; transfer set for reconstitution; transfusion set that allows reconstituted plasma to be transfused either from the bottle or from the bag	Volume: 200 or 50 ml; glass bottle containing lyophilized plasma; glass bottle containing water for injection; transfer set for reconstitution
Pooled or single unit	Pooled (< 11 donor units/lot)	Single donor	Pooled (≤ 1,500 donor units/lot)
Pathogen reduction	Amotosalen Pathogen Reduction (INTERCEPT System, Cerus Corporation, USA)	None	Solvent/detergent pathogen reduction
Blood type	ABO-universal	ABO type-specific	ABO-universal
Hemovigilance programs	> 1,100 units (2003–2013); no adverse events reported ¹³	> 300,000 units solvent/detergent LyoPlas (through 2006); > 230,000 units LyoPlas N-w (2007–2013); no increase in adverse events compared to FFP ¹⁴	372,485 units (1996–2006); no increase in adverse events compared to FFP ¹⁵
Indications for use	Same as frozen plasma	Same as frozen plasma	Same as frozen plasma Contraindicated: Severe Protein S deficiency
Shelf-life and storage	2 yr at room temperature; use within 6 h after reconstitution	15 months at 2 to 25°C; use within 6 h after reconstitution	2 yr stored at < 25°C; use immediately after reconstitution
Reconstitution	< 6 min	Approximately 5 min	< 10 min
Production	Central production facility	Central production facility	Central production facility
Availability	Military and limited civilian use (France and limited availability for U.S. Military)	Military and general population (Germany and selected other countries)	General population (South Africa and selected other countries)

Imm. 7: tipi di plasma liofilizzato attualmente in commercio. Buckley, L., & Gonzales, R. (2019). Challenges to producing novel therapies – Dried plasma for use in trauma and critical care. *Transfusion*, 59(S2), 846–852. <https://doi.org/10.1111/trf.14985>

5.1 Metodo di produzione tradizionale del freeze-dried plasma (octapharma)

Analizzeremo in questo sottocapitolo la tecnica di produzione di octafarma che riesce ad ottenere plasma liofilizzato di tipo freeze-dried (17) (18). Comparabile ai metodi di produzione del plasma francese (pool di donatori, universale e ridotto patogeni), il LyoPlas N-w tedesco (da donatore singolo) e il Bioplasma FDP sudafricano.

Il processo inizia con la raccolta del plasma da donatori selezionati secondo criteri rigorosi: età superiore ai 18 anni, peso minimo di 50 kg e buono stato di salute. Ogni donazione è sottoposta a un esame fisico e a un questionario sanitario. Il plasma raccolto, in quantità variabili tra 300 e 880 ml per sessione, viene immediatamente identificato tramite codice a barre per garantire la tracciabilità completa. Successivamente, ogni unità è sottoposta a test

per rilevare la presenza di virus come l'epatite A, B e C, HIV e parvovirus B19, utilizzando test di amplificazione degli acidi nucleici (NAT) .

Il plasma raccolto viene sottoposto a frazionamento, un processo biochimico che separa le diverse proteine plasmatiche. Questo avviene attraverso variazioni controllate di pH, temperatura e concentrazione di etanolo, che alterano la solubilità delle proteine, permettendo la loro separazione in condizioni specifiche .

Le frazioni proteiche ottenute vengono ulteriormente purificate mediante tecniche come precipitazione, ultra/diafiltrazione e cromatografia. Per garantire la sicurezza del prodotto finale, Octapharma impiega metodi di inattivazione virale, tra cui il trattamento con solvente/detergente e la nanofiltrazione, che rimuovono efficacemente virus sia con che senza envelope .

Il prodotto purificato viene trasferito in linee di riempimento completamente automatizzate, riducendo al minimo il contatto umano e aumentando la sicurezza del prodotto. Dopo il riempimento, ogni unità è sottoposta a un'ispezione visiva per verificare l'assenza di contaminazioni o danni, seguita dal confezionamento in condizioni controllate .

Ogni lotto di prodotto finale è sottoposto a test completi per garantire la conformità agli standard di sicurezza e qualità. I campioni vengono analizzati per verificare l'assenza di marcatori virali e la presenza di DNA/RNA virale. Solo dopo il superamento di tutti i test, il lotto è approvato per la distribuzione .

5.2 Metodo di produzione next-gen del freeze-dried plasma (teleflex)

Anche la ditta teleflex è produttrice di plasma liofilizzato. Attualmente la ditta non ha ancora rilasciato dati ufficiali sulla metodica di produzione di quello che Cancelas et al. (19) hanno definito il “next-gen freeze-dried plasma”. La caratteristica principale che lo differenzia dai prodotti tradizionali è la possibilità di poter conservare il plasma liofilizzato all'interno di sacche di plastica rendendo il packaging più resistente a sollecitazioni esterne e urti. Questa importante caratteristica indica come luogo ideale di utilizzo il contesto di soccorso extraospedaliero e soprattutto il contesto militare.

Qui di seguito i dati ottenuti da Cancelas et al. Durante la loro osservazione delle caratteristiche del prodotto nel loro studio condotto nel 2022.

Lo studio ha esaminato l'effetto della liofilizzazione sul plasma umano, confrontando il plasma fresco congelato (FFP) con il plasma liofilizzato (FDP) ottenuto da sangue prelevato tramite aferesi ACD e raccolta di sangue intero CPD. L'obiettivo principale era valutare se il processo di liofilizzazione potesse preservare l'attività dei fattori di coagulazione e i tempi di coagulazione, parametri fondamentali per l'efficacia del plasma nel trattamento di emergenze, come il trauma.

- FATTORI DELLA COAGULAZIONE: I risultati mostrano che i fattori di coagulazione hanno subito una riduzione modesta nel plasma liofilizzato, sebbene questa riduzione fosse generalmente inferiore al 15%. Ad esempio, i livelli di fibrinogeno nel plasma ACD FDP sono diminuiti del 6,83%, mentre nel plasma CPD FDP sono diminuiti del 4,81%. Altri fattori di coagulazione, come i fattori II, V, VII, VIII, IX e X, hanno mostrato una riduzione simile, ma i loro valori sono rimasti comunque sufficientemente al di sopra dei limiti minimi clinici. Per esempio, il fattore VIII è risultato ridotto del 10,11% nel plasma ACD e del 6,85% nel plasma CPD, ma ancora all'interno della gamma di riferimento per il trattamento clinico.
- TEMPI DI COAGULAZIONE: sebbene ci fosse una leggera alterazione dei tempi di coagulazione, questi rientravano comunque nei limiti clinici di riferimento. Ad esempio, il tempo di protrombina (PT) nel plasma liofilizzato è risultato leggermente prolungato rispetto al plasma fresco congelato: il PT per ACD FDP era di 12,9 secondi e per CPD FDP di 12,6 secondi, mentre il valore massimo di riferimento è di 12,5 secondi. L'INR, un altro indicatore dei tempi di coagulazione, era di 1,18 per il plasma ACD e 1,1 per il plasma CPD, con un valore di riferimento che non dovrebbe superare 1,1.

Un sommario dei risultati ottenuti divisi per le 2 metodiche di acquisizione del plasma è visibile nella tabella 14.

TABLE 1 Coagulation factor activities and clotting times comparison of ACD FFP and CPD FFP to FDP

Test parameter	Clinical ref range per test instrument	ACD			CPD		
		n = 54			n = 101		
		FFP Mean $\pm$ SD	FDP Mean $\pm$ SD	% Change	FFP Mean $\pm$ SD	FDP Mean $\pm$ SD	% Change
PT	9.4–12.5 s	12.1 ($\pm$ 0.9)	12.9 ($\pm$ 1.0)*	7.19	11.6 ($\pm$ 0.8)	12.6 ($\pm$ 0.9)*	8.52
INR	0.9–1.1	1.11 ($\pm$ 0.1)	1.18 ($\pm$ 0.0)*	7.06	1.1 ($\pm$ 0.1)	1.1 ($\pm$ 0.1)*	8.33
aPTT	25.1–36.5 s	29.6 ($\pm$ 1.9)	31.1 ($\pm$ 2.1)*	5.15	33.2 ($\pm$ 2.7) ^a	35.3 ($\pm$ 3.2)*	6.41
NAPTT	>60 s	171.6 ($\pm$ 39.9)	192.4 ($\pm$ 34.3)*	12.13	165.7 ($\pm$ 24.1)	178.0 ($\pm$ 23.8) ^{b,*}	7.42
TT	15.8–24.9 s	22.0 ($\pm$ 1.5)	24.2 ($\pm$ 2.0)*	9.60	20.0 ($\pm$ 2.3)	22.3 ($\pm$ 2.5)*	11.90
Fibrinogen	200–393 mg/dl	254.6 ($\pm$ 44.1)	237.2 ($\pm$ 40.8)*	–6.83	263.5 ($\pm$ 61.7)	250.9 ($\pm$ 55.7)*	–4.81
Factor II activity	79%–131%	93.2 ($\pm$ 10.6)	82.2 ($\pm$ 9.6)*	–11.87	86.5 ($\pm$ 9.3)	77.7 ($\pm$ 7.9)*	–10.19
Factor V activity	62%–139%	82.1 ($\pm$ 15.0)	73.8 ($\pm$ 13.7)*	–10.05	92.6 ($\pm$ 16.4)	79.0 ($\pm$ 12.9)*	–14.67
Factor VII activity	50%–129%	81.2 (20.5)	75.4 ($\pm$ 18.5)*	–7.15	85.8 ($\pm$ 19.3)	77.1 ($\pm$ 18.0)*	–10.12
Factor VIII activity	50%–150%	144.4 ($\pm$ 32.7)	129.8 ($\pm$ 28.9)*	–10.11	115.8 ($\pm$ 37.2)	107.9 ($\pm$ 29.1)*	–6.85
Factor IX activity	65%–150%	106.8 ($\pm$ 14.5)	92.8 ($\pm$ 13.4)*	–13.08	110.1 ($\pm$ 17.6) ^b	95.3 ($\pm$ 17.2)*	–13.50
Factor X activity	77%–131%	83.1 ($\pm$ 12.3)	73.4 ($\pm$ 11.7)*	–11.65	94.9 ($\pm$ 16.4)	81.2 ($\pm$ 13.2)*	–14.35
Factor XI activity	65%–150%	109.9 ($\pm$ 23.3)	97.9 ($\pm$ 24.0)*	–10.94	107.9 ($\pm$ 18.7)	102.9 ($\pm$ 17.8)*	–4.63
Factor XII activity	50%–150%	91.3 ($\pm$ 18.8)	80.9 ($\pm$ 17.0)*	–11.37	98.7 ($\pm$ 24.8) ^c	83.1 ($\pm$ 21.2)*	–15.73
Factor VIIa	10.0–105.0 mU/ml	58.0 ($\pm$ 25.0)	49.2 ($\pm$ 20.4)*	–15.12	42.1 ($\pm$ 20.9) ^d	39.8 ($\pm$ 18.6) ^b	–5.42
Protein C activity	70%–140%	95.2 ($\pm$ 17.3)	89.2 ($\pm$ 15.5)*	–6.33	99.8 ($\pm$ 17.3)	90.5 ($\pm$ 15.6)*	–9.28
Protein S activity	54.7%–146.1%	91.9 ($\pm$ 17.0)	90.8 ($\pm$ 15.4)	–1.17	100.2 ($\pm$ 14.8)	92.7 ($\pm$ 13.5)*	–7.48
Plasmin inhibitor	98%–122%	93.0 ($\pm$ 9.5)	86.9 ($\pm$ 9.9)*	–6.53	96.8 ($\pm$ 7.2)	92.5 ($\pm$ 6.8)*	–4.48
Plasminogen activity	80.2%–132.5%	86.5 ($\pm$ 15.0)	82.3 ($\pm$ 13.5)*	–4.92	94.8 ($\pm$ 11.1)	86.8 ($\pm$ 17.4)*	–8.49
Antithrombin	83%–128%	90.0 ($\pm$ 10.2)	85.0 ($\pm$ 9.6)*	–5.49	97.6 ($\pm$ 9.9)	90.7 ($\pm$ 9.8)*	–7.07
vWF activity	40.3%–163.4%	130.7 ($\pm$ 38.9)	121.4 ($\pm$ 35.5)*	–7.13	124.5 ($\pm$ 46.6) ^e	111.4 ($\pm$ 40.0)*	–10.52
vWF antigen	42.0%–176.3%	158.4 ($\pm$ 42.2)	142.8 ($\pm$ 40.1)*	–9.87	135.3 ($\pm$ 47.7)	123.0 ($\pm$ 44.0)*	–9.13

Tab. 14: fattori della coagulazione e tempi di coagulazione a confronto tra FFP e FDP ottenuto per aferesi (ACD) e sangue intero (CPD). Cancelas et al.

Inoltre, sono stati registrati alcuni cambiamenti nelle caratteristiche fisiche del plasma liofilizzato. È stato osservato un abbassamento del pH e un aumento dei livelli di pCO₂, suggerendo una leggera alterazione acida nel plasma dopo il processo di liofilizzazione. Anche l'osmolalità e le proteine totali sono risultate leggermente diminuite, con un abbassamento che si è attestato attorno al 4-5%, mentre il contenuto di umidità del plasma liofilizzato è stato trovato essere circa l'1%.

Nonostante questi cambiamenti minori, i valori dei tempi di coagulazione e dei fattori di coagulazione sono stati complessivamente ritenuti adeguati per un uso clinico. I risultati sono stati confermati statisticamente, con tutti i cambiamenti che hanno presentato un p-value < 0,05, indicando che le differenze tra plasma fresco congelato e plasma liofilizzato erano significative.

Lo studio ha mostrato che non ci sono stati effetti tossici limitanti la dose (nessun evento avverso grave, nessun trigger per fermare lo studio, e nessun decesso) durante tutta la fase di aumento della dose. Gli eventi avversi riportati non sono stati considerati legati all'infusione di plasma liofilizzato (FDP), anche alla dose più alta (810 ml), che è stata analizzata in modo cieco e comparativo con il braccio di controllo di plasma fresco congelato (FFP), senza analisi statistica sugli eventi avversi (AE).

In totale, 9 su 24 soggetti (37,5%) hanno riportato 17 eventi avversi legati al trattamento (TEAE). Di questi, uno è stato classificato come di gravità moderata (bursite), mentre tutti gli altri eventi sono stati di gravità lieve. Nessun evento ha richiesto interruzioni nel trattamento o modifiche della dose, e tutti gli eventi si sono risolti senza complicazioni. Due eventi avversi sono stati considerati possibilmente correlati al FFP (aumento della trombina nel sangue e aumento del complesso trombina-antitrombina III), mentre nessun evento è stato considerato legato al plasma liofilizzato (FDP). I dati sono visibili in tabella 15.

TABLE 3 Overview of subject incidence of AEs-safety population S1 (N = 24)

Parameter	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3 ^a	
	FDP-CPD (N = 4)	FDP-ACD (N = 4)	FDP-CPD (N = 4)	FDP-ACD (N = 4)	FDP-ACDxFFP (N = 4)	FFPxFDP-ACD (N = 4)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AEs	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (100.0)
TEAEs	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
TEAEs related to study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tab 15: eventi avversi legati alla somministrazione di FFP e FDP. Cancelas et al.

In generale, il processo di liofilizzazione ha avuto un impatto relativamente limitato sulla funzionalità del plasma, e i cambiamenti osservati sono stati simili a quelli riscontrati in prodotti di plasma liofilizzato già utilizzati nei centri di trauma, come il PF24 e il PF24RT24. In conclusione, lo studio ha dimostrato che il plasma liofilizzato conserva la maggior parte delle sue capacità coagulanti e che può essere utilizzato in sicurezza per la resuscitazione in situazioni di trauma, senza causare attivazioni rilevanti delle vie di coagulazione.

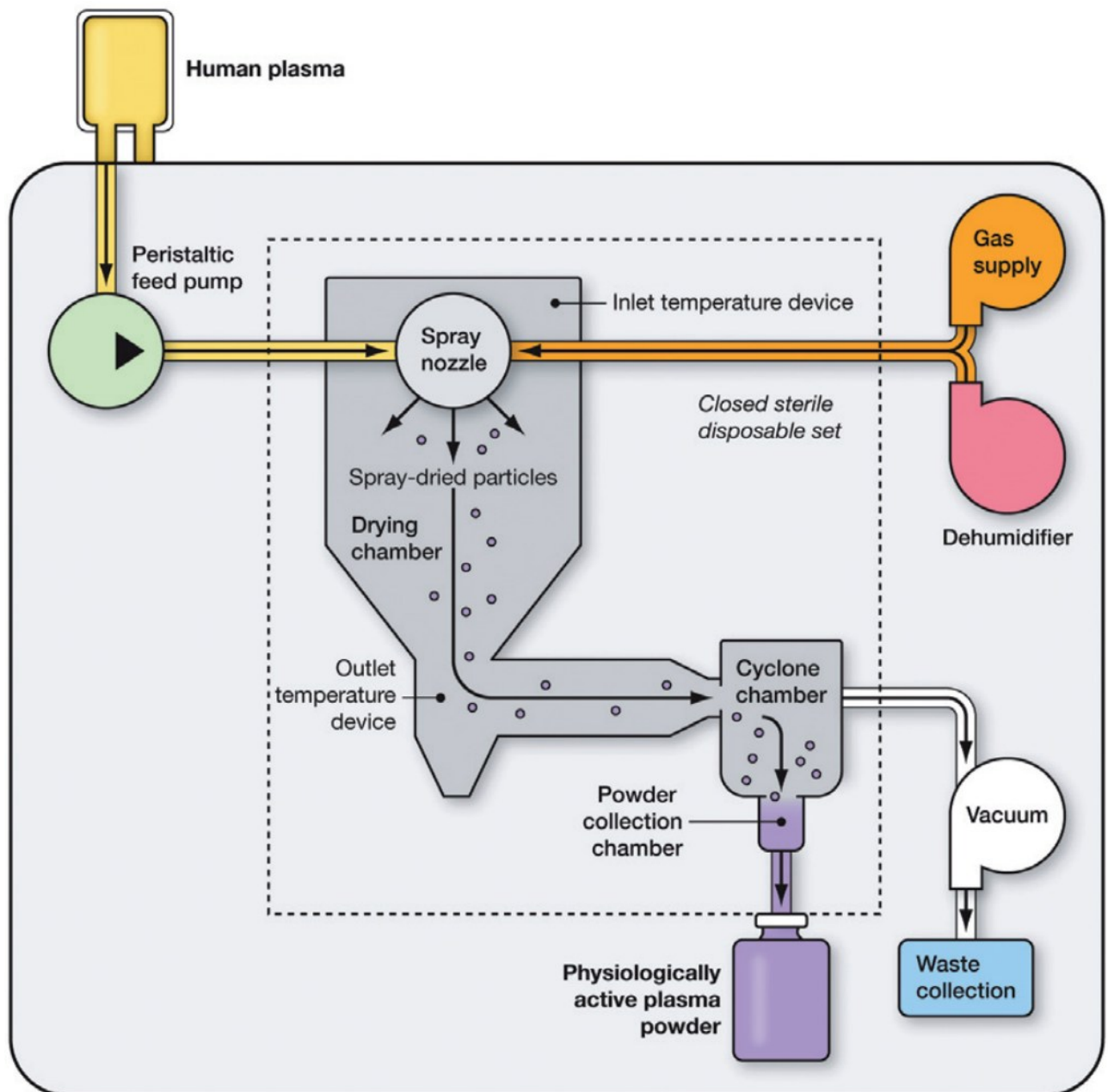
5.3 Metodo di produzione dello Spray-Dried plasma con il FrontlineODP™ di Velico Medical

Il sistema FrontlineODP™ (On Demand Plasma) sviluppato da Velico Medical rappresenta una delle più innovative tecnologie di produzione del plasma liofilizzato attraverso spray-drying, progettata per fornire plasma terapeutico stabile a temperatura ambiente, pronto all'uso in meno di tre minuti. A differenza delle tradizionali tecniche di liofilizzazione, che richiedono tempi e infrastrutture più complesse, il sistema spray-dried di Velico consente una gestione semplificata del plasma, soprattutto nei contesti di emergenza, militari o in aree

con infrastrutture mediche limitate. Uno dei grossi vantaggi è la capacità di produzione decentralizzata con il sistema di liofilizzazione che può essere presente più vicino al luogo di maggior necessità di approvvigionamento.

Il processo di produzione, visualizzato nell'immagine 8, del FrontlineODP™ (20) è articolato in diverse fasi chiave, tutte ottimizzate per garantire l'integrità funzionale dei componenti plasmatici più delicati (come i fattori della coagulazione), la sicurezza microbiologica e la stabilità a lungo termine:

- Il plasma viene ottenuto da donatori volontari, secondo standard ematici rigorosi, in modo simile alla produzione di plasma fresco congelato (FFP). Durante e dopo la raccolta, il plasma è mantenuto a temperature controllate (2–6°C) per evitare la degradazione proteica.
- Prima della disidratazione, il plasma viene trattato con una soluzione di glicina e acido cloridrico. Questo passaggio serve a:
 - Prevenire la denaturazione delle proteine durante il riscaldamento.
 - Stabilizzare il pH e limitare l'ossidazione.
 - Migliorare la resa funzionale del prodotto reidratato.
- Il plasma viene atomizzato in gocce microscopiche all'interno di una camera ad aria calda. L'evaporazione rapida dell'acqua (entro pochi secondi) consente di ottenere una polvere fine e sterile, in cui i fattori plasmatici sono disidratati ma non denaturati. Rispetto alla liofilizzazione convenzionale, lo spray-drying è: Più veloce, Più facilmente scalabile, meno costoso in termini energetico.
- La polvere di plasma viene immediatamente raccolta in contenitori sterili di plastica flessibile, a tenuta d'aria. Questi sacchetti sono progettati per resistere a: condizioni ambientali estreme, alla manipolazione sul e consentono di ottenere una lunga conservazione (fino a 24 mesi a 25°C, secondo i dati di stabilità interni di Velico).
- Nel momento del bisogno, il plasma può essere reidratato in situ aggiungendo acqua sterile direttamente nella sacca. Il tempo medio di ricostituzione è di circa 2,5 minuti, con minime perdite di attività funzionale.



Imm. 8: processo produttivo schematicizzato del FDP.

Questa tipologia di preparazione è stata valutata da booth et al. (21). L'obiettivo era quello di valutare le caratteristiche emostatiche residue dopo questo processo, la velocità di ricostituzione e la stabilità a temperatura ambiente del prodotto.

I risultati principali segnalati durante questo studio sono:

- **Stabilità a Temperatura Ambiente:** Il plasma liofilizzato può essere conservato senza refrigerazione, aumentando la sua disponibilità in contesti remoti o in situazioni di emergenza.

- Rapidità di Preparazione: La reidratazione rapida, circa 1 minuto, consente una somministrazione tempestiva, cruciale in casi di emorragia grave.
- Qualità del Prodotto: il plasma spray-dried mantiene oltre l'80% dei fattori di coagulazione funzionali rispetto al plasma fresco congelato, con un'attività del cofattore ristocetina del fattore von Willebrand al 60% . (Vedi tabella 16)

TABLE 2. Coagulation factor analysis of spray-dried plasma*

Parameter	Standard FFP (control), mean ($\pm$ SD)	Spray-dried plasma			
		1.5% glycine†		Deionized water‡	
		Mean ($\pm$ SD)	p value compared to control	Mean ($\pm$ SD)	p value compared to 1.5% glycine
Fibrinogen (FI) (mg/dL)	372.8 (154.7)	320.8 (99.0)	NS	267.3 (84.2)	0.03
FV (%)	70.2 (20.0)	55.7 (19.7)	NS	17.5 (8.1)	0.03
FVII (%)	72.8 (23.7)	62.8 (27.1)	NS	58.3 (18.4)	NS
FVIII (%)	108.0 (33.0)	62.7 (19.6)	0.03	36.8 (14.0)	0.03
F IX (%)	101.0 (23.0)	91.2 (28.5)	NS	70.3 (19.4)	0.03
Protein C (%)	81.2 (11.9)	75.5 (14.8)	NS	74.5 (9.3)	0.03
Protein S (%)	102.7 (17.1)	73.5 (25.2)	NS	77.7 (17.6)	0.03
VWF antigen (IU/dL)	112.3 (52.2)	84.8 (30.1)	0.03	97.8 (39.2)	NS
VWF activity (IU/dL)	110.7 (34.4)	82.7 (35.6)	0.03	58.0 (25.9)	0.03
ADAMTS-13 (%)	108.3 (23.5)	98.3 (20.2)	NS	89.3 (8.1)	NS

Tab. 16: analisi dei fattori della coagulazione confrontando FFP e FDP ottenuto con glicine o acqua demonizzata.
Booth et al.

Viste le specifiche tecniche e di utilizzo Il sistema FrontlineODP™ è particolarmente utile in:

- Ambulanze e Servizi di Emergenza: Fornisce una fonte immediata di plasma in situazioni critiche.
- Ospedali Rurali o in Zone Austere: Dove l'accesso a plasma fresco è limitato.
- Ambiti Militari: Per interventi rapidi sul campo di battaglia dove il footprint logistico deve essere ridotto all'osso come ad esempio i sistemi per il mantenimento a temperatura controllata del FFP.

Velico Medical ha collaborato con diverse istituzioni, tra cui il South Texas Blood & Tissue Center, che è stato il primo centro civile negli Stati Uniti a installare il sistema FrontlineODP™ .

Attualmente, il sistema FrontlineODP™ è in fase di sperimentazione clinica e non ha ancora ricevuto l'approvazione della FDA per l'uso commerciale. Tuttavia, i risultati preliminari sono promettenti, e si prevede che questa tecnologia possa rivoluzionare la disponibilità e l'uso del plasma in contesti critici .

6. LESSON LEARNED IN AMBIENTE WAR-FIGHTING

6.1 Guerra in Ucraina

Nel documento redatto dalla NATO (27) a seguito delle osservazioni condotte durante il conflitto russo-ucraino, emergono importanti lezioni apprese riguardo l'impiego del plasma, e in particolare del plasma liofilizzato, nei contesti di combattimento. L'esperienza maturata sul campo ha evidenziato come la disponibilità e la distribuzione tempestiva di emoderivati sia un fattore determinante nella sopravvivenza dei militari gravemente feriti. Il plasma liofilizzato, grazie alla sua stabilità a temperatura ambiente e alla rapida ricostituzione, ha rappresentato una risorsa critica in ambienti operativi privi di sistemi avanzati di refrigerazione o trasporto del sangue intero.

La logistica ematica ha dovuto adattarsi alla natura distribuita e spesso non lineare delle operazioni belliche moderne. In particolare, la catena di distribuzione ha incluso la produzione, lo stoccaggio in forma liofilizzata, la gestione da parte delle unità mediche mobili e l'uso presso i punti di raccolta dei feriti e le postazioni Role 1. La possibilità di somministrare plasma già a livello di stabilizzazione primaria ha ridotto i tempi di latenza per il trattamento dell'ipotensione emorragica e migliorato il compenso emodinamico nei pazienti politraumatizzati.

Tra le criticità emerse, si segnala la necessità di mantenere scorte sufficienti di plasma liofilizzato, evitando stock obsoleti e garantendo una formazione continua del personale al suo utilizzo, specialmente in ambienti austere o non convenzionali. Inoltre, si è sottolineata l'importanza di protocolli standardizzati per l'impiego preospedaliero dei prodotti ematici, tenendo conto della variabilità nelle capacità di trasfusione tra le diverse unità alleate.

Tenuto conto delle lezioni apprese sia in ambito civile riguardo l'elevato footprint logistico del plasma fresco congelato reso disponibile per il soccorso pre-ospedaliero (4) e delle ovvie impossibilità a mantenere una catena di approvvigionamento e di stockaggio di plasma fresco congelato in ambienti LSCO come evidenziato in questo sottocapitolo. Anche il Servizio sanitario militare Inglese sta avviando un progetto di acquisizione di un proprio sistema di produzione di plasma congelato per sopperire alla necessità di scorte di questo tipo di emocomponente (28)

6.2 Conflitto Israelo-Palestinese

Durante la campagna terrestre del 2023 (29) a Gaza, le forze israeliane hanno introdotto, per la prima volta, la somministrazione di sangue intero (LTOWB - Low Titer O group Whole Blood) direttamente in prima linea, a livello di brigata. Questa innovazione ha rappresentato un cambiamento radicale nella medicina tattica militare, consentendo il trattamento di soldati in shock emorragico grave entro pochi minuti dall'evento traumatico, con esiti clinici significativamente migliorati. Non sono stati riportati effetti avversi o complicazioni connesse alla trasfusione sul campo.

Questo dato, sebbene riferito all'uso del sangue intero, rafforza indirettamente il concetto di emotrasfusione precoce, incluso l'utilizzo di plasma liofilizzato nei contesti dove il sangue intero non è immediatamente disponibile. La somministrazione tempestiva di emocomponenti, compreso il plasma, viene riconosciuta come elemento chiave nella sopravvivenza dei pazienti in shock emorragico, in particolare quando si riesce ad anticipare il trattamento al momento del punto di lesione.

Uno dei punti di forza evidenziati nel documento è la capacità delle squadre mediche avanzate di intervenire entro 10 minuti dal trauma, fornendo cure avanzate in contesti ostili e decisivi. L'impiego del sangue (e implicitamente del plasma) in questo contesto ha mostrato di essere non solo fattibile dal punto di vista logistico, ma anche clinicamente efficace, contribuendo a mantenere un tasso di letalità cumulativo sotto l'8%, con una sola morte giudicata potenzialmente evitabile su tutte le revisioni effettuate da una commissione multidisciplinare.

Il documento sottolinea quindi l'importanza della disponibilità di prodotti ematici avanzati sul campo, come strategia essenziale non solo per la sopravvivenza, ma anche per l'ottimizzazione delle decisioni cliniche e operative. Sebbene non venga menzionato il plasma liofilizzato in modo esplicito, l'esperienza descritta rafforza l'idea che l'integrazione precoce della terapia emostatica in ambiente preospedaliero sia una componente fondamentale della medicina tattica moderna.

7. STUDIO PILOTA DI SOSTENIBILITÀ PRODUTTIVA IN ITALIA

7.1 Obiettivo e impostazione metodologica

Dopo aver analizzato le evidenze cliniche e le caratteristiche del plasma liofilizzato, è necessario verificare se una sua introduzione nel contesto italiano sia compatibile con l'attuale organizzazione del sistema trasfusionale e con il fabbisogno nazionale di plasma e plasmaderivati

L'analisi utilizza dati pubblici del Centro Nazionale Sangue, del portale ministeriale Dona il sangue e fonti scientifiche selezionate. Le stime quantitative riportate non costituiscono una raccomandazione ufficiale del Centro Nazionale Sangue, ma una proposta di programmazione costruita sui dati disponibili di raccolta, sugli obiettivi di autosufficienza e sui volumi unitari normalmente descritti per il plasma liofilizzato.

7.2 Donatori e donazioni in Italia

Nel 2024 in Italia sono stati registrati 1.678.573 donatori di sangue ed emocomponenti, con 283.566 nuovi donatori. Le donne sono state 569.580, pari al 34% del totale, mentre i giovani tra 18 e 25 anni sono stati 203.967. Il dato sui donatori di plasma non coincide con quello dei donatori totali, perché molti soggetti alternano sangue intero, plasmaferesi e altre forme di aferesi.

Una presentazione CNS sui dati di attività 2024 riporta 230.846 donatori in aferesi, pari al 13,8% dei donatori complessivi, e 118.904 donatori solo aferesi. Il punto critico, quindi, non è soltanto aumentare il numero complessivo di donatori, ma rafforzare la quota di donatori disponibili alla plasmaferesi e la frequenza di donazione nei soggetti idonei.

Indicatore	Valore	Fonte
Donatori totali 2024	1.678.573	Ministero della Salute - Dona il sangue
Nuovi donatori 2024	283.566	Ministero della Salute - Dona il sangue

Donatrici donne 2024	569.580 (34%)	Ministero della Salute - Dona il sangue
Donatori 18-25 anni 2024	203.967	Ministero della Salute - Dona il sangue
Donatori in aferesi 2024	230.846	CNS, dati attività 2024
Donatori solo aferesi 2024	118.904	CNS, dati attività 2024

Tabella 17 - Indicatori principali su donatori e donazioni in Italia nel 2024.

7.3 Raccolta/conferimento di plasma e autosufficienza

Nel 2024 sono stati conferiti all'industria per la produzione di medicinali plasmaderivati 906.938 kg di plasma, con un aumento rispetto agli 880.000 kg circa del 2023. A questi si aggiungevano 15.141 kg destinati alla produzione di plasma a uso clinico di grado farmaceutico. Nel 2025 il CNS ha comunicato un nuovo massimo storico, pari a 919,7 tonnellate di plasma raccolte/conferite, corrispondenti a circa 15,6 kg per 1.000 abitanti.

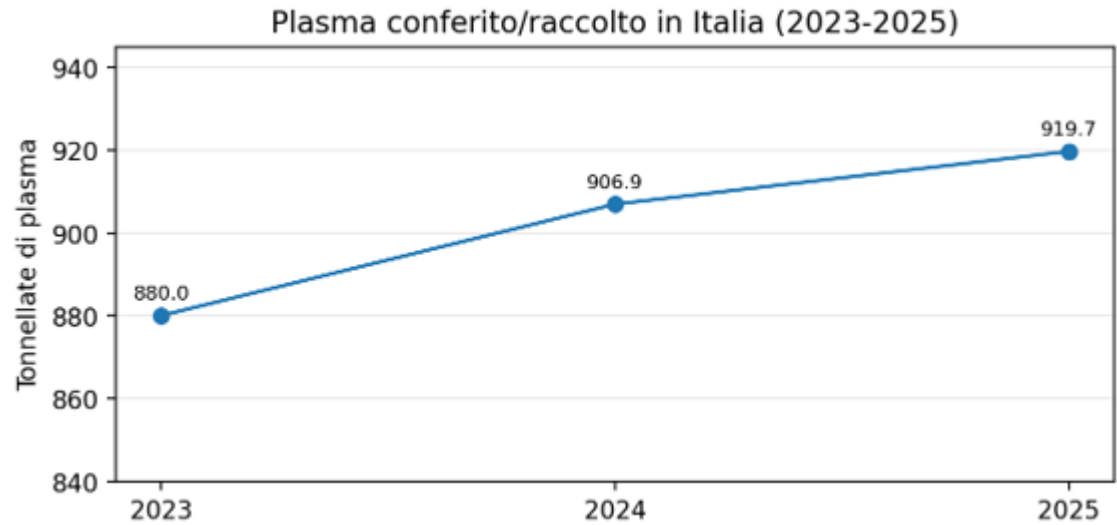


Immagine 9. Andamento della raccolta/conferimento di plasma in Italia, 2023-2025. Dati da CNS/Ministero della Salute [3,4].

Anno	Plasma raccolto/conferito	Indice kg/1.000 abitanti	Fonte
2023	circa 880.000 kg	14,9	CNS
2024	906.938 kg + 15.141 kg per plasma clinico farmaceutico	15,4	CNS
2025	919,7 tonnellate	15,6	CNS

Tabella 18 - Andamento della raccolta/conferimento di plasma in Italia nel periodo 2023-2025.

Il miglioramento della raccolta non elimina il problema dell'autosufficienza. Il livello strategico frequentemente richiamato per il plasma destinato a plasmaderivati è almeno 18 kg per 1.000 abitanti. Applicando tale obiettivo al dato 2025, il fabbisogno nazionale stimato è di circa 1.061 tonnellate/anno; il gap residuo rispetto alle 919,7 tonnellate raccolte/conferite è quindi di circa 141 tonnellate/anno.

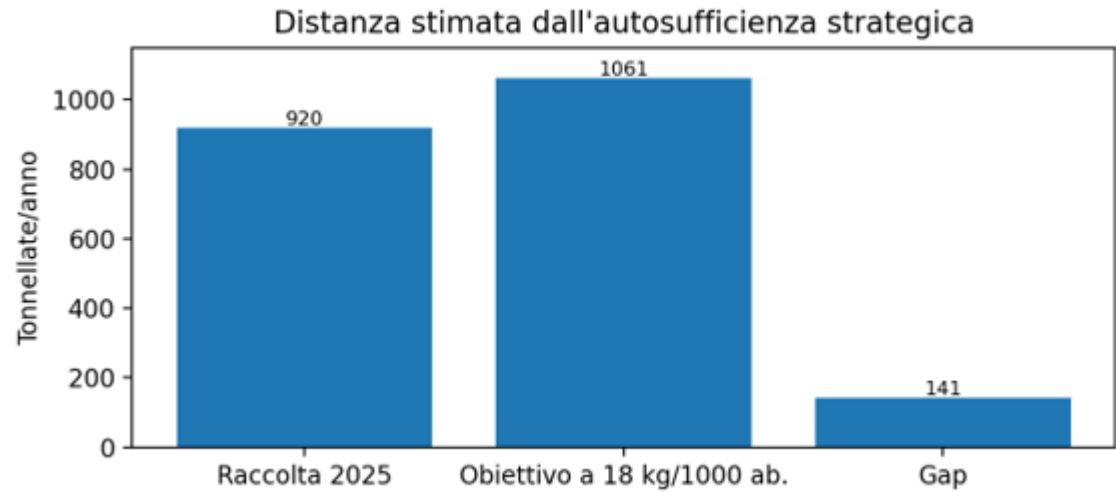


Immagine 10. Stima della distanza dall'obiettivo di 18 kg/1.000 abitanti. Calcolo su dati CNS 2025 [4,6]

Parametro	Valore
Plasma 2025	919.700 kg circa
Indice 2025	15,6 kg/1.000 abitanti
Target strategico	18 kg/1.000 abitanti
Popolazione implicita nel dato 2025	59,0 milioni circa
Plasma necessario a 18 kg/1.000 abitanti	1.061.192 kg/anno circa
Gap residuo stimato	141.492 kg/anno circa

Tabella 19 - Stima della distanza dall'obiettivo di autosufficienza strategica.

7.4 Plasmaderivati e vulnerabilità del sistema

La sostenibilità della produzione di plasma liofilizzato deve essere letta insieme al fabbisogno di plasmaderivati. La criticità principale non riguarda solo il volume assoluto di plasma raccolto, ma la capacità di coprire la domanda di medicinali plasmaderivati, in particolare immunoglobuline e albumina.

Secondo comunicazioni del CNS, l'autosufficienza nazionale è superiore al 75% per l'albumina, ma scende a circa il 60% per le immunoglobuline. La domanda di immunoglobuline è aumentata del 57% nell'ultimo decennio. Ciò rende le immunoglobuline il prodotto guida del sistema: una sottrazione non controllata di plasma alla filiera dei plasmaderivati potrebbe aggravare la dipendenza dal mercato internazionale.

La dipendenza estera espone il Servizio sanitario nazionale a tre vulnerabilità principali: rischio di carenza, aumento dei prezzi e possibile limitazione dell'accesso clinico. Per questo motivo, qualsiasi progetto di plasma liofilizzato deve essere graduale, selettivo e subordinato alla tutela della filiera dei plasmaderivati.

7.5 Quota programmatoria destinabile al plasma liofilizzato

Alla luce del gap di circa 141 tonnellate rispetto al target strategico, non appare prudente destinare quote elevate di plasma alla liofilizzazione nella fase iniziale. La soluzione più equilibrata è un modello progressivo: una quota dello 0,5% per progetto pilota, una successiva quota dell'1-2% per una rete nazionale selettiva, e un'eventuale estensione al 3-5% solo dopo il raggiungimento stabile di livelli più solidi di autosufficienza.

Scenario	Quota raccolta 2025	Kg/anno stimati	Unità da 200 ml stimate	Interpretazione
Pilota nazionale	0,5%	4.598	22.992	HEMS e trauma center selezionati; valutazione di consumi e sicurezza
Rete selettiva	1%	9.197	45.985	Elisoccorso, automediche avanzate e PS strategici
Rete selettiva estesa	2%	18.394	91.970	Contesti remoti, insulari e militari
Estensione nazionale	3-5%	27.591-45.985	137.955-229.925	Da valutare solo dopo miglioramento dell'autosufficienza

Tabella 20 - Scenari programmatori di produzione potenziale di unità da 200 ml.

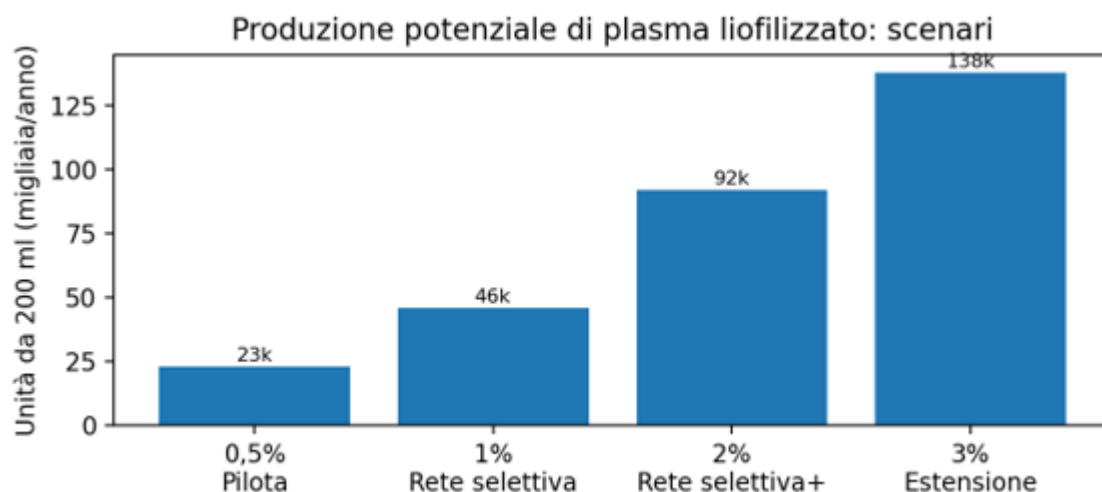


Immagine 11. Scenari di produzione potenziale di unità da 200 ml, assumendo 1 kg di plasma $\approx$ 1 litro e 5 unità da 200 ml per kg. Stima programmatica, non dato CNS ufficiale.

In termini pratici, una quota di 10.000-20.000 kg/anno, pari a circa l'1-2% della raccolta 2025, potrebbe generare approssimativamente 50.000-100.000 unità da 200 ml/anno. Questa stima appare sufficiente per una rete selettiva, ma non giustifica una distribuzione indiscriminata su tutto il territorio nazionale.

7.6 Impiego in pronto soccorso, preospedaliero e militare

L'impiego del plasma liofilizzato dovrebbe essere riservato a pazienti con sospetta emorragia maggiore, in particolare trauma grave, shock emorragico, lunghi tempi di trasporto, aree remote o contesti nei quali il plasma fresco congelato non sia immediatamente disponibile. In pronto soccorso, il prodotto avrebbe soprattutto funzione di ponte nei primi minuti, in attesa di emazie concentrate, plasma fresco congelato scongelato, piastrine, fibrinogeno o crioprecipitato e attivazione del protocollo trasfusionale massivo.

Nel preospedaliero il razionale è più forte quando il tempo al trattamento definitivo è lungo: elisoccorso, aree montane, isole minori, maxi-emergenze e scenari militari. È però essenziale non confondere il plasma liofilizzato con le emazie: non trasporta ossigeno e non corregge l'anemia acuta. Il suo ruolo è emostatico e parzialmente volumetrico, non sostitutivo della trasfusione di globuli rossi.

Setting	Indicazione ragionevole	Dotazione ipotetica	Nota
Elisoccorso/HEMS	Trauma maggiore con shock emorragico o alto rischio di trasfusione massiva	2-4 unità	Priorità elevata per tempi lunghi e logistica
Automedica avanzata in area remota	Emorragia maggiore non comprimibile o trasporto prolungato	2 unità	Solo con personale formato e protocolli chiari
PS spoke	Paziente critico in attesa di PFC scongelato o trasferimento	4-8 unità	Riduce la finestra iniziale senza plasma
Trauma center hub	Backup rapido prima del PFC scongelato	8-20 unità	Da integrare nel protocollo trasfusionale massivo
Scenario militare/austero	Emorragia maggiore con evacuazione differita	Variabile	Elevato valore logistico-operativo

Tabella 21 - Possibili setting di impiego del plasma liofilizzato in una rete selettiva.

8. PROPOSTA OPERATIVA E PROSPETTIVE DI IMPLEMENTAZIONE IN ITALIA

8.1 Modello a fasi

L'introduzione del plasma liofilizzato in Italia dovrebbe seguire un modello a fasi, evitando una diffusione immediata e non controllata. La fase pilota dovrebbe destinare circa 5.000 kg/anno, pari allo 0,5% della raccolta 2025, a HEMS, trauma center selezionati, PS periferici con tempi lunghi di scongelamento o trasferimento e assetti militari. Gli indicatori da monitorare dovrebbero includere tempo alla somministrazione, consumo reale, scarti, eventi avversi, appropriatezza, mortalità precoce, necessità di trasfusione massiva e correzione della coagulopatia.

In caso di risultati favorevoli, la seconda fase potrebbe aumentare la quota a 10.000-20.000 kg/anno, pari all'1-2% della raccolta 2025. L'obiettivo sarebbe garantire disponibilità nei nodi ad alto impatto: elisoccorso, PS spoke strategici, trauma center, aree insulari o montane e contesti militari. Una quota del 3-5% dovrebbe invece essere considerata soltanto in una fase successiva, dopo miglioramento stabile dell'autosufficienza per plasmaderivati.

8.2 Modelli produttivi possibili

La produzione nazionale garantirebbe autonomia strategica, ma richiede investimenti elevati, impianti GMP, validazione del processo, personale specializzato e tempi regolatori non brevi. Per questo motivo, nella fase iniziale appare più realistico un modello di toll manufacturing europeo: plasma italiano qualificato inviato a un produttore autorizzato e successivo rientro del prodotto finito, mantenendo tracciabilità, controllo pubblico e coerenza con la normativa trasfusionale.

A medio termine potrebbe essere valutata una partnership pubblico-privata tra Ministero della Salute, Ministero della Difesa, Centro Nazionale Sangue, Regioni e industria. Tale modello permetterebbe di distribuire rischio e investimento, mantenendo però il controllo pubblico su indicazioni, scorte, distribuzione e monitoraggio di sicurezza.

8.3 Integrazione Salute-Difesa e scorta strategica

L'integrazione tra sistema sanitario civile e Difesa è centrale perché il plasma liofilizzato ha una doppia natura: presidio clinico per emergenze civili e risorsa strategica per scenari militari, austere medicine e maxi-emergenze. Una scorta strategica nazionale dovrebbe essere distribuita tra nodi civili ad alta priorità e depositi militari, con rotazione programmata per ridurre il rischio di scadenze e sprechi.

La governance dovrebbe prevedere un registro nazionale dedicato, nel quale raccogliere indicazioni, tempi di somministrazione, eventi avversi, consumo effettivo, sprechi, outcome clinici e necessità di trasfusione massiva. Senza un registro, il progetto rischierebbe di rimanere una misura logistica non valutabile dal punto di vista clinico ed economico.

8.4 Criticità regolatorie, organizzative e di sicurezza

Un programma nazionale richiederebbe criteri chiari di produzione, validazione, conservazione, compatibilità, tracciabilità ed emovigilanza. Andrebbero definiti il tipo di prodotto, l'eventuale impiego di plasma da singolo donatore o da pool, le procedure di inattivazione dei patogeni, la durata di conservazione, la temperatura consentita, le modalità di ricostituzione, i criteri di assegnazione e la registrazione degli eventi avversi.

Le criticità operative principali riguardano addestramento alla ricostituzione, prevenzione degli errori di preparazione, gestione delle scadenze, appropriatezza dell'indicazione e integrazione con la catena trasfusionale. In assenza di protocolli standardizzati, il vantaggio logistico del prodotto potrebbe essere ridotto da un utilizzo non uniforme o non appropriato.

8.5 Scenario futuro dello Spray-Dried Plasma

Lo Spray-Dried Plasma rappresenta una possibile evoluzione tecnologica, soprattutto se i dati clinici confermeranno sicurezza, stabilità e conservazione delle proprietà emostatiche. La possibilità di ottenere un prodotto più rapidamente ricostituibile e potenzialmente più scalabile lo rende interessante per la medicina militare e per le reti di emergenza ad alta complessità. Tuttavia, nel contesto italiano attuale, lo Spray-Dried Plasma deve essere considerato una prospettiva futura e non il perno immediato della strategia nazionale.

9. DISCUSSIONE

9.1 Significato dei dati emersi

I dati analizzati indicano che il problema del plasma liofilizzato non è soltanto clinico, ma anche sistemico. La letteratura precedente mostra che il trattamento emostatico precoce può essere rilevante nei pazienti con shock emorragico, soprattutto quando i tempi di trasporto sono prolungati. L'analisi nazionale aggiunge un elemento decisivo: la fattibilità del prodotto dipende dalla capacità del sistema italiano di destinare una quota di plasma alla liofilizzazione senza indebolire la produzione di plasmaderivati.

Il dato del 2025, pari a 919,7 tonnellate di plasma raccolte/conferite, dimostra un miglioramento significativo, ma non il raggiungimento pieno dell'obiettivo di autosufficienza. Il gap stimato di circa 141 tonnellate rispetto al target di 18 kg/1.000 abitanti impone prudenza: il plasma liofilizzato è potenzialmente utile, ma non deve diventare concorrente della filiera delle immunoglobuline e degli altri plasmaderivati.

9.2 Sostenibilità della produzione di plasma liofilizzato

La quota più coerente con l'attuale assetto italiano è una quota iniziale molto contenuta. Lo scenario dello 0,5% appare adeguato per una sperimentazione nazionale controllata; lo scenario dell'1-2% può sostenere una rete selettiva, ma solo se il progetto dimostra appropriatezza clinica, sicurezza, riduzione degli sprechi e reale utilità nei setting ad alta priorità.

Una quota superiore, pari al 3-5%, non appare giustificabile nella fase iniziale. Sarebbe più coerente prenderla in considerazione solo dopo un incremento stabile della raccolta nazionale, una riduzione della dipendenza estera per immunoglobuline e albumina, e una valutazione economica completa. La sostenibilità, quindi, non coincide con la semplice disponibilità di plasma, ma con l'equilibrio tra emergenza, produzione industriale, autosufficienza e appropriatezza d'uso.

9.3 Utilità clinico-operativa nei contesti non permissivi

Il maggiore valore del plasma liofilizzato si osserva nei contesti in cui il plasma fresco congelato è logisticamente difficile da utilizzare: elisoccorso, aree remote, scenari militari, maxi-emergenze e trasporti prolungati. In questi setting il problema non è solo avere plasma, ma averlo disponibile in tempo utile, senza dipendere da scongelamento, catena del freddo e rientro rapido presso una banca del sangue.

Il prodotto non deve però essere presentato come soluzione universale alla mortalità emorragica. Non trasporta ossigeno, non sostituisce le emazie concentrate e non elimina la necessità del protocollo trasfusionale massivo. La sua funzione più realistica è quella di fluido emostatico ponte, capace di anticipare la correzione iniziale della coagulopatia fino all'arrivo del paziente in un centro dotato di risorse trasfusionali complete.

9.4 Criticità e limiti dell'analisi

L'analisi presenta alcuni limiti. Le stime quantitative dipendono da dati pubblici aggregati e da assunzioni programmatiche, come l'equivalenza approssimativa tra 1 kg di plasma e 1 litro e la produzione teorica di cinque unità da 200 ml per kg. Inoltre, i dati clinici disponibili derivano da contesti eterogenei, spesso esteri, e non sempre direttamente trasferibili alla rete italiana di emergenza-urgenza.

Un ulteriore limite riguarda l'assenza di una valutazione economica nazionale completa. Il costo di produzione, validazione, distribuzione, formazione del personale, gestione delle scorte e monitoraggio non può essere dedotto solo dai volumi di plasma. Per questo motivo, la proposta deve essere interpretata come base per un progetto pilota, non come piano definitivo di implementazione nazionale.

9.5 Prospettive per il sistema italiano

La prospettiva più solida è un'introduzione graduale, misurabile e selettiva. Il primo obiettivo dovrebbe essere dimostrare la fattibilità in un numero limitato di nodi ad alta priorità; il secondo obiettivo dovrebbe essere costruire una rete civile-militare capace di mantenere scorte, formazione, tracciabilità ed emovigilanza; il terzo obiettivo dovrebbe essere valutare

se una produzione nazionale o una tecnologia di Spray-Dried Plasma possano diventare realistiche nel medio-lungo periodo.

In questa prospettiva, il plasma liofilizzato non rappresenta soltanto un prodotto trasfusionale, ma uno strumento di preparedness sanitaria. La sua utilità non dipende dalla diffusione indiscriminata, ma dalla disponibilità mirata nei luoghi in cui il tempo, la distanza e la logistica rendono più probabile il fallimento del modello tradizionale basato sul plasma fresco congelato.

CONCLUSIONI

Il plasma liofilizzato rappresenta una possibile risposta ai limiti logistici del plasma fresco congelato nella gestione preospedaliera dell'emorragia maggiore. Le evidenze scientifiche disponibili indicano un potenziale beneficio della somministrazione precoce di plasma in contesti selezionati, soprattutto quando i tempi di trasporto sono lunghi e il paziente è a rischio di shock emorragico e coagulopatia traumatica.

L'analisi dei dati nazionali mostra tuttavia che l'Italia, pur avendo raggiunto nel 2025 il massimo storico di raccolta/conferimento di plasma, rimane sotto il target strategico di autosufficienza. Questo dato impone una scelta prudente: il plasma liofilizzato può essere introdotto, ma solo con quote limitate, progressività e monitoraggio rigoroso, evitando di sottrarre volumi rilevanti alla filiera dei plasmaderivati.

La proposta più equilibrata è una fase pilota pari allo 0,5% della raccolta nazionale, seguita, in caso di risultati favorevoli, da una rete selettiva dell'1-2% destinata a HEMS, trauma center, PS strategici, aree remote e ambito militare. L'estensione nazionale più ampia dovrebbe essere subordinata al miglioramento dell'autosufficienza e alla dimostrazione di beneficio clinico, logistico ed economico.

In conclusione, l'introduzione del plasma liofilizzato in Italia appare potenzialmente sostenibile e clinicamente giustificabile, ma non deve essere interpretata come soluzione automatica. Il suo valore reale dipenderà dalla capacità di inserirlo in una strategia nazionale integrata, fondata su appropriatezza clinica, sicurezza trasfusionale, governance Salute-Difesa e tutela dell'autosufficienza nazionale.

BIBLIOGRAFIA

Riferimenti citati nel testo

1. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(4):315-326. doi:10.1056/NEJMoa1802345.
2. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *The Lancet*. 2018;392(10144):283-291. doi:10.1016/S0140-6736(18)31553-8.
3. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surgery*. 2020;155(2):e195085. doi:10.1001/jamasurg.2019.5085.
4. Adams PW, Warren KA, Guyette FX, et al. Prehospital plasma resuscitation for injured patients: A prospective, randomized, multicenter trial cost analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;87(6):1278-1285. doi:10.1097/TA.0000000000002406.
5. Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes AV, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012;117(2):339-346. doi:10.1097/ALN.0b013e3182608cdd.
6. Sheffield WP, Bhakta V, Howell A, et al. Retention of hemostatic and immunological properties of frozen plasma and COVID-19 convalescent apheresis fresh-frozen plasma produced and freeze-dried in Canada. *Transfusion*. 2022;62(2):418-428. doi:10.1111/trf.16772.
7. Zur M, Glassberg E, Gorenbein P, et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019;59(11):3485-3490. doi:10.1111/trf.15533.
8. Nguyen C, Zieleskiewicz L, Cornu J, Jung B, Leone M, Martin C. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. *Transfusion*. 2018;58(7):1685-1691. doi:10.1111/trf.14595.
9. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care*. 2023;27:80. doi:10.1186/s13054-023-04327-7.
10. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(3):481-489. doi:10.1111/jth.13929.
11. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Critical Care*. 2014;18(2):R52. doi:10.1186/cc13798.
12. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7):1342-1351. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
13. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S, et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: analyses of a retrospective multicentre observational study. *Injury*. 2017;48(3):674-679. doi:10.1016/j.injury.2017.01.031.

14. Lv K, Yuan Q, Fu P, et al. Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: a single-center analysis of 2570 patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15:54. doi:10.1186/s13017-020-00332-1.
15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 versus 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471-482. doi:10.1001/jama.2015.12.
16. Jost D, Lemoine S, Lemoine F, et al.; PREHO-PLYO Study Group. Prehospital lyophilized plasma transfusion for trauma-induced coagulopathy in patients at risk for hemorrhagic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2022;5(7):e2223619. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23619.
17. Jost D, Lemoine S, Lemoine F, et al.; PREHO-PLYO Study Group. French lyophilized plasma versus normal saline for post-traumatic coagulopathy prevention and correction: PREHO-PLYO protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2020;21(1):106. doi:10.1186/s13063-020-4049-1.
18. Bagnato C, Ranzato K, Giarraca A, et al. A prospective study comparing two methods of pre-hospital triage for trauma. *Updates in Surgery*. 2022;74(3):1111-1119. doi:10.1007/s13304-022-01249-5.
19. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, et al.; RePHILL Collaborative Group. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(4):e250-e261. doi:10.1016/S2352-3026(22)00040-0.
20. Mitra B, Meadley B, Bernard S, et al. Pre-hospital freeze-dried plasma for critical bleeding after trauma: a pilot randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine*. 2023;30(10):1013-1019. doi:10.1111/acem.14745.
21. Mok G, Hoang R, Khan MW, et al. Freeze-dried plasma for major trauma: systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021;90(3):589-602. doi:10.1097/TA.0000000000003012.
22. Octapharma. Il processo di produzione. Disponibile su: <https://www.octapharma.it/prodotti/il-processo-di-produzione>. Consultato il 17 giugno 2026.
23. Octapharma. Qualità e sicurezza. Disponibile su: <https://www.octapharma.it/prodotti/qualita-e-sicurezza>. Consultato il 17 giugno 2026.
24. Cancelas JA, Nestheide S, Rugg N, et al. A next-generation freeze-dried plasma product for emergency transfusion. *Transfusion*. 2023;63(Suppl 2):S109-S117. doi:10.1111/trf.17275.
25. Velico Medical. FrontlineODP. Disponibile su: <https://www.veli.co/frontlineodp/>. Consultato il 17 giugno 2026.
26. Booth GS, Lozier JN, Nghiem K, Clibourn D, Klein HG, Flegel WA. Spray: single-donor plasma product for room temperature storage. *Transfusion*. 2012;52(4):828-833. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03358.x.
27. NATO Standardization Office. STANAG 2122 AMedP-1.2: Medical management of combat casualties. Ed. 6. Brussels: NATO Standardization Office; 2020.
28. Ellington M, Barnard E, Bower L, et al. Clinical, tactical and strategic benefits of a UK spray-dried plasma production capability. *BMJ Military Health*. 2025. doi:10.1136/military-2024-002875.

29. Almog O, Talmy T, Benov A, et al. Deploying whole blood to the battlefield: the Israel Defense Forces Medical Corps initial experience during the 2023 war. *Transfusion*. 2024;64(2):270-276. doi:10.1111/trf.17718.
30. Centro Nazionale Sangue. Plasma: nuovo record nel 2025, raccolte quasi 920 tonnellate. 16 gennaio 2026. Disponibile su: <https://www.centronazionalesangue.it/plasma-nuovo-record-nel-2025-raccolte-quasi-920-tonnellate/>. Consultato il 17 giugno 2026.
31. Centro Nazionale Sangue. La raccolta di plasma è da record: superate le 900 tonnellate. 15 gennaio 2025. Disponibile su: <https://www.centronazionalesangue.it/la-raccolta-di-plasma-e-da-record-superate-le-900-tonnellate/>. Consultato il 17 giugno 2026.
32. Ministero della Salute - Dona il sangue. La donazione in cifre. Disponibile su: <https://www.donailsangue.salute.gov.it/>. Consultato il 17 giugno 2026.
33. Ministero della Salute, Centro Nazionale Sangue. Rapporto annuale sulle attività trasfusionali in Italia 2023. Roma: Centro Nazionale Sangue; 2024.
34. Ministero della Salute. Piano sangue e plasma nazionale 2023-2025. Decreto ministeriale 22 dicembre 2022. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 28, 3 febbraio 2023.
35. Centro Nazionale Sangue. Autosufficienza. Disponibile su: <https://www.centronazionalesangue.it/>. Consultato il 17 giugno 2026.

Fonti integrative consultate

36. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2007;21(2):101-117. doi:10.1016/j.tmr.2006.11.001.
37. DRK-Blutspendedienst West. LyoPlas N-w: Package leaflet and summary of product characteristics. 2016.
38. Établissement Français du Sang. Rapport d'activité 2023. Paris: Établissement Français du Sang; 2024.
39. Glassberg E, Nadler R, Gendler S, et al. Freeze-dried plasma at the point of injury. *Shock*. 2013;40(6):444-450. doi:10.1097/SHK.000000000000047.
40. Holcomb JB, Del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study. *JAMA Surgery*. 2013;148(2):127-136. doi:10.1001/2013.jamasurg.387.
41. Joint Trauma System, Committee on Tactical Combat Casualty Care, Defense Health Agency. Prehospital blood transfusion: Clinical Practice Guideline, CPG ID 82. 2020.
42. Oakeshott JE, Griggs JE, Wareham GM, Lyon RM. Feasibility of prehospital freeze-dried plasma administration in a UK Helicopter Emergency Medical Service. *European Journal of Emergency Medicine*. 2019;26(5):373-378. doi:10.1097/MEJ.0000000000000585.
43. Paul-Ehrlich-Institut. Bericht über die Sicherheit und Versorgung mit Blutprodukten 2023. Langen: Paul-Ehrlich-Institut; 2024.
44. Peng HT, Nascimento B, Beckett A, et al. Dried plasma for major trauma: past, present, and future. *Life*. 2024;14(5):619. doi:10.3390/life14050619.
45. Pusateri AE, Butler FK, Shackelford SA, et al. The need for dried plasma: a national issue. *Transfusion*. 2019;59(S2):1587-1592. doi:10.1111/trf.15261.
46. Shlaifer A, Siman-Tov M, Radomislensky I, et al. Prehospital administration of freeze-dried plasma: is it the solution for trauma casualties? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;83(4):675-682. doi:10.1097/TA.0000000000001569.

47. Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 207. Attuazione della direttiva 2005/61/CE e della direttiva 2005/62/CE in materia di sangue umano ed emocomponenti.
48. Decreto ministeriale 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.