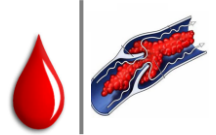




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ, ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ»

ΟΝΟΜΑ : Παναγιώτα Δ. Στρατηγοπούλου

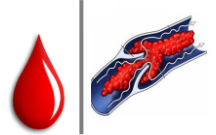
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Καθ. Γρ. Κουράκλης

Ακαδημαϊκό έτος: 2016-2017



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ, ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ»

ΟΝΟΜΑ : Παναγιώτα Δ. Στρατηγοπούλου

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Καθ. Γρ. Κουράκλης

Ακαδημαϊκό έτος: 2016-2017

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονικά Υπεύθυνη Καθηγήτρια Αιματολογίας

Κα Ωραιάνθη Σ. Τραυλού

ΘΕΜΑ:

**« ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ, ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ »**

ΟΝΟΜΑ: Παναγιώτα Δ. Στρατηγοπούλου

ΑΡ. ΜΗΤΡΩΟΥ: 2015719

Αθήνα 2017

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή αποτέλεσε εκτός από εκπαιδευτική εμπειρία και ευκαιρία για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου, στην Καθηγήτρια κ. Ωραιάνθη Σ. Τραυλού και σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος « Θρόμβωση =Αιμορραγία –Ιατρική των Μεταγγίσεων».

Ιδιαιτέρως, θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής κ.Γρ. Κουράκλη και την Διευθύντρια Αιματολόγο κ. Β. Γρουζή, που ως επιβλέπων και μέλος της τριμελούς επιτροπής αντίστοιχα, με βοήθησαν επιστημονικά σε κάθε βήμα της πτυχιακής μου εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	4
Summary	5
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
A1. ΟΡΙΣΜΟΣ	6
B. 1^{ος} ΠΥΛΩΝΑΣ: ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ	8
B1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	8
B2.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	11
B3. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	13
B4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	18
B5. ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ - ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ	22
B6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΕΠΙ ΑΠΟΥΣΙΑΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ	25
B7. ΑΝΑΒΟΛΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	26
B8. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	27
B9. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΣΙΔΗΡΟ	28
B10. ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΣΙΔΗΡΟ	31
B11. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΙΕΓΕΙΡΟΥΝ ΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ	32
Γ. 2^{ος} ΠΥΛΩΝΑΣ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ	32
Γ1. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ	32
Γ2. ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ: ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	36
Γ3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	38

Δ. 3ος ΠΥΛΩΝΑΣ : ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ	40
Δ1. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΦΟΡΑΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ	40
Δ2. ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	41
Ε. ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ RBM	42
Ε1. ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ	45
Ε2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ	45
Ε3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ/ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΑΡΧΕΤΥΠΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ	46
Ε4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	46
Ε5. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΚΟΣΤΟΣ	47
ΣΤ. ΕΦΑΡΜΟΓΗ RBM ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΣΗΜΕΡΑ	55
ΣΤ 1. ΦΡΑΓΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ RBM	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64

Περίληψη

Το πρόγραμμα Διαχείριση Αίματος Ασθενούς [Patient Blood Management (PBM)] στηρίζεται σε μια πολυπαραγοντική προσέγγιση βασισμένη σε σύγχρονες τεκμηριωμένες γνώσεις σχετικά με τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με αναιμία ή/και αυτών που είναι πιθανό να μεταγγισθούν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Περιλαμβάνει την προεγχειρητική βελτιστοποίηση της ερυθροποίησης, την εφαρμογή στρατηγικών για μείωση της απώλειας αίματος και την εφαρμογή βέλτιστων στρατηγικών μετάγγισης και αιμοθεραπείας. Ο απώτερος στόχος είναι η βελτίωση της έκβασης και της ασφάλειας των χειρουργικών ασθενών.

Η ανάγκη για εφαρμογή PBM τεκμηριώνεται από δύο κύρια σημεία στη βιβλιογραφία. Πρώτον, η προεγχειρητική αναιμία σχετίζεται με δυσμενή μετεγχειρητική έκβαση, υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένη πιθανότητα για μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Δεύτερον, η μετάγγιση αίματος και παραγώγων αυτού σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα λόγω ανοσολογικών, θρομβοεμβολικών και καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών. Επίσης, στη βιβλιογραφία περιγράφονται σημαντικές διαφορές στις στρατηγικές μετάγγισης, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι υπάρχει μία ανασφάλεια ή ότι σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζονται μη επαρκώς τεκμηριωμένες και πιθανόν επικίνδυνες στρατηγικές μετάγγισης ή αιμοθεραπείας. Επιπλέον, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ παρατηρείται μία μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε τιμές χαμηλότερες των 10 g/dl με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από την τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την εισαγωγή, την ηλικία ή τις συν-νοσηρότητες του ασθενούς. Το πρόγραμμα PBM έχει ως στόχο την αντιμετώπιση όλων αυτών των προβλημάτων, έχοντας στο επίκεντρο τον ασθενή και ενισχύοντας τη συμμετοχή του σε όλα τα στάδια.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (The World Health Organization, WHO) επισήμως παρακινεί τα μέλη του από το 2010 να εφαρμόσουν προγράμματα PBM (WHA63.12). Προγράμματα PBM εφαρμόζονται ήδη στα περισσότερα νοσοκομεία της Αυστραλίας και σε ορισμένα νοσοκομεία της Ευρώπης και των ΗΠΑ. Υπάρχει τεράστιος αριθμός νοσοκομείων ανά τον κόσμο όπου προς το παρόν δεν εφαρμόζουν τέτοιες στρατηγικές. Για το λόγο αυτό, η Ευρωπαϊκή Ένωση Αναισθησιολόγων (ESA) ανακοίνωσε πρόσφατα τη δημιουργία επιτροπής για PBM, καθώς και πιλοτικό πρόγραμμα εφαρμογής PBM σε 5 πανεπιστημιακά νοσοκομεία της Ευρώπης. Η επιτυχής εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη στην πράξη, αφού προϋποθέτει την εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη νέων αρχέτυπων, γνώσεων και τεχνικών και την απόρριψη παγιωμένων συμπεριφορών όπως π.χ. της αντιμετώπισης όλων των ασθενών με τον ίδιο τρόπο (one-size fits all). Ομάδες και ειδικοί που εφάρμοσαν με επιτυχία PBM προγράμματα δημοσιεύουν χρήσιμες συμβουλές και τρόπους εφαρμογής τέτοιων προγραμμάτων (π.χ. χρήση λίστας ελέγχου και εφαρμογή μέτρων ανά δέσμη). Τέτοιες μέθοδοι διευκολύνουν την εφαρμογή, τη βελτίωση και την αξιολόγηση των PBM προγραμμάτων.

Summary

Patient Blood Management (PBM) is an evidence-based, multidisciplinary approach to optimize the care particularly of those patients who are at risk of anemia and/or might need blood transfusions during hospitalization. PBM encompasses the pre-interventional optimization of red blood cell (RBC) mass, the minimization of blood loss, and the advancement of appropriate transfusion decision making. The imperative goal is to improve clinical outcome and patient safety.

The medical background of PBM is based on two major points: Firstly, anemia is associated with worse postoperative outcome, higher rates of infectious complications, prolonged hospitalization, and an increased likelihood of allogeneic blood transfusions. Secondly, increasing evidence suggests that over-transfusion of allogeneic blood products is associated with increased morbidity and mortality due to infectious, immunological, pulmonary, and thromboembolic complication. Especially worrisome is the substantial inter-institutional variability of transfusion practice, implicating high levels of insecurity regarding the indication for hemotherapy and potentially inappropriate usage. Furthermore, it appears odd that hemoglobin levels of critically ill patients on intensive care units show a convergence over time, irrespective of the admitting hemoglobin level, age, and comorbidities. PBM programs tackle these problems, using a multidisciplinary, multimodal, patient-focused approach to screen for, avoid and treat anemia as well as to minimize and standardize RBC transfusion with the ultimate goal of improving patient outcome.

The World Health Organization (WHO) has been officially urging member states to implement PBM since 2010 (WHA63.12). PBM programs have already been rolled out more or less successfully in most of Western Australia centers and in a few centers in Europe and the USA. Hence, there are vast regions around the world where PBM concepts still await profound and sustainable implementation. Acknowledging this, the European Commission recently announced a pilot program for the implementation of PBM in five European teaching hospitals. The implementation of a PBM program can be a very challenging task, because it involves the implementation of new standards of care, evidence-based knowledge and practice, as well as the refusal of the old dogma of “one-size fits all”. Experts who have implemented such programs successfully in the past, have outlined methods to influence the behavior of medical care providers and suggested an action plan for the wider implementation, evolution and evaluation of PBM programs (e.g. use of check list, bundle approach).

A. Εισαγωγή

A1. Ορισμός

Ο όρος Διαχείριση Αίματος Ασθενούς (Patient Blood Management, PBM), με βάση τον ορισμό της Ένωσης για την Προώθηση της Διαχείρισης Αίματος (Society for the Advancement of Blood Management),¹ περιλαμβάνει «την έγκαιρη εφαρμογή επιστημονικά τεκμηριωμένων τεχνικών/γνώσεων σχετικά με τη προεγχειρητική βελτιστοποίηση της ερυθροποίησης, τη βελτιστοποίηση της αιμόστασης και τον περιορισμό της απώλειας αίματος, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της έκβασης και της ασφάλειας των ασθενών». Αφορά ασθενείς με αναιμία ή/και αυτούς που είναι πιθανό να μεταγγισθούν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, μπορεί δηλ. να συμπεριλάβει πολλές κατηγορίες ασθενών π.χ. χειρουργικούς, παθολογικούς, παιδιατρικούς, στην παρούσα μελέτη θα περιοριστούμε στην εφαρμογή του προγράμματος σε χειρουργικούς ασθενείς.

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλος αριθμός ανασκοπήσεων, πρωτότυπων άρθρων και κατευθυντήριων οδηγιών προσφέρουν ενδελεχείς πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή προγραμμάτων PBM σε χειρουργικούς ασθενείς.^{2 3 4 5 6 7 8 9} Σε κάθε νοσοκομείο, το πρόγραμμα PBM πρέπει να εφαρμόζεται από μία διεπιστημονική ομάδα, η οποία θα καθορίσει και θα συντονίσει την εφαρμογή των τεσσάρων βασικών αρχών του προγράμματος. (Πίνακας 1) Η πρώτη αρχή περιλαμβάνει την προεγχειρητική αντιμετώπιση της αναιμίας, δηλ. την έγκαιρη διάγνωση και τη βελτιστοποίηση της ερυθροποίησης με χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που την ενισχύουν (erythropoiesis-stimulating agents, ESA). Ταυτόχρονα, η φυσιολογική ανοχή του ασθενούς στην αναιμία είναι δυνατόν να ενισχυθεί με στρατηγικές που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση της κατανάλωσης οξυγόνου (O₂) και/ή στη βελτίωση της προσφοράς O₂ στους ιστούς. Η δεύτερη PBM στρατηγική περιλαμβάνει τη βελτιστοποίηση της αιμόστασης: εργαστηριακές εξετάσεις για εκτίμηση του αιμοστατικού μηχανισμού, ρύθμιση φαρμακευτικής αγωγής που τυχόν παρεμβαίνει σε αυτόν (αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά κλπ.), διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης (hemotherapy: αιμοθεραπεία) και σε περίπτωση αιμορραγίας, έγκαιρη διάγνωση της αιτίας. Η τρίτη PBM αρχή αφορά την εφαρμογή μεθόδων μείωσης της απώλειας αίματος περιεγχειρητικά από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες π.χ. την επιλογή των βέλτιστων χειρουργικών τεχνικών και εργαλείων, τη διεγχειρητική χρήση τεχνικών εξοικονόμησης αίματος (cell salvage techniques), τον περιορισμό της συχνότητας και του όγκου των διαγνωστικών φλεβοκεντήσεων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στο θάλαμο ή στη ΜΕΘ. Τέλος, η τέταρτη αρχή, η οποία ενσωματώνεται σε όλες τις προηγούμενες και χαρακτηρίζει τη συνολική προσέγγιση του προγράμματος, τοποθετεί τον ασθενή στο επίκεντρο αυτής της προσπάθειας. Αυτό προϋποθέτει την επικοινωνία με τον ασθενή, την ενημέρωσή του για οφέλη και κινδύνους από πιθανές ιατρικές

παρεμβάσεις/θεραπείες, καθώς και την ενσωμάτωση των αποφάσεων και των επιθυμιών του στο τελικό θεραπευτικό πλάνο.^{2,3,10}

	1st Pillar Optimise haemopoiesis	2nd Pillar Minimise blood loss and bleeding	3rd Pillar Harness and optimise tolerance of anaemia
Preoperative	• Screen for anaemia • Identify underlying disorder(s) causing anaemia • Manage underlying disorder(s) • Refer for further evaluation if necessary • Treat iron deficiency, anaemia of chronic disease, iron-restricted erythropoiesis • Note: anaemia is a contraindication for elective surgery	• Identify and manage bleeding risk (past/family history, current medications, etc) • Minimise iatrogenic blood loss • Procedure planning and rehearsal • Preoperative autologous blood donation (in selected cases or when patient choice)	• Assess/optimize patient's physiological reserve and risk factors • Compare estimated blood loss with patient-specific tolerable blood loss • Formulate patient-specific management plan using appropriate blood-conservation modalities to minimise blood loss, optimise red cell mass and manage anaemia • Restrictive evidence-based transfusion strategies
Intraoperative	• Timing surgery with haematological optimisation	• Meticulous haemostasis and surgical techniques • Blood-sparing surgical techniques • Anaesthetic blood-conserving strategies • Autologous blood options • Pharmacological/haemostatic agents	• Optimise cardiac output • Optimise ventilation and oxygenation • Restrictive evidence-based transfusion strategies
Postoperative	• Treat anaemia/iron deficiency • Stimulate erythropoiesis • Be aware of drug interactions that can cause/increase anaemia	• Vigilant monitoring and management of post-operative bleeding • Avoid secondary haemorrhage • Rapid warming – maintain normothermia (unless hypothermia specifically indicated) • Autologous blood salvage • Minimising iatrogenic blood loss • Haemostasis/anticoagulation management • Prophylaxis of upper gastrointestinal haemorrhage • Avoid/treat infections promptly • Be aware of adverse effects of medication	• Optimise tolerance of anaemia • Treat anaemia • Maximise oxygen delivery • Minimise oxygen consumption • Avoid/treat infections promptly • Restrictive, evidence-based transfusion strategies

Πίνακας 1. Βασικές αρχές διαχείρισης αίματος χειρουργικών ασθενών (Patient Blood Management, PBM)

B. 1^{ος} Πυλώνας: Βελτιστοποίηση της ερυθροποίησης

B1. Συχνότητα προεγχειρητικής αναιμίας και επίδραση στην έκβαση

Η αναιμία αποτελεί ένα γενικευμένο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι 1 στους 3 ή 4 κατοίκους στο γενικό πληθυσμό πληρεί τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (The World Health Organization, WHO) για τη διάγνωση της αναιμίας (τιμές αιμοσφαιρίνης Hb < 13 g/dl σε ενήλικες άνδρες και < 12 g/dl σε ενήλικες μη έγκυες γυναίκες).^{1,2} Τα αίτια της αναιμίας είναι συχνά πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν διατροφικά ελλείμματα (έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ και φολικού οξέος), φλεγμονώδεις παθήσεις και απώλεια αίματος (οξεία ή χρόνια). Η έλλειψη σιδήρου, απόλυτη ή λειτουργική, είναι συχνό εύρημα σε αναιμικούς ασθενείς και η θεραπεία της περιλαμβάνει τη χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου.

Η συχνότητα της αναιμίας στο χειρουργικό πληθυσμό πιστεύεται ότι είναι υψηλότερη από αυτή στο γενικό πληθυσμό.⁵ Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις εξαιτίας χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με αναιμία π.χ. χρόνια καρδιακή νόσος ή κακοήθεια. Επίσης, μεγάλο ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις είναι ηλικιωμένοι με αυξημένη συχνότητα αναιμίας. Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις που συνοδεύονται από μεγάλη απώλεια αίματος είναι δυνατόν να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα αναιμία ή να προκαλέσουν την εμφάνιση νέας. Επιπρόσθετα, η εύρεση «ανεξήγητης» αναιμίας προεγχειρητικά πρέπει να ευαισθητοποιεί τους κλινικούς ιατρούς για τη συνύπαρξη καταστάσεων, όπως κακοήθεια ή χρόνια νεφρική νόσο. Αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου χωρίς σημεία ενεργού αιμορραγίας αποτελεί δυνητικά σημείο κακοήθειας από το γαστρεντερικού σύστημα (ΓΣ) ή ατροφικής γαστρίτιδας, έλκους γαστρεντερικού ή νόσου του ειλεού.⁶

Πρόσφατες δημοσιεύσεις καταδεικνύουν την αρνητική επίπτωση της αναιμίας σε ποικίλους πληθυσμούς χειρουργικών ασθενών. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα ευρήματα από σημαντικές δημοσιεύσεις σχετικά με τη συχνότητα της αναιμίας και την επίδρασή της στην έκβαση των χειρουργικών ασθενών.⁷⁻¹⁷ Σε μία συστηματική ανασκόπηση μελετών σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου, η παρουσία αναιμίας προεγχειρητικά αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα στο 50% των μελετών.¹⁸ Πρόσφατη μετα-ανάλυση διερεύνησε τη συσχέτιση της προεγχειρητικής αναιμίας με την έκβαση χειρουργικών ασθενών, εξαιρώντας μόνο παιδιατρικούς ασθενείς και μαιευτικό πληθυσμό.¹⁹ Μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν η θνητότητα εντός 30 μετεγχειρητικών ημερών, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα, η οξεία νεφρική βλάβη, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ενώ έγινε και ανάλυση σε υποομάδες χειρουργικών ασθενών π.χ. σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Συμπεριλήφθησαν 24 μελέτες με συνολικά 950.000 χειρουργικούς ασθενείς. Σε αυτή τη βάση δεδομένων, η

συχνότητα της προεγχειρητικής αναιμίας ήταν 39.1%. Η ύπαρξη αναιμίας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας [odds ratio (OR) 2.90, 95% confidence interval (CI) 2.30-3.68], οξείας νεφρικής βλάβης (OR 3.75, 95% CI 2.95-4.76) και λοιμώξεων (OR 1.93, 95% CI 1.17-3.18) στο συνολικό πληθυσμό, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (OR 1.28%, 95% CI 1.06-1.55) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Λόγω σημαντικού βαθμού ετερογένειας των μελετών δεν ήταν δυνατόν να διευκρινισθεί εάν η αναιμία ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για δυσμενή έκβαση ή δείκτης της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου.¹⁹

Η άποψη ότι η προεγχειρητική αναιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται ως δείκτης βαρύτητας της υποκείμενης νόσου δικαιολογείται σε πολλές καταστάσεις π.χ. στην περίπτωση της αναιμίας χρόνιας νόσου/φλεγμονής ή ακόμη και στην περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας, η οποία οφείλεται σε υποκείμενη νόσο. Παρόλ'αυτά, όπως επισημαίνει ο Shander και συν. σε μια πρόσφατη ανασκόπηση ¹¹ μεγάλος αριθμός καλά σχεδιασμένων μελετών επιβεβαιώνουν την ανεξάρτητη συσχέτιση της προεγχειρητικής αναιμίας με τη δυσμενή έκβαση των χειρουργικών ασθενών. Τονίζουν πολύ εύστοχα ότι ο ρόλος της αναιμίας ως ανεξάρτητος παράγοντας για αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα/θνησιμότητα δεν έρχεται σε αντίθεση και δεν αναιρεί τη σημασία της αναιμίας ως δείκτη βαρύτητας της υποκείμενης νόσου, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις οι δύο ρόλοι της αναιμίας συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή.

Study	Population	Prevalence of anemia	Impact of anemia on outcomes
DeLarochelliere <i>et al.</i> [7*]	438 patients undergoing TAVR in a single center	64.4% before the procedure 62% at 6-month follow-up	Anemia independently associated with worsening of various functional and quality-of-life measures
Ebner <i>et al.</i> [8]	331 out-patients with stable chronic HF	At baseline, 30% with anemia, 45% with ID and 19% with ID anemia	Exercise capacity significantly lower in patients with anemia and ID After adjusting for other factors, anemia was an independent predictor of mortality
Gierth <i>et al.</i> [9]	A multicenter study of 684 patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of bladder	39.3% in preoperative period	Anemia was an independent predictor of cancer recurrence and mortality (cancer specific and all-cause)
Landes <i>et al.</i> [10]	Over 11 000 patients who underwent PCI		Previous history of anemia was independently associated with mortality or myocardial infarction
Lasocki <i>et al.</i> [11]	1500 patients who underwent major elective knee, hip or spine surgery at 17 hospitals across six European countries	14.1% in the preoperatively period 85.8% in the postoperative period Patients with preoperative anemia had a mean Hb drop of 1.9 g/dl in the postoperative period, vs. 3 g/dl drop in Hb of patients who were not anemic at baseline	Anemia was associated with increase rate of postoperative complications
Menendez <i>et al.</i> [12]	A nationwide study of over 3 million total joint arthroplasty surgeries		Anemia identified among the risk factors of in-hospital, postoperative myocardial infarction
an <i>et al.</i> [13]	668 patients undergoing open surgery for intracranial aneurysms (60% ruptured)	29.6% in preoperative period	Preoperative anemia independently associated with preoperative complications, need for reoperation and longer hospital stay
Shacham <i>et al.</i> [14]	1248 patients admitted with STEMI who underwent PCI	Anemia at admission detected in 27% of patients who developed AKI and 12% of those without AKI	Anemia at admission was independently associated with the risk of AKI
Spiegelstein <i>et al.</i> [15]	Over 2300 patients undergoing nonemergent-isolated CABG	Mean preoperative Hct was $38.9 \pm 4.8\%$	Lower preoperative Hct was independently associated with increased risk of perioperative major morbidity in higher risk patients
Uchilda <i>et al.</i> [16]	337 patients admitted for PCI	17.5% at admission	Anemia was an independent significant risk factor for adverse outcomes and worse prognosis during the median follow-up period of 4.5 years
Viola <i>et al.</i> [17]	13 500 patients undergoing total joint arthroplasty in a single center	19% in the preoperative period	Anemia independently associated with increased risk of complications, particularly cardiac and genitourinary complications

Πίνακας 2. Μελέτες αναφορικά με τη συσχέτιση της προεγχειρητικής αναιμίας με την έκβαση των ασθενών.

B2. Συσχέτιση προεγχειρητικής αναιμίας και πιθανότητας για μετάγγιση

Στους χειρουργικούς ασθενείς, η προεγχειρητική αναιμία πενταπλασιάζει την ανάγκη για μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (concentrated red blood cells, cRBC) σε πολλές κατηγορίες επεμβάσεων.¹⁹ Σε μελέτη 4000 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική ηπατεκτομή, το 22.7% είχε αναιμία προεγχειρητικά και η παρουσία αυτής συσχετίστηκε με 2.8 φορές αυξημένη πιθανότητα για μετάγγιση αίματος και μακρύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (10 έναντι 7.4 ημέρες), η οποία με τη σειρά της οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο κόστος.²⁰ Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις σε 6 κέντρα σε Ευρωπαϊκές χώρες, η αναιμία αύξησε κατά 5 φορές την πιθανότητα μετάγγισης διεγχειρητικά.¹¹ Τέλος, σε 288 ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η προεγχειρητική αναιμία και η μετεγχειρητική αιμορραγία αποδείχθηκαν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για μετάγγιση περιεγχειρητικά.²¹

Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι συχνότερα ανεπιθύμητες επιπλοκές που σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του. Η συσχέτιση της μετάγγισης RBC με δυσμενή έκβαση έχει αποτελέσει το αντικείμενο πληθώρας μελετών και επιβεβαιώνεται διαρκώς σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών ή/και επεμβάσεων. Σε πολυκεντρική μελέτη 765 ασθενών που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή λόγω αδενοκαρκινώματος, μεταγγίσθηκε το 22% των ασθενών. Η μετάγγιση αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποτροπή και βραχύτερη επιβίωση [hazard ratio (HR) 1.64, 95% CI 1.13-2.37, και HR 1.79, 95% CI 1.21-2.67, αντίστοιχα].²² Σε μελέτη περίπου 3000 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, το 25% των ασθενών μεταγγίσθηκε σε μία μέση τιμή Hb 7.7 gdl⁻¹. Η προεγχειρητική αναιμία ήταν ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός δείκτης για μετάγγιση περιεγχειρητικά (OR 4.2, 95% CI 3.3-5.1), ενώ η μετάγγιση αυτή καθεαυτή συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (OR 6.9, 95% CI 3.2-15), αυξημένη συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου (OR 8, 95% CI 3.7-17) και πνευμονίας (OR 7.4, 95% CI 3.3-17).²³ Σε σειρά 1444 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε 16 νοσοκομεία του Καναδά, 37% των ασθενών είχαν αναιμία προεγχειρητικά, 35 % του πληθυσμού παρουσίασε αναιμία διεγχειρητικά και το 43% του πληθυσμού μεταγγίσθηκε. Οι ασθενείς με το συνδυασμό προεγχειρητικής αναιμίας και περιεγχειρητικής μετάγγισης εμφάνισαν τον υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης.²⁴

Η αλληλεπίδραση της αναιμίας με τη μετάγγιση και συν-νοσηρότητες όπως καρδιακή ή/και νεφρική νόσος είναι τεκμηριωμένη και επισημαίνει τη σημασία της επιθετικής θεραπείας και πρόληψης της αναιμίας, καθώς και τη πιο συντηρητική στρατηγική μετάγγισης RBC.²⁵ Παρόλ'αυτά, πρέπει να αναφερθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών είναι μελέτες παρατήρησης, με προβληματικό σχεδιασμό και αξιοπιστία

και αυξημένο κίνδυνο σφάλματος, ενώ όλες συγκρίνουν συγκρίνουν την επίδραση στην έκβαση της μετάγγισης λιγότερων έναντι περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, χωρίς να υπάρχει προς το παρόν κλινική μελέτη που να συγκρίνει τη μετάγγιση με την απουσία μετάγγισης.²⁶

Και ενώ στην πλειοψηφία των μελετών η πιο «ελεύθερη» στρατηγική μετάγγισης (liberal transfusion strategy) συσχετίστηκε με χειρότερη έκβαση σε σύγκριση με την πιο περιοριστική στρατηγική (restrictive strategy), μια σειρά πρόσφατων μελετών δεν δείχνει διαφορά μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 98 ασθενών με κακοήθεια, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, η πιο ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης (με ουδό Hb < 9 gdl⁻¹) συσχετίστηκε με 16% μικρότερη θνητότητα ή σοβαρή θνησιμότητα σε σχέση με την περιοριστική πρακτική, όπου χρησιμοποιήθηκε ως ουδός μετάγγισης τιμή Hb < 7 gdl⁻¹.²⁷ Πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά και στις χειρουργικές επεμβάσεις, και οι διαφορές οι οποίες ενδέχεται να συνέβαλλαν στην υπεροχή της ελεύθερης στρατηγικής μετάγγισης σε αυτή τη μελέτη. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθησαν 6 μελέτες που συνέκριναν την ελεύθερη μετάγγιση (Hb < 10 gdl⁻¹) με την περιοριστική στρατηγική (ουδός μετάγγισης Hb < 8 gdl⁻¹) σε συνολικά 2722 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου.²⁶ Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου το 75% των ασθενών προέρχονταν από μία συγκεκριμένη μελέτη και ότι ποσοστό υψηλότερο του 60% του πληθυσμού είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Δεν βρέθηκε διαφορά στη μετεγχειρητική θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Συνολικά, παρατηρήθηκε μία τάση προς χαμηλότερο κίνδυνο μετεγχειρητικής θνησιμότητας (θρομβοεμβολικά επεισόδια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, φλεγμονή τραύματος, πνευμονία) σε ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε πιο συντηρητική στρατηγική, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν πιο ελεύθερα μεταγγίσεις, παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης OEM και καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι δυνατόν να ερμηνευθούν με δύο διαφορετικούς τρόπους: 1) εάν η ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης RBC δεν έχει δυσμενή επίδραση στην έκβαση των ασθενών, γιατί να μην υιοθετηθεί, αφού μπορεί να επιτύχει την ταχεία επαναφορά της Hb σε φυσιολογικές τιμές ή αντιθέτως, 2) εάν δεν επιβεβαιώνεται κάποιο όφελος από την ελεύθερη μετάγγιση RBC, γιατί να υποβάλλονται οι ασθενείς σε μια θεραπευτική παρέμβαση που σχετίζεται με βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές (ανοσοτροποποίηση, TRALI, TACO, αλλεργικές αντιδράσεις κλπ.).

Τέλος, μία ευρέως χρησιμοποιούμενη αιτιολογία για μετάγγιση αλλογενούς αίματος στο παρελθόν ήταν η επιτάχυνση της ανάρρωσης των ασθενών, λόγω της βελτιστοποίησης της τιμής της Hb και κατ' επέκταση της μεταφοράς O₂ στους ιστούς. Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται βιβλιογραφικά. Ο Basora M. και συν. μελέτησαν 284 ηλικιωμένους ασθενείς με αναιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση

κατάγματος ισχίου και χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες, μία με ελεύθερη ($Hb < 11.3 \text{ gdl}^{-1}$) και μία με πιο συντηρητική ($Hb < 9.7 \text{ gdl}^{-1}$) πρακτική μετάγγισης.²⁸ Δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά το διάστημα που απαιτήθηκε για την επαναφορά των ασθενών στις καθημερινές δραστηριότητες ή στην εντός 90 ημερών θνητότητα.²⁸

Hazard	Mechanism
Transfusion-related immunomodulation	Immune mediators accumulate in stored blood
Transfusion-associated circulatory overload	Precipitation of congestive cardiac failure or acute left ventricular failure
Transfusion-related acute lung injury	Immune-mediated: donor antibodies react with recipient white blood cells, creating leucoagglutinates that are trapped within the lung Non-immune-mediated: endothelium suffers an initial insult (e.g. sepsis, surgery or trauma), attracting neutrophils that are activated by biologically active compounds in stored blood Injury caused by both mechanisms leads to capillary leak, and neutrophil extravasation and activation
Haemolytic transfusion reactions	Immediate: donor red blood cell membrane antigens react with existing antibodies within recipient's plasma Delayed: re-exposure to antigen-positive red blood cells in an alloimmunized recipient with specific antibodies causes a reaction
Acute non-haemolytic transfusion reactions	Febrile: recipient white cell antibodies react to donor leucocyte antigens Allergic: soluble donor antigens react in an already sensitized recipient
Post-transfusion purpura	Previous sensitization produces antibodies that attack donor platelet antigens as well as destroying circulating natural platelets
Transfusion-associated graft versus host disease	Donor lymphocytes proliferate in an immunocompromised recipient, attacking host cells as 'foreign'
Infection ¹³	Viral: estimated risk of infectious donation entering UK blood supply – hepatitis B, less than 1 in 1.2 million donations; HIV, 1 in 7 million, hepatitis C, < 1 in 28 million Bacterial: 7 cases reported to SHOT, 1996–2012 Prion: 4 reported cases of vCJD transmission by transfusion in the UK (all before the introduction of universal leucoreduction of red blood cells in 1999). No practical test for screening donors yet available

HIV, human immunodeficiency virus; SHOT, Serious Hazards Of Transfusion; vCJD, variant Creutzfeldt–Jakob disease.

Πίνακας 3. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του.

B3. Έλλειψη σιδήρου

Η έλλειψη σιδήρου αποτελεί τη συχνότερη και πιο ευρέως διαδεδομένη διατροφική έλλειψη ακόμη και στις βιομηχανικές χώρες και απαντάται σε περίπου 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.^{12, 13} Έλλειψη σιδήρου, με ή χωρίς αναιμία παρατηρείται σε χρόνιες καταστάσεις όπως κακοήθεια (43%), φλεγμονώδεις νοσους του εντέρου (45%), χρόνια νεφρική νόσο (24–85%), χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (43–100%) και άλλες φλεγμονώδη νοσήματα.¹⁴ Εκτός από το σημαντικό του ρόλο στην ερυθροποίηση, ο σίδηρος αποτελεί σημαντικό στοιχείο για μεγάλο αριθμό ενδοκυττάρων λειτουργιών π.χ. μεταφορά O_2 , αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, λειτουργία μιτοχονδρίων, ρύθμιση γονιδίων και κυτταρική ανοσία.^{15, 16}

Σε άνδρα βάρους 70 κιλών, η ολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα είναι περίπου 3500 mg (50 mg kg^{-1} σωματικού βάρους). Η μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου βρίσκεται εντός της αιμοσφαιρίνης (Hb), στο εσωτερικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (65%, 2300 mg). Περίπου 10% βρίσκεται αποθηκευμένος εντός των μυών (με τη μορφή μυοσφαιρίνης), καθώς και σε άλλους ιστούς (π.χ. ένζυμα και κυτοχρώματα) (350 mg). Ο υπόλοιπος σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στα μακροφάγα και στο μυελό των οστών.¹⁷ Η απαιτούμενη ποσότητα σιδήρου ανά ημέρα για την παραγωγή 300 δισεκατομμύρια. ερυθρών (20–30 mg) προέρχεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ανακυκλώνουν τον σίδηρο από τα ερυθρά (RBC), ενώ η ποσότητα του σιδήρου που απορροφάται ημερησίως (1–2 mg) εξισορροπεί τις καθημερινές απώλειες. Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο, ελαττωμένη εξωγενής πρόσληψη και απώλεια αίματος είναι δυνατόν να οδηγήσουν προοδευτικά σε έλλειψη σιδήρου και στη συνέχεια, στην εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας.²⁵ Κατά συνέπεια, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, σε χειρουργικούς ασθενείς τα διάφορα στάδια έλλειψης σιδήρου ταξινομούνται ως εξής:

1. Ανεπαρκείς (χαμηλές) αποθήκες σιδήρου. Αναφέρεται στην αδυναμία του οργανισμού να συντηρήσει την ερυθροποίηση που απαιτείται για να αναπληρώσει την απώλεια αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση. Διαγιγνώσκεται με μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό (χαμηλά). Σε υγιή ενήλικα, 1 ng l^{-1} φερριτίνης αντιστοιχεί σε περίπου 8 mg αποθηκευμένου σιδήρου.¹⁸ Για παράδειγμα, ασθενής με προεγχειρητική τιμή φερριτίνης $< 100 \text{ ng l}^{-1}$ δεν έχει επαρκείς εφεδρείες σιδήρου για να αναπληρώσει μια ελάττωση της Hb κατά $30\text{--}40 \text{ g l}^{-1}$, διατηρεί όμως φυσιολογικές τιμές αποθηκευμένου σιδήρου (ferritin $> 30 \text{ ng l}^{-1}$).
2. Αληθής (απόλυτη) έλλειψη σιδήρου χωρίς αναιμία. Αναφέρεται σε ελάττωση της συνολικής ποσότητας σιδήρου στον οργανισμό με φυσιολογικές τιμές Hb, αφού τα επίπεδα του σιδήρου που διατίθενται για ερυθροποίηση επαρκούν. Η κατάσταση αυτή παρατηρείται συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.
3. Σιδηροπενική αναιμία. Περιλαμβάνει μια πιο σοβαρή κατάσταση, κατά την οποία τα ελαττωμένα επίπεδα σιδήρου οδηγούν σε ελάττωση της Hb και συνήθως σε μικροκυτταρικά υπόχρωμα ερυθρά (mean corpuscular volume $< 80 \text{ fl}$, mean corpuscular haemoglobin $< 27 \text{ pg}$). Ο διορθωμένος αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων προσφέρει μια εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της παραγωγής ερυθρών στο μυελό σε σχέση με το φυσιολογικό (ορίζεται ως πηλίκο παραγωγής 1). Πηλίκο παραγωγής (production index) υψηλότερο του 2 δεν αποκλείει τη σιδηροπενική αναιμία.
4. Λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου. Αναφέρεται σε ανεπαρκή κινητοποίηση του σιδήρου από τις αποθήκες εξαιτίας αυξημένων αναγκών, ενώ οι αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό είναι

φυσιολογικές ή αυξημένες. Παρατηρείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μετά από θεραπεία με ερυθροποιητίνη.¹⁵

5. Συσσώρευση σιδήρου. Αναφέρεται σε μειωμένη κινητοποίηση του σιδήρου από το ήπαρ και τα μακροφάγα προς το μυελό των οστών, προκειμένου να ικανοποιηθούν οι ημερήσιες ανάγκες για ερυθροποίηση. Η κατάσταση αυτή προκαλείται από φλεγμονή, κατά την οποία αυξάνεται η σύνθεση ιψιδίνης (hepcidin) στο ήπαρ και ελαττώνεται η παραγωγή και η δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης (erythropoietin). Η hepcidin συνδέεται με τη φερροπορτίνη (ferroportin), την μόνη γνωστή πρωτεΐνη-μεταφορέα σιδήρου στους ανθρώπους και ενισχύει την ενδοκυττάρωση και την αποδομή αυτής. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο και η συσσώρευσή του στο ήπαρ και στα μακροφάγα [25] (εικόνα 1). Μπορεί να οδηγήσει σε αληθή έλλειψη σιδήρου σε ασθενείς με φλεγμονή και χρόνια απώλεια αίματος.

Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται τα σημαντικότερα αίτια αληθούς έλλειψης σιδήρου. Η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχει συσχετισθεί με παρατεταμένης διάρκειας συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και μακρύτερης διάρκειας νοσηλεία στη ΜΕΘ.¹⁹ Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται με περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας και της ποιότητας ζωής,²⁰ καθώς και με αύξηση της θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα.²¹ Η θεραπεία με ΕΦ χορηγούμενο σίδηρο βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα εντός 4 εβδομάδων, απάντηση που διατηρείται και μετά από 24 έως 52 εβδομάδες.^{22,23} Σε μεγάλη σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (n = 2115; 48% γυναίκες), η συχνότητα της αναιμίας ήταν 34% και η απόλυτη έλλειψη σιδήρου και η συσσώρευση σιδήρου ευθύνονταν 75% των ασθενών με αναιμία (541/715).²⁴ Επιπρόσθετα, πριν από μείζονες ορθοπεδικές και ενδοκοιλιακές επεμβάσεις, χαμηλά επίπεδα φεριττίνης συσχετίσθηκαν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων μετεγχειρητικά. [23, 24].^{25, 26}

Επίπεδα σιδήρου	Εργαστηριακό εύρημα	Αρχική θεραπεία	Συμπληρωματική θεραπεία
Φυσιολογικά	Φερριτίνη 30-300 $\mu\text{g l}^{-1}$ TSAT 20-50% CRP < 5 mg l^{-1}	Καμία	Καμία
Χαμηλές αποθήκες Fe (επεμβάσεις με μέτρια έως μεγάλη απώλεια αίματος)	Φερριτίνη < 100 $\mu\text{g l}^{-1}$	Χαμηλή δόση per os Fe (40-60mg/ημέρα ή 80-100mg/κάθε δεύτερη μέρα, 6-8 εβδομάδες προ χ/ου)	i.v. Fe σε περίπτωση μη ανοχής, αντενδείξεων ή/και μη ανταπόκρισης στον per os Fe ή επέμβαση σε σύντομο χρονικό διάστημα
Έλλειψη Fe	Φερριτίνη < 30 $\mu\text{g l}^{-1}$ *Φερριτίνη 30-300 $\mu\text{g l}^{-1}$ TSAT 20-50% και/ή CRP < 5 mg l^{-1}	Χαμηλή δόση per os Fe (40-60mg/ημέρα ή 80-100mg/κάθε δεύτερη μέρα, 6-8 εβδομάδες προ χ/ου) i.v. Fe (υπολογισμός δόσης)†	Διερεύνηση γαστρεντερικού. i.v. Fe σε περίπτωση μη ανοχής, αντενδείξεων ή/και μη ανταπόκρισης στον per os Fe ή επέμβαση σε σύντομο χρονικό διάστημα Αντιμετώπιση χρόνιας νόσου. Ερυθροποιητίνη επιλεκτικά.
Λειτουργική ανεπάρκεια Fe	Φερριτίνη 100-500 $\mu\text{g l}^{-1}$ TSAT < 20%	i.v. Fe (υπολογισμός δόσης)†	Αναπροσαρμογή δόσης ερυθροποιητίνης (EPO)
Συσσώρευση Fe	Φερριτίνη > 100 $\mu\text{g l}^{-1}$ TSAT < 20% και/ή CRP > 5 mg l^{-1}	Ερυθροποιητίνη (EPO), εάν συνυπάρχει αναιμία	i.v. Fe, εάν προκύψει λειτουργική έλλειψη Fe

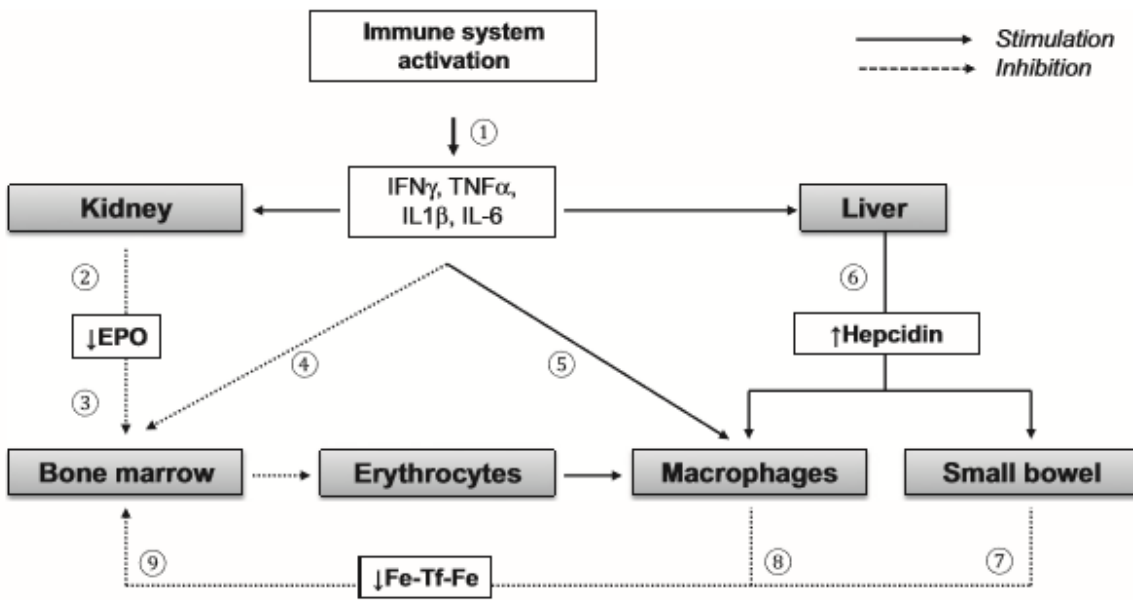
CRP, C-reactive protein. Fe, σίδηρος. TSAT: transferrin saturation index.

*Χαμηλό περιεχόμενο Hb στα δικτυοερυθροκύτταρα (CHr, 28 pg), υψηλό ποσοστό υπόχρωμων ερυθρών (HYPO > 5%), χαμηλό μέγεθος ερυθρών (RBCSF < 88fl) ή δείκτης φερριτίνης > 2 για επιβεβαίωση της ανεπάρκειας Fe.

†Ολική έλλειψη Fe (mg) = (Hb στόχος – μετρήσιμη Hb [g l^{-1}] x 0.24 x ΣΒ (kg) + 500.

Ένας απλοποιημένος υπολογισμός είναι 200mg για κάθε 10 g l^{-1} Hb που λείπει από την Hb στόχο + 500mg για τις αποθήκες Fe.

Πίνακας 4. Στάδια ανεπάρκειας σιδήρου σε χειρουργικούς ασθενείς.



Εικόνα 1. Επίδραση της φλεγμονής στο μεταβολισμό του σιδήρου και στην ερυθροποίηση: 1. απελευθέρωση κυττοκινών ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL-6$) 2. Ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO) 3. ελαττωμένη διέγερση της ερυθροποίησης 4. αναστολή της εξέλιξης των πρόδρομων μορφών ερυθροκυττάρων 5. αύξηση της φαγοκυττάρωσης των ερυθρών 6.απελευθέρωση ιψιδίνης (hepcidin), που επάγεται από την $IL-6$ 7 και 8. μειωμένη απελευθέρωση σιδήρου λόγω καταστροφής της φερροπορτίνης (ferroportin) από τα κύτταρα του εντέρου (αναστολή της απορρόφησης σιδήρου) και από τα μακροφάγα (συσσώρευση σιδήρου), με αποτέλεσμα τη μείωση του συνδεδεμένου με τρανσφερρίνη σιδήρου (Fe-Tf-Fe) 9. μείωση του σιδήρου που διατίθενται για ερυθροποίηση στο μυελό των οστών.³⁰

Πίνακας 5. Αίτια έλλειψης σιδήρου

A. Αυξημένη ζήτηση

- ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία
- θεραπεία με ESA

B. Μειωμένη πρόσληψη

- ↓ διατροφική πρόσληψη

- ↓ απορρόφηση (γαστρεκτομή, *helicobacter pylori*, σύνδρομο δυσαπορρόφησης π.χ. Νόσος Crohn, νόσος ειλεού)

- φάρμακα (αντιόξινα, αναστολείς αντλίας H⁺)

Γ. Αυξημένες απώλειες

- Φλεβοκεντήσεις (δωρεά αίματος, αιμοδιάλυση)

- Αιμορραγία (χειρουργείο, τραύμα, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, ουροποιητικό ή αναπνευστικό)

Πίνακας 5. Αίτια αληθούς έλλειψης σιδήρου.

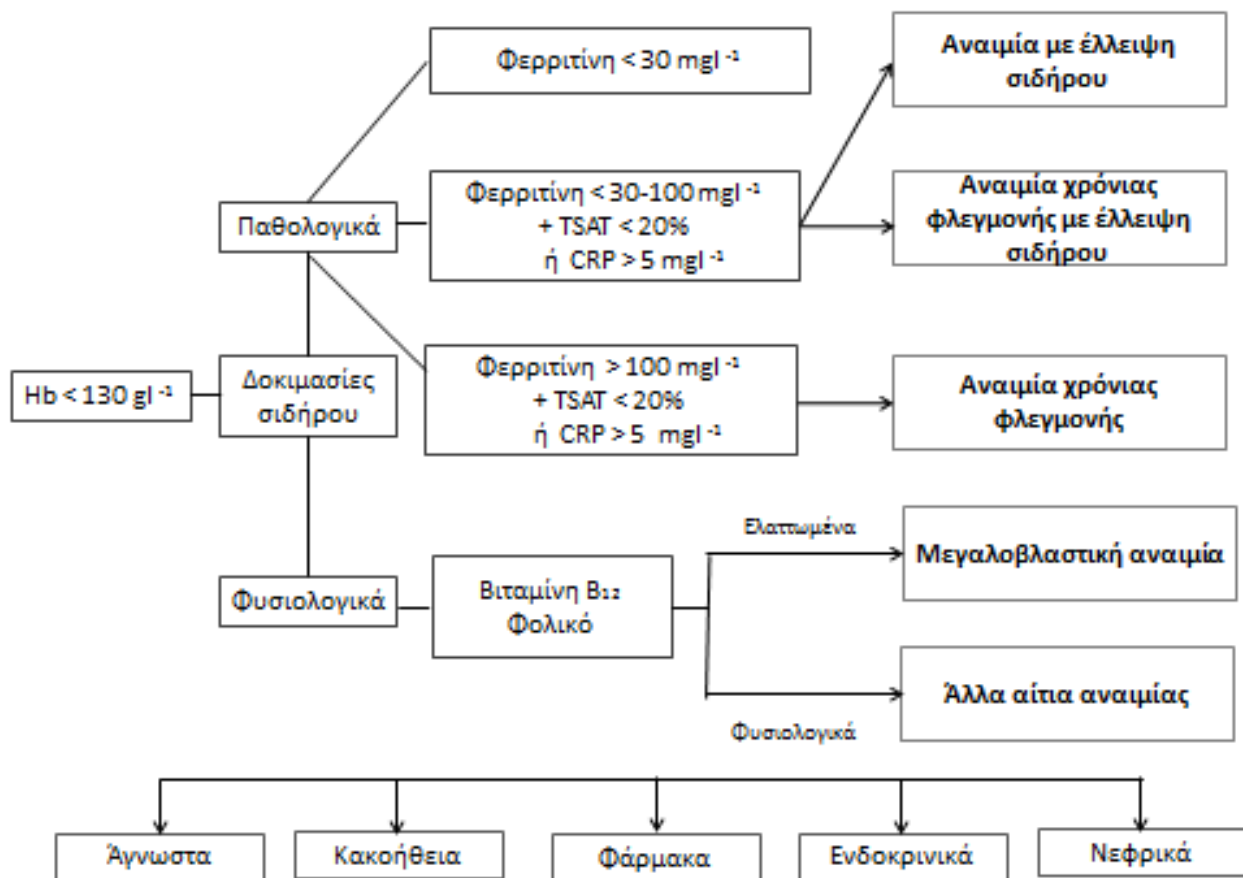
B4. Διαγνωστικές εξετάσεις για έλλειψη σιδήρου

Η Εικόνα 2 απεικονίζει έναν προτεινόμενο αλγόριθμο διαγνωστικών εξετάσεων για την ταξινόμηση της αναιμίας στους χειρουργικούς ασθενείς.³⁰ Η φερριτίνη ορού (serum ferritin) και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης (transferrin saturation, TSAT) είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες για την αρχική εκτίμηση της ομοιοστασίας του σιδήρου στον οργανισμό. Η φερριτίνη ορού είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου, ενώ ο TSAT δείχνει τον σίδηρο που είναι διαθέσιμος για ερυθροποίηση. Τιμές TSAT < 20% σημαίνουν ανεπαρκή προσφορά σιδήρου για διατήρηση φυσιολογικής ερυθροποίησης. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) είναι δείκτης φλεγμονής, ο οποίος είναι χρήσιμος επί υποψίας ανεπαρκούς ερυθροποίησης λόγω συσσώρευσης σιδήρου [25, 26]. Κατά

συνέπεια, φερριτίνη ορού $< 30 \mu\text{g l}^{-1}$ είναι ο πιο ευαίσθητος (92%) και ειδικός (98%) ουδός για τη διάγνωση της πραγματικής έλλειψης σιδήρου (με ή χωρίς αναιμία). Στην περίπτωση αυτή, δεν απαιτείται καμία άλλη εξέταση για επιβεβαίωση.²⁷ Παρουσία φλεγμονής ($\text{CRP} > 5 \text{ mg l}^{-1}$), και/ή $\text{TSAT} < 20\%$, τιμές φερριτίνης $< 100 \mu\text{g l}^{-1}$ αποτελούν ισχυρή ένδειξη για έλλειψη σιδήρου. Επίσης, δείχνουν ανεπαρκείς αποθήκες σιδήρου για χειρουργικές επεμβάσεις όπου αναμένεται μέτρια έως σοβαρή απώλεια αίματος. Αντίθετα, τιμές $\text{TSAT} < 20\%$ και φερριτίνης $> 100 \mu\text{g l}^{-1}$ συνήθως δείχνουν συσσώρευση σιδήρου, συμβατή με φλεγμονώδεις καταστάσεις ($\text{CRP} > 5 \text{ mg l}^{-1}$), ή με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου, όπως παρατηρείται κατά τη θεραπεία με σκευάσματα που ενισχύουν την ερυθροποίηση.

Αν και τιμές φερριτίνης $> 100 \mu\text{g l}^{-1}$ έρχονται σε αντίθεση με ταυτόχρονη συνύπαρξη πραγματικής έλλειψης σιδήρου σε καταστάσεις φλεγμονής εξαιτίας της αντίδρασης οξείας φάσης, η διαγνωστική τους αξία είναι μικρή. Άλλες δοκιμασίες, όπως χαμηλή περιεκτικότητα Hb στα δικτυοερυθροκύτταρα ($\text{CHr} < 28 \text{ pg}$) ή αύξηση του αριθμού των ερυθρών με υποχρωμία ($\text{Hypo} > 5\%$), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της έλλειψης σιδήρου σε συγκεκριμένο στάδιο και εάν κάτι τέτοιο επιβεβαιωθεί, τότε η θεραπεία με σίδηρο έχει ευεργετικά αποτελέσματα.²⁸ Σε περίπτωση όπου δεν διατίθενται αυτές οι αυτοματοποιημένες μετρήσεις, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ο δείκτης φερριτίνης (ferritin index), που ορίζεται ως το πηλίκο του αριθμού των υποδοχέων τρανσφερίνης στον ορό προς το λογάριθμο της φερριτίνης ορού (ratio of serum transferrin receptor level to the log of ferritin, sTfr/log Ft).^{25,28} Δείκτης φερριτίνης > 2 σημαίνει αληθή έλλειψη σιδήρου και είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης θετικής ανταπόκρισης στην ΕΦ χορήγηση σιδήρου.²⁹

Λεπτομερείς αναφορές σχετικά με τα πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα, τους περιορισμούς και τη διαγνωστική αξία όλων των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και τη διερεύνηση της αναιμίας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.³⁰



Εικόνα 2. Ταξινόμηση περιεγχειρητικής αναμίας.

Μεταβλητή	Τιμή		Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Διαγνωστική αξία για έλλειψη σιδήρου
	Φυσιολογική	Έλλειψη σιδήρου			
Όγκος ερυθρών (fl)	80–100	< 80	Φθηνή, συχνή	↓ σε χρόνια νόσο, θαλασσαιμία και σιδηροβλαστική αναιμία	↑ ευαισθησία για εγκατεστημένη έλλειψη Fe . Χρήσιμη για παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε θεραπείας υποκατάστασης
Αιμοσφαιρίνη ερυθρών (Hb, pg)	27-35	< 28	Φθηνή, συχνή	↓ σε χρόνια νόσο, θαλασσαιμία και σιδηροβλαστική αναιμία	↑ ευαισθησία για εγκατεστημένη έλλειψη Fe Χρήσιμη για παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε θεραπείας υποκατάστασης
Εύρος κατανομής ερυθρών	11-25%	>15%	Φθηνή, συχνή	↑ σε δικτυοερυθροκυττάρωση π.χ. μετά από απώλεια αίματος και θεραπεία υποκατάστασης Fe	↑ ευαισθησία για έλλειψη Fe πρόσφατης έναρξης Διαφοροποίηση από άλλες μικροκυτταρικές αναιμίες π.χ. θαλασσαιμία
Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$)	140-450	>450	Φθηνή, συχνή	↑ σε λοίμωξη, τραύμα, αλλεργικές αντιδράσεις, σπληνεκτομή, κακοήθεια και σε ορισμένα αιματολογικά νοσήματα	Ενδεικτική έλλειψης Fe σε συνδυασμό με μικροκυττάρωση
Ποσοστό ερυθρών με υποχρωμία (↓ πυκνότητα Hb)	< 5%	≥ 6%	Ευαίσθητη σε ταχείες μεταβολές του διαθέσιμου Fe	Επηρεάζεται μετά από ανάλυση δείγματος > 24 h	Καλή τεκμηρίωση για ↑ συσσώρευση Fe
Αιμοσφαιρίνη δικτυοερυθροκυττάρων	28-35	< 28	Ευαίσθητη σε ταχείες μεταβολές του Fe	Επηρεάζεται μετά από ανάλυση δείγματος > 24 h	Καλή τεκμηρίωση για ανεπάρκεια Fe
Φερριτίνη (Ferritin, gml-1)	30-100	< 30	Φθηνή, συχνή	Μη ειδική πρωτεΐνη οξείας φάσης, αυξάνεται με την ηλικία, δεν συσχετίζεται με την απάντηση σε ESA	< 30: έλλειψη Fe. < 100: έλλειψη Fe παρουσία φλεγμονής. > 500: υπερφόρτωση με Fe.
Κορεσμός τρανσφερίνης (Transferrin saturation index)	16–45%	< 16%	Φθηνή, συχνή	Πρωτεΐνη οξείας φάσης, δεν είναι χρήσιμη μετά από χορήγηση IV Fe	< 16: έλλειψη Fe. < 20: ↓ ερυθροποίηση λόγω ↓ Fe σε φλεγμονή. > 50: υπερφόρτωση με Fe.
Υποδοχείς τρανσφερίνης ορού (Serum transferrin receptor; mg/l-1)	< 2	> 4.5	Δεν είναι ευαίσθητος δείκτης σε φλεγμονή	Ακριβή, ↑ σε περιπτώσεις ↑ ερυθροποίησης, π.χ. Αιμόλυση, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.	Επί απουσίας άλλων αυτοματοποιημένων εξετάσεων συμβάλλει στη διάγνωση, χωρίς ή με ταυτόχρονη μέτρηση φερριτίνης.
Δείκτης φερριτίνης Ferritin index ([transferrin receptor] / log[ferritin])	< 1	> 2	Πλεονεκτεί σε σχέση με τη μέτρηση μιάς μόνο από τις δύο μεταβλητές	Όμοια με υποδοχείς τρανσφερίνης	< 1: έλλειψη Fe 2–3: έλλειψη Fe σε χρόνια νόσο ή φλεγμονή

Πίνακας 5. Εργαστηριακές εξετάσεις για διερεύνηση αναιμίας.

B5. Διόρθωση προεγχειρητικής αναιμίας – Αλγόριθμοι

Ο ορισμός της αναιμίας από τον ΠΟΥ ($Hb < 130 \text{ g l}^{-1}$ για άνδρες, $< 120 \text{ g l}^{-1}$ για μη έγκυες γυναίκες και $< 110 \text{ g l}^{-1}$ για έγκυες) είναι ευρέως αποδεκτός και χρησιμοποιείται σε επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση και μετάγγιση αίματος.¹² Πρόσφατα, αμφισβητήθηκε η εγκυρότητα του ορισμού αυτού κυρίως για τις μη εγκυμονούσες γυναίκες, που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις με μετρίου έως σοβαρού βαθμού αιμορραγία. Οι γυναίκες έχουν χαμηλότερο κυκλοφορούντα όγκο αίματος από τους άνδρες, αλλά η απώλεια αίματος για την ίδια επέμβαση είναι θεωρητικά η ίδια και για τα δύο φύλα. Κατά συνέπεια, όταν η απώλεια αυτή υπολογισθεί ως ποσοστό του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, οι απώλειες σε αίμα είναι αναλογικά μεγαλύτερες για μία γυναίκα και αυτή είναι η αιτία για την οποία παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά μετάγγισης για το γυναικείο φύλο σε орθοπεδικές επεμβάσεις³¹ και στην πρώτη μελέτη καταγραφής των μεταγγίσεων από την Αυστραλία.³² Επειδή γυναίκες με προεγχειρητική τιμή $Hb 120 \text{ g l}^{-1}$ έχουν διπλάσια πιθανότητα να μεταγγισθούν σε σύγκριση με άνδρες με $Hb 130 \text{ g l}^{-1}$, ο Munoz και συν.³⁰ δεν θεωρούν την τιμή $Hb 120 \text{ g l}^{-1}$ αποδεκτή ως ουδό για τον ορισμό της αναιμίας σε γυναίκες περιεγχειρητικά. Κατά συνέπεια, κατά τη διόρθωσης της σιδηροπενικής αναιμίας προεγχειρητικά ο στόχος πρέπει να είναι συγκέντρωση $Hb \geq 130 \text{ g l}^{-1}$ και στα δύο φύλα, ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τη μετάγγιση ερυθρών.³³

Οι ασθενείς με αναιμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (συμπεριλαμβανομένων των μαιευτικών και των γυναικολογικών) που συνοδεύονται από πιθανή απώλεια αίματος $> 500 \text{ ml}$ και/ή πιθανότητα $\geq 10\%$ για μετάγγιση RBC, πρέπει να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο. (Εικόνα 3) Οι εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να γίνονται το νωρίτερο δυνατόν κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο ώστε να ακολουθείται η καταλληλότερη θεραπεία. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει γενική αίματος, φερριτίνη ορού, TSAT, δείκτης φλεγμονής (π.χ. CRP) και δείκτες νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη ορού). Οι εξετάσεις αυτές μπορούν να παραγγελθούν από τον χειρουργό (τη στιγμή εγγραφής του ασθενούς στη λίστα του χειρουργείου), από τον αναισθησιολόγο (κατά την προεγχειρητικό έλεγχο) ή από τον οικογενειακό/γενικό ιατρό. Σε ορισμένα νοσοκομεία, υπάρχει πρωτόκολλο πραγματοποίησης όλων των εξετάσεων αυτόματα, εάν η τιμή της Hb στη γενική αίματος είναι $< 130 \text{ g l}^{-1}$.

Η διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας προεγχειρητικά αναμένεται να ελαττώσει τον αριθμό των μεταγγίσεων και μέσω αυτού, να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών, ακόμη και εκείνων για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση αποτελεί θεραπεία της αιτίας της αναιμίας. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η θεραπεία αναπλήρωσης με σίδηρο βελτιώνει την τιμή της Hb προεγχειρητικά, αλλά δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας

αποδείξεις ότι η παρέμβαση αυτή μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών που δεν σχετίζονται με τη μετάγγιση. Είναι όμως γνωστό ότι η μετρίου έως σοβαρού βαθμού αναιμία ($Hb < 110 \text{ g l}^{-1}$) σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση συγκριτικά με την αναιμία ήπιας μορφής.³⁴ Αντίθετα, υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η μετάγγιση αίματος για τη διόρθωση της αναιμίας μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στην έκβαση των ασθενών.^{35,36,37} Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει τεκμηρίωση επιπέδου 1 όσον αφορά την έκβαση, η διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας προεγχειρητικά προτείνεται ως καλή κλινική πρακτική, ειδικά για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάχιστον βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις, δεν είναι πιθανό να παρατηρηθούν ευρείες μεταβολές της Hb μετεγχειρητικά, και οι ασθενείς αυτοί μπορούν να προχωρήσουν στο χειρουργείο και η εκτίμηση και η θεραπεία της αναιμίας να γίνει ταυτόχρονα. Οι ασθενείς με αληθή απόλυτη έλλειψη σιδήρου πρέπει να διερευνώνται για παθολογία στο γαστρεντερικό. Στους χειρουργικούς ασθενείς, η συχνότητα της αναιμίας από έλλειψη βιταμίνης B12 είναι περίπου 12% [συγκέντρωση B12 στον ορό $< 270 \text{ pg ml}^{-1}$ (200 pmol l^{-1})], και η αναιμία από έλλειψη φυλικού είναι περίπου 3% [συγκέντρωση φυλικού $< 3 \text{ ng ml}^{-1}$ (5 nmol l^{-1})].³⁸ Στην περίπτωση που δεν επιβεβαιωθεί κάποιο από τα τελευταία δύο αίτια, πρέπει να αποκλεισθούν άλλα, πιο σπάνια αίτια αναιμίας.

Η θεραπεία της αναιμίας πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν από τη προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότερες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις είναι εκλεκτικές. Στη Μεγάλη Βρετανία, μία πρόσφατη έρευνα της επιτροπής Blood and Transplant του NHS έδειξε ότι υπήρχε μέση διάρκεια αναμονής 60 ημερών από τη στιγμή της εγγραφής στη λίστα προς χειρουργείο έως την πραγματοποίηση αυτού.³⁹ Κατά συνέπεια, η θεραπεία μπορεί να ολοκληρωθεί κατά τη διάρκεια παραμονής του ασθενούς στη λίστα των προγραμματισμένων χειρουργείων.³⁹

Σχετικά με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο (*per os*), σε γυναίκες με έλλειψη σιδήρου αλλά χωρίς αναιμία, υψηλές δόσεις iron sulphate διεγείρουν την απελευθέρωση hepcidin, γεγονός που οδηγεί σε χαμηλότερη απορρόφηση της επόμενης δόσης σιδήρου.⁴⁰ Αντίθετα, φαίνεται ότι χαμηλή δόση σιδήρου *per os* ($\leq 60 \text{ mg}$) μέρα παρά μέρα βελτιστοποιεί την απορρόφηση του σιδήρου, αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και βελτιώνει την ανοχή και συμμόρφωση με τη θεραπεία.⁴¹ Το γεγονός ότι η υποξία που προκαλείται από την αναιμία και η έκκριση ερυθροποιητίνης προκαλούν προς τα κάτω ρύθμιση της παραγωγής hepcidin, πιστεύεται ότι αντιρροπεί τη διεγερτική δράση του σιδήρου. Όταν το χρονικό διάστημα πριν τη χειρουργική επέμβαση είναι επαρκές (τουλάχιστον 6–8 εβδομάδες) και εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, η καθημερινή (40–60 mg) ή μέρα παρά μέρα (80–100 mg) λήψη σιδήρου *per os* μπορεί να είναι αποτελεσματική. Η δόση εξαρτάται από το περιεχόμενο του σκευάσματος σε ιχνοστοιχείο σιδήρου και μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη χώρα και τον κατασκευαστή.

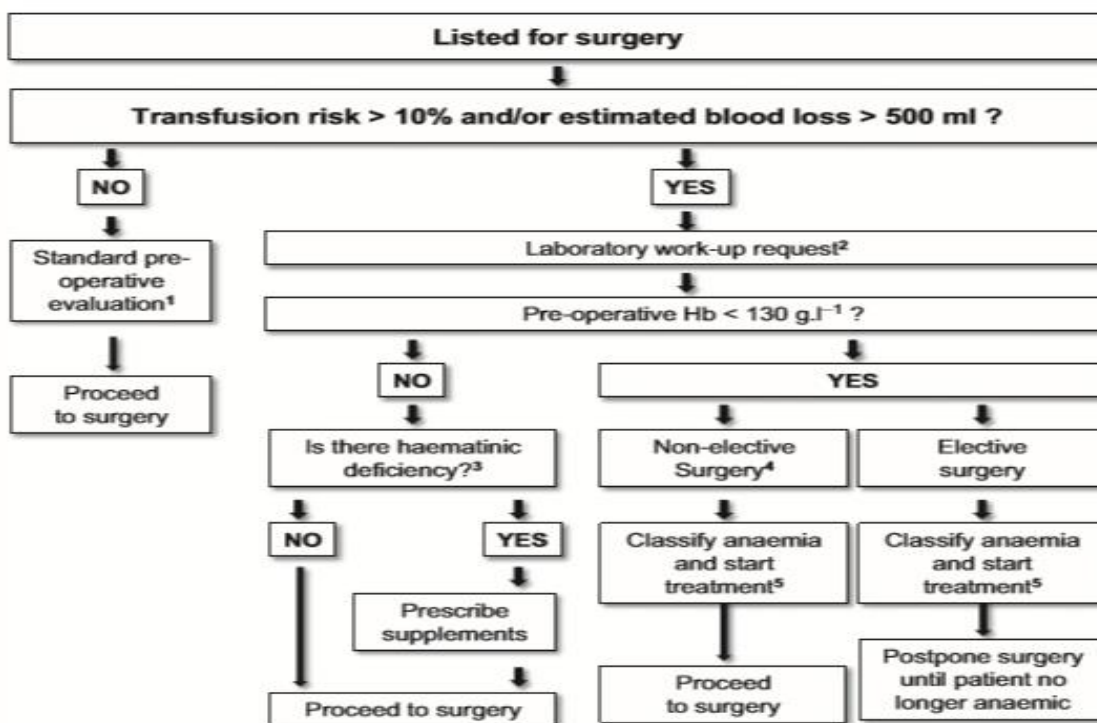
Παρόλ'αυτά, πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο, κυρίως οι ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου και χρόνια νόσο ή φλεγμονή, καθώς και οι ασθενείς με συνεχιζόμενη απώλεια αίματος.^{15,25} Επίσης, ενδέχεται να υπάρχει πτωχή ανοχή στο *per os* σίδηρο, εξαιτίας των παρενεργειών από το γαστρεντερικό. Εάν ξεκινήσει θεραπεία με σίδηρο *per os*, η μέτρηση της Hb πρέπει να γίνει τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν το χειρουργείο. Εάν δεν παρατηρηθεί αύξηση της τιμής της Hb ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται τη θεραπεία, τότε πρέπει να γίνει αλλαγή σε ΕΦ σίδηρο. Στην περίπτωση που το χειρουργείο πρόκειται να γίνει σε διάστημα συντομότερο των 6 εβδομάδων, η χορήγηση απευθείας ΕΦ σιδήρου είναι ίσως η ασφαλέστερη επιλογή. Ο ΕΦ σίδηρος είναι πολύ αποτελεσματικός όσον αφορά την αναπλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου του οργανισμού και την αύξηση της Hb σε ανεπάρκεια σιδήρου με ή χωρίς φλεγμονή. Η δόση υπολογίζεται με βάση την τιμή της Hb που μετρήθηκε, την τιμή στόχο και το σωματικό βάρος του ασθενούς, προσθέτοντας 500 mg για τις αποθήκες σιδήρου (για ασθενείς > 35 kg).⁴¹ Στην πράξη, μία δόση 1000–1500 mg είναι επαρκής για τους περισσότερους χειρουργικούς ασθενείς και μπορεί να χορηγηθεί αργά, εντός μιας ώρας, σε μία ή δύο συνεδρίες, ανάλογα με το φαρμακευτικό σκεύασμα. Οι ασθενείς αισθάνονται καλύτερα συνήθως από την τρίτη ημέρα, ενώ παρατηρείται μία ταχεία ανταπόκριση στην Hb (50% της αύξησης σε 5 ημέρες, 75% σε 10–14 ημέρες, μέγιστη σε 3 εβδομάδες).⁴²

Σε μικρές σειρές ασθενών, η χορήγηση ΕΦ iron sucrose πριν από ορθοπεδικές επεμβάσεις ήταν αποτελεσματική θεραπεία για τη σιδηροπενική αναιμία, με τη μέγιστη απάντηση να παρατηρείται μετά από 2 εβδομάδες.⁵¹ Σε ενδοκοιλιακές επεμβάσεις, η θεραπεία με *i.v.* iron carboxymaltose (1000 mg) για 2–4 εβδομάδες^{40,42} ή 8–10 ημέρες προεγχειρητικά⁴¹ μείωσε τον αριθμό των μεταγγίσεων RBC και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Σε ορθοπεδικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η θεραπεία με ΕΦ σίδηρο ακόμη και για λιγότερο από 2 εβδομάδες προεγχειρητικά, μείωσε την ανάγκη για μετάγγιση, την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τις λοιμώξεις.^{52,53} Η χορήγηση ΕΦ iron isomaltoside (1000 mg) μία μέρα πριν ή ακόμη και την μέρα του χειρουργείου βελτίωσε τις τιμές της Hb μετεγχειρητικά, ακόμη και σε μη αναιμικούς ασθενείς χωρίς έλλειψη σιδήρου.⁴³ Προς το παρόν, δεν υπάρχουν καλής ποιότητας δεδομένα σχετικά με την επίδραση της χορήγησης ΕΦ σιδήρου στην έκβαση των ασθενών, υπάρχει όμως σε εξέλιξη μεγάλος αριθμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένεται να δώσουν σημαντικές απαντήσεις πάνω σε αυτό το ερώτημα.⁴⁴

B6. Αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου επί απουσίας αναιμίας

Πρόσφατη μετα-ανάλυση 21 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη σιδήρου που δεν συνοδεύεται από αναιμία αποτελεί μία νοσολογική οντότητα, για την οποία απαιτείται διερεύνηση και

θεραπεία.⁴⁵ Ασθενείς χωρίς αναιμία αλλά με έλλειψη σιδήρου ή ανεπαρκείς αποθήκες σιδήρου, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις με μέτρια έως μεγάλη απώλεια αίματος, φαίνεται ότι ωφελούνται από την προεγχειρητική χορήγηση σιδήρου, γιατί η παρέμβαση αυτή επιταχύνει τη μετεγχειρητική ανάνηψη.^{1,3} Σε περίπτωση μικροκυττάρωσης λόγω έλλειψης σιδήρου αλλά χωρίς αναιμία πρέπει να εξετάζονται ως αίτια η χρόνια υποξαιμία, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (π.χ. πολυκυτταραιμία rubra vera), ή άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από αύξηση της παραγωγής των RBC. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, η αναπλήρωση του σιδήρου μπορεί να προκαλέσει αύξηση της Hb και αύξηση της γλοιότητας του αίματος. Σε μη αναιμικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις, η χορήγηση iron ferrous sulphate και βιταμινών για κάποιες εβδομάδες προεγχειρητικά αύξησε τη φερριτίνη του ορού, τον κοερισμό της τρανσφερρίνης⁴⁶ και μείωσε τις μεταγγίσεις.⁴⁷ Παρόλ'αυτά, η συμμόρφωση στη θεραπεία αναπλήρωσης ήταν 67%, ενώ το 52% των ασθενών εμφάνισε παρενέργειες.⁴⁸ Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η συχνότητα πραγματικής έλλειψης σιδήρου (ferritin < 30 lg.l1) σε τιμές Hb 120–129 g.l1 ήταν παρόμοια με αυτή που αναβρέθηκε σε Hb < 120 g.l1, και σημαντικά υψηλότερη σε τιμές Hb ≥ 130 g.l1 (42%, 51% and 24%, αντίστοιχα, $p < 0.05$). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και για τον σίδηρο τον διαθέσιμο για ερυθροποίηση, δηλ. TSAT < 20% (58%, 69% and 34%, αντίστοιχα $p < 0.05$) [22].⁴⁹ Συνεπώς, ακόμη και αν και με βάση τον ορισμό του ΠΟΥ reference οι γυναίκες αυτές δεν πάσχουν από αναιμία, φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες με τιμές Hb 120–129 θα είχαν όφελος από τη θεραπεία αναπλήρωσης σιδήρου, ώστε να αποφευχθεί τυχόν καθυστέρηση της ανάνηψης λόγω εμφάνισης μετεγχειρητικής αναιμίας. Για το λόγο αυτό συστήνεται από ειδικούς η θεραπεία αναπλήρωσης με σίδηρο για ασθενείς χωρίς προεγχειρητική αναιμία, αλλά με υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή αναιμία μετεγχειρητικά. Σε περίπτωση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης σε χρονικό διάστημα βραχύτερο των 4 εβδομάδων ή σε περίπτωση μη ανοχής του από του στόματος σιδήρου, προτείνεται η χορήγηση σιδήρου ΕΦ.



Εικόνα 3. Αλγόριθμος για διαχείριση χειρουργικών ασθενών με αναιμία.

B7. Αναβολή χειρουργικής επέμβασης

Όπως προαναφέρθηκε, η μη διόρθωση της προεγχειρητικής αναιμίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση. Αν και προς το παρόν, υπάρχουν λίγες αποδείξεις σχετικά με το ότι η θεραπεία αναπλήρωσης με σίδηρο βελτιώνει την έκβαση, έχει βρεθεί ότι μειώνει τις μεταγγίσεις και την παραμονή στο νοσοκομείο. Κατά συνέπεια, υπάρχει διχογνωμία για το κατά πόσον είναι δικαιολογημένη η αναβολή της χειρουργικής επέμβασης, προκειμένου ο ασθενής με αναιμία να λάβει θεραπεία αναπλήρωσης με σίδηρο.

Μια λογική προσέγγιση αυτού του διλήμματος πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ένδειξη του χειρουργείου, εάν δηλ. πρόκειται για καλοήγη νόσο ή για κακοήθεια. Όσον αφορά μείζονες επεμβάσεις για καλοήγη νοσήματα/καταστάσεις, με αυξημένη πιθανότητα για απώλεια αίματος > 500 ml, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη συσχέτιση της αναιμίας με τη θνητότητα και θνησιμότητα και πρέπει να έχουν τη δυνατότητα επιλογής της αναβολής μη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης προκειμένου να γίνει πλήρης έλεγχος και θεραπεία της αναιμίας.^{4,35} Αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν αναβολή του χειρουργείου για 4 εβδομάδες σε αυτές τις περιπτώσεις.^{1, 2, 4, 8} Όσον αφορά ασθενείς με κακοήθεια, σε

πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, ο χρόνος που παρεμβάλλεται μεταξύ της διάγνωσης της νόσου και της χειρουργικής επέμβασης καθορίζεται από το νόμο, γεγονός που δυσχεραίνει πιθανή αναβολή. Παρόλ'αυτά, ορισμένοι ασθενείς πρέπει να λάβουν συμπληρωματική θεραπεία (αντινεοπλασματική ή άλλη) προεγχειρητικά, κατάσταση που επιτρέπει την ταυτόχρονη αντιμετώπιση της προεγχειρητικής αναιμίας.

B8. Μετεγχειρητική αναιμία

Μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, έως και 90% των ασθενών θα εμφανίσουν αναιμία άμεσα μετεγχειρητικά.⁵⁰ Οι κυριότερες αιτίες είναι: ύπαρξη αναιμίας προεγχειρητικά, περιεγχειρητική απώλεια αίματος, περιορισμένη πρόσληψη τροφής, συχνές φλεβοκεντήσεις για εργαστηριακές εξετάσεις. Επιπρόσθετα, η αυξημένη παραγωγή hepcidin εξαιτίας της φλεγμονώδους απάντησης στο χειρουργικό στρες, αναστέλλει την απορρόφηση σιδήρου από το λεπτό έντερο και μειώνει την απελευθέρωση σιδήρου από τις αποθήκες του οργανισμού (συσσώρευση σιδήρου).²⁵ Τα φαινόμενα αυτά μπορεί να διαρκέσουν αρκετές εβδομάδες μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και να επιδεινώσουν μια προϋπάρχουσα σιδηροπενική αναιμία. Πρόσφατα, το National Institute for Clinical Excellence⁶⁹ και ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες^{4, 5, 70} προτείνουν μείωση του οδού της Hb για μετάγγιση (από 80 g l⁻¹ σε 78 g l⁻¹) σε χειρουργικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο που δεν έχουν ενεργό αιμορραγία. Αυτή η αλλαγή πρακτικής είχε ως αποτέλεσμα ολόένα και περισσότεροι ασθενείς να εμφανίζουν αναιμία μετά από μείζονες επεμβάσεις. Κατά συνέπεια, είναι εξίσου σημαντικό να καθοριστούν στρατηγικές αντιμετώπισης της μετεγχειρητικής αναιμίας.

Η χορήγηση σιδήρου από το στόμα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο έχει πολύ περιορισμένο ρόλο και δεν συνιστάται, εξαιτίας της πτωχής απορρόφησης και των σημαντικών παρενεργειών.⁴ Αντίθετα, ο ΕΦ χορηγούμενος σίδηρος έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη διόρθωση σιδηροπενικής αναιμίας μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου,⁵¹ γαστρεκτομή,⁵² και μαιευτική αιμορραγία.⁵³ Η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 1000-mg ferric carboxymaltose μετά από μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις, ενδοκοιλιακές και ουρολογικές επεμβάσεις, διορθώνει την αναιμία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τη χορήγηση σιδήρου από του στόματος.^{54, 55}

Τα συμπυκνωμένα ερυθρά περιέχουν σίδηρο συνδεδεμένο με την αίμη (200– 250 mg ανά μονάδα), καθώς και μικρή ποσότητα σιδήρου, ο οποίος είναι άμεσα διαθέσιμος για ερυθροποίηση. Η ποσότητα του σιδήρου εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια αποθήκευσης της μονάδας αίματος: όσο μεγαλύτερη η διάρκεια αποθήκευσης, τόσο περισσότερη η ποσότητα του σιδήρου.⁵⁶ Σε μοντέλα ζώων, η θεραπεία αναπλήρωσης με ΕΦ σίδηρο σε συνδυασμό με τη μετάγγιση RBC είχε ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την επαναφορά της

Hb σε φυσιολογικές τιμές .⁵⁷ Απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με το εάν σε ασθενείς με χαμηλή τιμή Hb μετεγχειρητικά, ο συνδυασμός μετάγγισης RBC και χορήγησης ΕΦ σιδήρου είναι εξίσου αποτελεσματικός.

B9. Ασφάλεια της θεραπείας με ΕΦ σίδηρο

Έξι σκευάσματα ΕΦσιδήρου είναι διαθέσιμα σε Ευρώπη και ΗΠΑ. (Πίνακας 6) Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (serious adverse events, SAEs) είναι πολύ σπάνιες (38 ανά 106 δόσεις, θάνατοι 0.4 ανά 106 δόσεις).⁵⁸ Αντίθετα, η πρόσφατη ανασκόπηση του Serious Hazards of Transfusion Report από τη Μεγάλη Βρετανία αναφέρει την πιθανότητα θανάτου λόγω μετάγγισης (quotes the risk of death related) 1 στις 100.000, και την πιθανότητα εμφάνισης μείζονος επιπλοκής μετά από μετάγγιση 1 στις 16.000.⁵⁹ Η European Medicines Agency κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη από τη θεραπεία με ΕΦ σίδηρο υπερτερούν των κινδύνων, όταν αυτή εφαρμόζεται σωστά (σωστή ένδειξη και δόση), χωρίς διαφορές όσον αφορά την ασφάλεια μεταξύ των διαθέσιμων σκευασμάτων.⁶⁰

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν συστάσεις για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης, καθώς και για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη χορήγηση ΕΦ σιδήρου.⁶¹ Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν ΕΦ σίδηρο μπορεί να εμφανίσουν «ψευδή» αλλεργία λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος, η οποία δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Εμφανίζεται σε περίπου 1:200 ασθενείς και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αρθραλγία, μυαλγία, flushing, χωρίς όμως υπόταση, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, βρογχόσπασμο, συριγμό ή οίδημα βλεφάρων.⁶² Τα συμβάματα υποχωρούν χωρίς θεραπεία και ο ασθενής μπορεί είτε να λάβει ξανά το ίδιο σκεύασμα, είτε να δοκιμάσει κάποιο άλλο.⁸²

Πρόσφατη μετα-ανάλυση 103 μελετών, από το 1965 έως το 2013 με 19.253 ασθενείς, κατέληξε στο ότι η θεραπεία με ΕΦ σίδηρο δεν συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβαμάτων ή λοιμώξεων σε σχέση με τη χορήγηση σιδήρου ενδομυϊκά ή από του στόματος ή με εικονική θεραπεία (placebo).⁶³ Σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης σε χειρουργικούς ασθενείς, η περιεγχειρητική χορήγηση ΕΦ σιδήρου δεν είχε αρνητική επίπτωση στη συχνότητα μετάγγισης, στην εμφάνιση λοιμώξεων ή στη θνητότητα στις 30 ημέρες.^{64 65} Αντίθετα, με τη μετάγγιση ερυθρών χορηγείται αίμη και συνδεδεμένη με αυτή σίδηρος, ο οποίος ευνοεί σε μεγαλύτερο βαθμό την ανάπτυξη βακτηρίων.⁶⁶ Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι ο ΕΦ χορηγούμενος σίδηρος είναι ασφαλής, και ενισχύει το ρόλο του και την έγκαιρη και ευρεία χορήγησή του ως θεραπεία αναπλήρωσης. Παράλληλα, αμφισβητείται ο ρόλος της παρεντερικής χορήγησης σιδήρου ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ειδικά σε καταστάσεις όπου η θεραπεία με από του στόματος σίδηρο προβλέπεται να αποτύχει. Παρόλ'αυτά, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές τυχαιοποιημένες

μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας αναπλήρωσης με ΕΦ. σίδηρο, ώστε να καταλήξουμε σε τεκμηριωμένα συμπεράσματα.⁸²

Brand name	Iron gluconate**	Iron sucrose††	Low molecular weight iron dextran (LMWID)‡‡	Ferric carboxymaltose§§	Iron isomaltoside 1000¶¶	Ferumoxytol***
Carbohydrate shell	Ferriject® Gluconate (monosaccharide)	Venofer® Sucrose (disaccharide)	Cosmofer® INFeD® Dextran (branched polysaccharide)	Ferinject® Injectafer® Carboxymaltose (branched polysaccharide)	Monofer® Monoferro® Isomaltoside (linear oligosaccharide)	FeraHeme® Rlenso® Polyglucose sorbitol carboxymethylether
Complex type*	Type II	Type II	Type I	Type I	Type I	Type I
Molecular weight; kD	289–440	30–60	165	150	150	750
Initial distribution volume; l	6	3.4	3.5	3.5	3.4	3.16
Plasma half-life; h	1	6	20	16	20	15
Labile iron (% injected dose)†	3.3	3.5	2.0	0.6	1.0	0.8
Iron content; mg.ml ⁻¹	12.5	20	50	50	100	30
Maximal single dose; mg	125	200	20 mg.kg ⁻¹	20 mg.kg ⁻¹ (max 1000 mg)	20 mg.kg ⁻¹	510
Infusion time for 1000 mg; min‡	720	300	90–150§	≥ 15	≥ 15	≥ 15
Product cost per 1000 mg; €¶	–	128	100	227	212	162

*Type I, robust and strong; Type II, semirobust and moderately strong; Type III, labile and weak (Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on i.v. administration, 4th Ed. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2008).

†Jahn MR, et al. Eur J Pharm Biopharm 2011; 78:480–91.

‡Includes 30-min postinfusion observation.

§Safe administration of 1000 mg LMWID in 1 h has been described (Auerbach M et al. Am J Hematol 2011; 86:860–2).

¶British National Formulary BNF58, September 2014 – March 2015. BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 2014.

**Ferriject summary of product characteristics. <http://www.products.sanofi-aventis.us/ferriject/ferriject.pdf> (accessed 01/08/2016).

††Venofer summary of product characteristics. <http://www.luitpold.com/documents/22.pdf> (accessed 01/08/2016).

‡‡Cosmofer summary of product characteristics. <http://www.cosmofer.com/product/cosmofer-spc.aspx> (accessed 01/08/2016).

§§Ferinject summary of product characteristics. <http://www.ferinject.co.uk/empe/> (accessed 01/08/2016).

¶¶Monofer summary of product characteristics. <http://www.monofer.com/spc.aspx> (accessed 01/08/2016).

***FeraHeme summary of product characteristics. http://www.feraheme.com/pdfs/FeraHeme_Prescribing_Information.pdf (accessed 01/08/2016).

B10. Κόστος της θεραπείας υποκατάστασης με ΕΦ σίδηρο

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πρόσφατες μελέτες για ανάλυση του κόστους της θεραπείας με ΕΦ σίδηρο. Ο Bhandari και συν.⁶⁷ πραγματοποίησαν συγκριτική ανάλυση του κόστους της θεραπείας με σκευάσματα ΕΦ σιδήρου με το κόστος της μετάγγισης RBC, συνυπολογίζοντας το κόστος της θεραπευτικής παρέμβασης, το κόστος χορήγησής της (εξοπλισμός και εργασία νοσηλεύτη) και το κόστος μεταφοράς στο νοσοκομείο για δόσεις ΕΦ σιδήρου 600 mg, 1000 mg and 1600 mg. Σε όλες τις δόσεις, η θεραπεία με ΕΦ σίδηρο συνοδεύτηκε από χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με τη μετάγγιση RBC, με τη χορήγηση των σκευασμάτων ferric carboxymaltose and iron isomaltoside-1000 να προσφέρει το υψηλότερο οικονομικό όφελος.

Ο Calvet και συν.⁶⁸ συνέκριναν τη χορήγηση ferric carboxymaltose με iron sucrose και με από του στόματος σίδηρο σε 282 ασθενείς με καρκίνο εντέρου και αναιμία. Στην οικονομική ανάλυση, συμπεριλήφθησαν το άμεσο και έμμεσο κόστος για την αγορά και τη χορήγηση των σκευασμάτων σιδήρου και των μονάδων των RBC, καθώς και το κόστος νοσηλείας. Η θεραπεία με Ferric carboxymaltose μείωσε τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο κατά 2.3 ημέρες σε σύγκριση με τη θεραπεία με iron sucrose και κατά 2.6 ημέρες σε σύγκριση με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο, περιορίζοντας το κόστος κατά £437 (485€, \$532) και £245 (274€, \$300) ανά ασθενή, αντίστοιχα. Στη μελέτη των και συν. έγινε αναδρομικά σύγκριση ανά ζεύγη (matched pairs) 182 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου υπό περιοριστική στρατηγική μετάγγισης και μετεγχειρητικά είτε έλαβαν ΕΦ σίδηρο, είτε όχι (ομάδα ελέγχου).⁶⁹ Υπολογίστηκε το κόστος των σκευασμάτων και της χορήγησής τους (600 mg iron sucrose ή ferric carboxymaltose), το κόστος της παραγωγής των RBC και καταγράφηκαν οι τιμές της Hb και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς που μεταγγίσθηκαν παρέμειναν για μακρότερο χρονικό διάστημα στο νοσοκομείο (κατά 1.9 ημέρες [95% CI 1.2–2.6]), ενώ η χορήγηση ΕΦ σιδήρου μείωσε την ανάγκη για μετάγγιση (11.5% vs. 26.4%) χωρίς αύξηση του κόστους.⁸⁸ Κατά συνέπεια, η χρήση των νεότερων σκευασμάτων σιδήρου (π.χ. iron isomaltoside 1000 ή ferric carboxymaltose) επιτρέπει την ταχεία χορήγηση υψηλότερης εφάπαξ δόσης (≥ 1000 mg), με όφελος τόσο για τον ασθενή (π.χ. λιγότερες επισκέψεις στο νοσοκομείο, βραχύτερη απουσία από την εργασία), όσο και το σύστημα υγείας (π.χ. λιγότερες επισκέψεις στο νοσοκομείο, λιγότερες μεταφορές με το ασθενοφόρο, μείωση του συνολικού κόστους).⁷⁰ Στη σύγκριση της θεραπείας με ΕΦ σίδηρο με άλλες παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται με στόχο τον περιορισμό των μεταγγίσεων, θα ήταν ενδιαφέρον να συμπεριληφθούν επιπλέον στοιχεία έκβασης, καθώς και το κόστος των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

B11. Φάρμακα που διεγείρουν την ερυθροποίηση (Erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)

Η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (Recombinant erythropoietin, rEPO) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διέγερση της ερυθροποίησης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση της παραγωγής RBC στο μυελό των οστών μετά από θεραπεία διάρκειας 5 ημερών. Σύμφωνα με ανασκόπηση στο Cochrane,⁷¹ η προεγχειρητική χορήγηση rEPO σε ασθενείς με κακοήθεια στο έντερο απέτυχε να αυξήσει την τιμή της Hb και να μειώσει τον αριθμό των ασθενών που μεταγγίσθηκαν. Αντίθετα, συστηματική ανασκόπηση⁷² για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έδειξε μείωση των μεταγγίσεων στους ασθενείς που έλαβαν rEPO. Πρόσφατη μετα-ανάλυση⁷³ έδειξε σημαντική μείωση των μεταγγίσεων για καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητικά rEPO χωρίς αυτόλογη δωρεά αίματος RR 0.53 (95 per cent c.i. 0.32 to 0.88; P <0.010) και μικρότερη όταν η χορήγηση rEPO συνδυάστηκε με αυτόλογη δωρεά αίματος 0.28 (0.18 to 0.44; P <0.001). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NATA²⁸ για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις συστήνει τη χορήγηση rEPO μόνο σε αναιμικούς ασθενείς στους οποίους έχει διορθωθεί ή έχει αποκλεισθεί κάποιο διατροφικό έλλειμμα π.χ. έλλειψη σιδήρου. Η προεγχειρητική χορήγηση συνδυασμού ΕΦ σιδήρου με rEPO βελτιώνει την απάντηση στην rEPO.⁷⁴ Υπάρχουν επιφυλάξεις σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης ESAs προεγχειρητικά.⁷⁵ Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της rEPO είναι η υπέρταση, καθώς και θρομβωτικά και ισχαιμικά επεισόδια, πιθανόν εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων Hb ή λόγω επίδρασης της rEPO σε άλλα κύτταρα π.χ. διέγερση παραγωγής του TGF (tumor growth factor).⁷⁶ Στην περίπτωση όπου ενδείκνυται η χορήγηση rEPO προεγχειρητικά, συστήνεται η χρήση των μικρότερων δυνατών δόσεων και επαγρύπνηση για πιθανές επιπλοκές.

Γ. 2^{ος} πυλώνας: περιορισμός της απώλειας αίματος

Γ1. Προεγχειρητική εκτίμηση αιμόστασης

Οι συμβατικές δοκιμασίες αιμόστασης δεν μπορούν να προβλέψουν αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας ή θρόμβωσης περιεγχειρητικά.^{77,78,79,80} Το ιατρικό ιστορικό είναι το πιο σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας περιεγχειρητικά.⁸¹ Αντί για την πραγματοποίηση συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης ως ρουτίνα στα πλαίσια της προεγχειρητικής εκτίμησης, η Ευρωπαϊκή Ένωση Αναισθησιολόγων (ESA) συστήνει τη συστηματική χρήση ερωτηματολογίων ή συνέντευξης, ώστε να καταγράφεται το ατομικό και οικογενειακό αιματολογικό ιστορικό, καθώς και η λήψη φαρμάκων που

δυνητικά επηρεάζουν την αιμόσταση. (Grade 1C).⁸² Τα ερωτηματολόγια πρέπει να συμπεριλαμβάνουν τη διάκριση αιμορραγίας από βλεννογόνους ή από εν τω βάθει ιστούς, ή η λήψη αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. (Πίνακας 7).^{83,84} Σε ερωτηματολόγια τέτοιου είδους, περίπου το 11% των χειρουργικών ασθενών απάντησε θετικά σε μία ερώτηση, απάντηση που αξιολογείται ως παθολογικό ιστορικό αιμόστασης. Στην περίπτωση θετικού ιστορικού αιμόστασης πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και θεραπεία. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο, ή εάν κάποια πληροφορία είναι άγνωστη, τότε συστήνεται η πραγματοποίηση συμβατικών εξετάσεων αιμόστασης. Κατά τη φυσική εξέταση πρέπει να αναζητάται η παρουσία εκχυμώσεων, πετεχειών ή ανεπαρκούς επούλωσης τραύματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESA συστήνουν την πραγματοποίηση εργαστηριακών δοκιμασιών αιμόστασης σε ασθενείς με ελεύθερο αιματολογικό ιστορικό που υποβάλλονται σε επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή έχουν σημαντικές συν-νοσηρότητες.⁶¹ Επίσης, τονίζεται η σημασία τους στην εκτίμηση ασθενών με αιματολογικά νοσήματα (π.χ. αιμοφιλία, νόσο von Willebrand) ή ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την πήξη του αίματος (π.χ. αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, ανταγωνιστές βιταμίνης K, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά). Στην Εικόνα 4 περιγράφεται ο αλγόριθμος για την προεγχειρητική εκτίμηση της αιμόστασης σε χειρουργικούς ασθενείς, όπως εφαρμόζεται σε προγράμματα PBM στην Αυστραλία.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time, aPTT) δημιουργήθηκε για την παρακολούθηση της δράσης της ηπαρίνης και είναι απαραίτητος κατά τη διερεύνηση της αιμοφιλίας. Είναι ευαίσθητος στους παράγοντες I, II, V, VIII, IX, XI και XII, καθώς και στην ηπαρίνη, στα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους, στην υποθερμία και στην υποϊνωδογωναμία. Τιμές aPTT 1.5–1.8 πάνω από το ανώτατο όριο (> 60 s) χρήζουν αντιμετώπισης. Ο χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time, PT) δημιουργήθηκε για την παρακολούθηση και την προσαρμογή των δόσεων των κουμαρινικών. Είναι ευαίσθητος στους παράγοντες I, II, V, VII και X. Όπως προαναφέρθηκε, οι συμβατικές δοκιμασίες αιμόστασης είναι πτωχοί προγνωστικοί δείκτες για περιεγχειρητική αιμορραγία ή θνητότητα. Αν και τιμές aPTT > 1.8 φορές υψηλότερες του φυσιολογικού και INR > 1.8 συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα στο τραύμα, ειδικά όταν οι διαταραχές αυτές συνυπήρχαν, μέτρια παράταση αυτών δεν συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητα συμβάματα.^{85 86 87 88}

Κατά αναλογία, η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν δίνει πληροφορίες για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Από μόνος του, ο ελαττωμένος αριθμός αιμοπεταλίων δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για θνητότητα σε επείγοντα περιστατικά.⁸⁹ Η ESA συστήνει την εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων προεγχειρητικά μόνο σε ασθενείς με θετικό αιματολογικό ιστορικό.

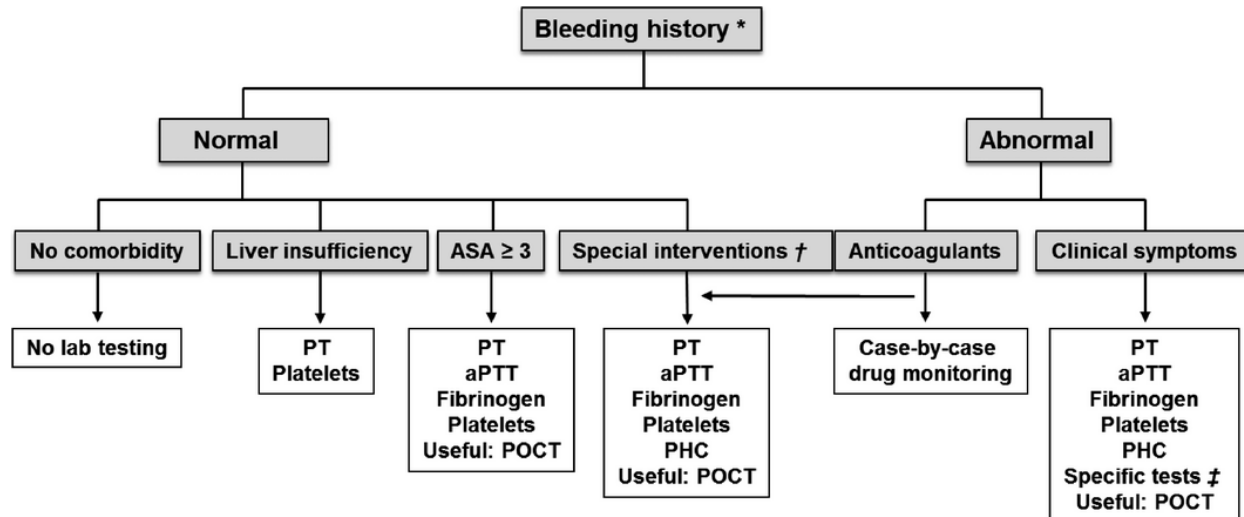
(Grade 2C).¹¹ Η ευρεία χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται ο κίνδυνος για περιεγχειρητική αιμορραγία.⁹⁰
⁹¹ Οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι από τις πρώτες εξετάσεις στον προεγχειρητικό έλεγχο ασθενών με θετικό αιματολογικό ιστορικό.⁶⁰ Περιγράφονται πολλές δοκιμασίες για τη μέτρηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, καθεμία από τις οποίες συνοδεύεται από πλεονεκτήματα/μειονετήματα και περιορισμούς. Οι στατικές δοκιμασίες, όπως η μέτρηση της β-θρομβοσφαιρίνης (β-thromboglobulin), αντιπροσωπεύει μία μόνο στιγμή και δεν μπορεί να περιγράψει με ακρίβεια τη δυναμική διαδικασία που λαμβάνει χώρα περιεγχειρητικά. Οι δυναμικές δοκιμασίες όπως π.χ. ο χρόνος πήξης (bleeding time) περιγράφουν την εξαρτώμενη από το χρόνο συνεισφορά των αιμοπεταλίων στο συνολικό σχηματισμό του θρόμβου. Ο χρόνος ροής εξαρτάται από τη θερμοκρασία, τις κατεχολαμίνες και διαταραχές των αγγείων, δεν έχει ειδικότητα και ευαισθησία, αυξάνεται χωρίς συγκεκριμένη αιτία διεγχειρητικά ή κατά τη μετάγγιση και δεν προβλέπει τον κίνδυνο αιμορραγίας.⁹²

Σήμερα υπάρχουν στην αγορά μοντέρνοι αναλυτές που εξετάζουν τη δράση αγωνιστών των υποδοχέων των αιμοπεταλίων. Ο αναλυτής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) μετρά τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε ολικό αίμα αναμεμιγμένο με κιτρικά σε υψηλές ροές⁹³ και μπορεί να αναγνωρίσει προεγχειρητικές διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων όπως π.χ. σύνδρομο von Willebrand.^{60,73,77} Το αგრηνγόμετρο 'Multiplate' aggregometer (Roche Diagnostics Ltd) μπορεί να ανιχνεύσει τη δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων^{94,95} και τις μεταβολές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁸¹ Ολικό αίμα (300 μl) αναμιγνύεται με συγκεκριμένες συγκεντρώσεις κολλαγόνου, αραχιδονικού οξέος, ADP, το πεπτίδιο 6 που είναι ενεργοποιητής των υποδοχέων θρομβίνης ή ριστοσετίνη. Η Impedance aggregometry μπορεί να διαγνώσει ανωμαλίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας.⁹⁶ Παρόλ'αυτά, δεν έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια, πρέπει να εξετασθεί η αξιοπιστία του σε αιμορραγία όπου συνυπάρχει θρομβοπενία.

Ερωτηματολόγιο για εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας περιεγχειρητικά
Γνωστή διαταραχή πήκτικότητας
Επίσταξη
Αιμάτωμα αγνώστου αιτιολογίας (αυτόματο), πετέχειες
Προβληματική επούλωση πληγών
Παρατεταμένη αιμορραγία μετά από χτύπημα ή οδοντιατρικές εργασίες
Αυξημένες ανάγκες για αιμοθεραπεία σε προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις
Αυξημένη απώλεια αίματος κατά την έμμηνο ρύση (> 7 ταμπόν/ημέρα per day, διάρκεια > 7 days)
Λήψη φαρμάκων που επιδρούν στην αιμόσταση: αναλγητικά, αντιπηκτικά, αντι-αιμοπεταλιακά, ομοιοπαθητικά, θεραπεία αναπλήρωσης

Πίνακας 7. Πληροφορίες που πρέπει να περιλαμβάνει το ερωτηματολόγιο για τη διάγνωση αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας περιεγχειρητικά.

Pre-operative haematological assessment in patients scheduled for major surgery



Εικόνα 4. Αλγόριθμος για την προεγχειρητική εκτίμηση της αιμόστασης σύμφωνα με το PBM πρωτόκολλο της Αυστραλίας. aPTT: activated partial thromboplastin time, PHC: primary haemostasis capacity, POCT: point-of-care functional coagulation monitoring (e.g. ROTEM), PT: prothrombin time. *τυποποιημένο ερωτηματολόγιο, όπως αυτό στον Πίνακα 7. †Εργαστηριακές εξετάσεις γίνονται πριν από ενδοκρανιακές επεμβάσεις, επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, τον αμφιβληστροειδή, εάν πρόκειται να πραγματοποιηθεί κεντρικός νευρικός αποκλεισμός με τοποθέτηση καθετήρα και σε περίπτωση καθετηριασμού υποκλείδιας φλέβας. ‡Σε ασθενείς με γνωστή διαταραχή της αιμόστασης π.χ. δραστηριότητα FVIII activity στην αιμοφιλία Α.

Γ2. Βελτιστοποίηση της αιμόστασης (αιμοθεραπεία, hemotherapy)

Η βέλτιστη αιμοθεραπεία (hemotherapy) εξαρτάται από το ιστορικό του ασθενούς, την υπάρχουσα διαταραχή και την κλινική κατάσταση, βασίζεται στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του αιμοστατικού μηχανισμού και προϋποθέτει την εφαρμογή περιοριστικής στρατηγικής μετάγγισης, με ειδικούς ανά περίπτωση οδούς, καθώς και τη χρήση αλγορίθμων και τη χρήση παρακλίνων δοκιμασιών για παρακολούθηση των διαταραχών της αιμόστασης (point-of-care monitoring, POC) της αιμόστασης και χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων π.χ. συμπύκνωμα ινωδογόνου.⁹⁷

Η εφαρμογή αλγορίθμων για τη διόρθωση των επίκτητων διαταραχών της αιμόστασης συμβάλλουν στην έγκαιρη, ταχεία και εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών που αιμορραγούν.^{42,43} Η χρήση συσκευών POC επιτρέπει τη διάκριση της χειρουργικής αιμορραγίας με, τουλάχιστον αρχικά, φυσιολογική αιμόσταση, από την επίκτητη διαταραχή της αιμόστασης που εμφανίζεται περιεγχειρητικά. Η διάκριση αυτή είναι υψίστης σημασίας, γιατί στην περίπτωση χειρουργικής αιμορραγίας, ο στόχος είναι ο επεμβατικός έλεγχος της αιμορραγίας (από χειρουργό, ακτινολόγο, γαστρεντερολόγο), ενώ στην περίπτωση επίκτητης διαταραχής της αιμόστασης, απαιτείται στοχευμένη αιμοθεραπεία.⁸²

Σε μείζονα αιμορραγία σε τραύμα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μαιευτική αιμορραγία και μεταμόσχευση ήπατος, είναι σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών της αιμόστασης, γιατί η αιμορραγία συχνά είναι μείζονος βαρύτητας και μία δυναμική κατάσταση με ταχύτατες μεταβολές. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χρήση POC συσκευών κρίνεται απαραίτητη, γιατί η αναμονή 60-90 λεπτών για τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης είναι μη αποδεκτή σε καταστάσεις με ταχεία μεταβολές και μεγάλη δυναμική, όπως είναι η μείζονος βαθμού διεγχειρητική αιμορραγία. Επιπλέον, οι συμβατικές δοκιμασίες αιμόστασης είναι ανεπαρκώς τυποποιημένες, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται ευρείες διακυμάνσεις των αντιδραστηρίων και των αποτελεσμάτων μεταξύ εργαστηρίων. Επίσης, δεν είναι δυνατόν να ανιχνεύσουν ποιός παράγοντας πήξης είναι σε έλλειψη. Εκτιμούν την ταχύτητα σχηματισμού ινικής, αλλά όχι τις μηχανικές και λειτουργικές ιδιότητες του σχηματιζόμενου θρόμβου. Ο πολυμερισμός της ινικής μπορεί να είναι παθολογικός, παρά την ύπαρξη φυσιολογικής συγκέντρωσης ινωδογόνου, όπως και η λειτουργία των αιμοπεταλίων πολύ να υπολείπεται, ενώ ο αριθμός αυτών να είναι εντός φυσιολογικών ορίων. Τέλος, οι δοκιμασίες αυτές γίνονται σε συγκεκριμένη θερμοκρασία στο πλάσμα και όχι σε ολικό αίμα, απουσία δηλ. αιμοπεταλίων ή άλλων κυττάρων. Κατά συνέπεια, δεν εκτιμάται η αλληλεπίδραση πρωτεϊνών πλάσματος, αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου.

Αντίθετα, τόσο η θρομβοελαστογραφία (TEG, Haemonetics, MA), όσο και η θρομβοελαστομετρία (ROTEM, TEM International, Munich) περιγράφουν την κινητική του σχηματιζόμενου θρόμβου και επιτρέπουν

την αναλυτική εκτίμηση της κατάστασης του αιμοστατικού μηχανισμού εντός 10-20 λεπτών. Η ολοκληρωμένη εκτίμηση του μηχανισμού πήξης περιλαμβάνει σε κάποιες περιπτώσεις και τη μέτρηση επιπέδων μεμονωμένων παραγόντων.

Στο τραύμα, η έγκαιρη, προφυλακτική χορήγηση τρανεξαμικού οξέος (transamin, TXA) μειώνει τη θνητότητα^{52,53} και συνήθως είναι ο πρώτος φαρμακευτικός παράγοντας που χορηγείται. Έχουν περιγραφεί πολλοί αλγόριθμοι στο τραύμα, και η εφαρμογή τους μείωσε τις μεταγγίσεις αίματος, τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τη θνητότητα.^{55, 56} Η εξατομικευμένη προσέγγιση με POC monitoring διαφέρει σημαντικά από τη χορήγηση προκαθορισμένης αναλογίας RBC, αιμοπεταλίων και FFP, που συχνά αναφέρεται ως 1:1:1 προσέγγιση, γιατί αυτή γίνεται χωρίς κανέναν έλεγχο της αιμόστασης.⁵⁷ Πολυκεντρική μελέτη σε 6 κέντρα τραύματος στις ΗΠΑ έδειξε ότι η αναλογία 1:1:1 δεν ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την αναλογία 1:1:2.57 Επιπλέον, φαίνεται ότι η χορήγηση RBC FFP και αιμοπεταλίων σε αναλογία 1:1:1 δεν διορθώνει την διαταραχή της αιμόστασης που συνοδεύει το τραύμα.⁵⁸ Αντίθετα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ευνοϊκότερα αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών όταν εφαρμόστηκαν αλγόριθμοι με POC monitoring από την πρώτη στιγμή αντιμετώπισης του τραυματία.^{59,60} Ο Nascimento και συν. αναφέρουν μία τάση ($p=0.053$) προς χαμηλότερη θνητότητα στις 28 ημέρες όταν εφαρμόστηκαν POC αλγόριθμοι, σε σύγκριση με 32% θνητότητα για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σταθερή 1:1:1 αναλογία αίματος και παραγώγων.⁵⁹ Παρομοίως, ο Nardi και συν. αναφέρουν ότι η μετάβαση από τη θεραπεία 1:1 (RBC:FFP) σε αντιμετώπιση με ROTEM και χορήγηση ινωδογόνου μείωσε τις ανάγκες για μετάγγιση και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα (13.5% vs. 20%. $p=0.218$).

Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η εφαρμογή αλγορίθμου με ROTEM και χορήγηση συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης περιγράφηκε πρώτη φορά αναδρομικά από τον Goerlinger και συν.⁶¹ Οι συγγραφείς αναφέρουν ελάττωση της χορήγησης FFP κατά 94% και RBC κατά 19% το 2009, συγκριτικά με την περίοδο πριν από την εφαρμογή του αλγορίθμου (2004). Οι μεταγγίσεις PLTs αυξήθηκαν κατά 29%, αλλά κατά το ίδιο χρονικό διάστημα αυξήθηκε κατά 400% ο αριθμός των ασθενών που λάμβαναν διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή.⁹⁵ Η συχνότητα μαζικής μετάγγισης, η ανάγκη για επανεπέμβαση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια μειώθηκαν κατά 50%, 47% και 45% αντίστοιχα. Παρόμοιος αλγόριθμος δοκιμάστηκε σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Weber και συν.⁴³ Το εύρημα και εδώ ήταν μείωση της μετάγγισης RBC (από 5 σε 3 μονάδες, κατά μέση τιμή), FFP (από 5 σε 0), μείωση της χορήγησης ανασυνδυασμένου FVIIa από 24 στο 2% και ελάττωση του κόστους (από 3000 σε 1600 euro). Επιπλέον, καταγράφηκε μείωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων (από 38 σε 8%) και της θνητότητας στους 6 μήνες (από 20 στο 4%). Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη στη οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονος βαρύτητας και πολυπλοκότητας

καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η εφαρμογή του αλγορίθμου με ROTEM και η διόρθωση του ινωδογόνου σε προκαθορισμένο επίπεδο πριν το τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας μείωσε τη συχνότητα μετάγγισης RBC από 67% στο 45%.⁶² Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη, η αλλαγή στρατηγικής και η ευρεία ενδονοσοκομειακή χρήση ROTEM και Multiplate για την καθοδήγηση της αιμοθεραπείας οδήγησαν σε σημαντικού βαθμού μείωση της μετάγγισης RBS, FFP και αιμοπεταλίων, μείωση της νοσηλείας και εξοικονόμηση >1.000.000\$ ανά έτος.⁹⁶ Με βάση τα παραπάνω ευρήματα και συνυπολογίζοντας τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων, συστήνεται η αποφυγή μετάγγισης FFP και PLT χωρίς POC monitoring και έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.⁸²

Γ3. Περιορισμός της απώλειας αίματος διεγχειρητικά

Η μείωση της απώλειας αίματος διεγχειρητικά προϋποθέτει μία πολυπαραγοντική προσέγγιση από χειρουργούς, αναισθησιολόγους και όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες. Η επιλογή της χειρουργικής τεχνικής έχει επίδραση στη βαρύτητα της διεγχειρητικής αιμορραγίας. Οι λαπαροσκοπικές και οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές π.χ. ρομποτική χειρουργική, σχετίζονται με περιορισμένη απώλεια αίματος.⁹⁸ Η τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι είναι δυνατόν να περιορίσει την αιμορραγία. Σε περίπτωση παρεμπόδισης της φλεβικής επιστροφής είναι δυνατόν να δημιουργηθεί διόγκωση των αγγείων και αύξηση της φλεβικής πίεσης στη χειρουργική τομή, με αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια αίματος. Αυτό είναι δυνατόν να συμβεί σε επεμβάσεις στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπου ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση. Επειδή στη θέση αυτή η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε διαστολή των φλεβών στον επισκληρίδιο χώρο, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αποφυγής λάθους στην τοποθέτηση του ασθενούς, ώστε να εξασφαλίζεται ικανοποιητική φλεβική παροχέτευση. Οι κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί μειώνουν την αιμορραγία, πιθανόν μέσω συστηματικής υπότασης και μείωσης του φλεβικού τόνου, λόγω του συμπαθητικού αποκλεισμού.⁹⁹ Η αποφυγή της υπέρτασης και της υπερογκαιμίας διεγχειρητικά περιορίζουν τη χειρουργική αιμορραγία και βελτιώνουν τις χειρουργικές συνθήκες. Ο συνδυασμός υποθερμίας, οξέωσης και υπασβεστιαϊμίας πρέπει να αποφεύγεται. Η διατήρηση νορμοθερμίας και η αποφυγή οξέωσης και υπασβεστιαϊμίας αποτελούν προτεραιότητες για τη διατήρηση της φυσιολογικής αιμόστασης. Σε θερμοκρασίες χαμηλότερες των 35°C, επηρεάζεται τόσο η λειτουργία των αιμοπεταλίων, όσο και η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης του πλάσματος. Μείωση της θερμοκρασίας κατά 1°C αυξάνει την απώλεια αίματος κατά περίπου 16% και την πιθανότητα μετάγγισης κατά περίπου 22%.¹⁰⁰

Οι τεχνικές αυτομετάγγισης περιλαμβάνουν τη διάσωση κυττάρων (cell salvage) και την οξεία νορμο-ογκαιμική αιμοαραίωση (acute normovolaemic haemodilution). Στις τεχνικές διάσωσης κυττάρων, τα ερυθρά

«σώζονται» από το χειρουργικό πεδίο μέσω μιας συσκευής αναρρόφησης διπλού σωλήνα, και στο αίμα που αναρροφάται προστίθενται αντιπηκτικά. Το αίμα αυτό αποθηκεύεται σε ένα reservoir και στη συνέχεια φυγοκεντρείται και διαχωρίζεται στα συστατικά του. Τα RBCs ξεπλένονται και περνούν από φίλτρο, το οποίο απομακρύνει «άχρηστα» στοιχεία και κύτταρα όπως π.χ. ελεύθερη Hb, λευκά αιμοσφαίρια και πλάσμα. Τα ερυθρά αραιώνονται με φυσιολογικό ορό και είναι έτοιμα για μετάγγιση με αιματοκρίτη που κυμαίνεται μεταξύ 50-70%. Περίπου 200ml διασωθέντων ισοδυναμεί με μία μονάδα συμπυκνωμένων RBCs. Η χρήση cell salvage συνοδεύεται με οικονομικό όφελος συγκριτικά με τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος.¹⁰¹ Η αποτελεσματικότητα του cell salvage μειώνεται με την ταυτόχρονη χρήση αντιϊνωδολυτικών και αιμοστατικών φαρμάκων. Οι μοντέρνες συσκευές επιτρέπουν τη μεμονωμένη χρήση της αναρρόφησης, και τα φυγοκεντρημένα ερυθρά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο εάν η ποσότητα του αίματος που αναρροφήθηκε είναι επαρκής. Αυτό μειώνει το κόστος, ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζει τη δυνατότητα χορήγησης των διασωθέντων ερυθρών, όπου αυτό απαιτείται. Η χρήση του cell salvage διεγχειρητικά περιορίζει τις ανάγκες για μετάγγιση και συστήνεται να χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις όπου αναμένεται απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 1000ml.¹⁰² Ορισμένοι συγγραφείς συστήνουν τη χρήση αυτής της τεχνικής ακόμη και σε επεμβάσεις με πιθανή απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 500ml. Σε ανασκόπηση Cochrane,¹⁰³ βρέθηκε ότι η χρήση των τεχνικών διάσωσης ερυθρών μείωσε τη συχνότητα μετάγγισης αλλογενούς αίματος κατά 38% (RR 0.62, 95% CI 0.55-0.70), εξοικονομώντας κατά μέσο όρο 0.68 μονάδες αλλογενούς RBCs ανά ασθενή (95% CI 0.88 -0.49). Σε ορθοπεδικές επεμβάσεις, η μείωση της πιθανότητας μετάγγισης ήταν 55%. 61 Το αίμα που διασώζεται και μεταγγίζεται ξανά μπορεί δυνητικά να είναι επικίνδυνο, εξαιτίας της περιεκτικότητας σε ουσίες που αναρροφώνται από το χειρουργικό πεδίο (π.χ. βακτήρια και καρκινικά κύτταρα). Παρόλ'αυτά, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι παρά την πιθανότητα αναρρόφησης μικροβίων,^{104 105} δεν παρατηρήθηκε αύξηση των θετικών αιμοκαλλιιεργειών ή των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου δεν έγινε έκπλυση των ερυθρών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESA συστήνουν ότι η απόφαση για χρήση του cell salvage σε περίπτωση επιμόλυνσης με μικρόβια ή/και καρκινικά κύτταρα πρέπει να εξατομικεύεται. Σε πρόσφατη ανασκόπηση στο Cochrane,⁶¹ η χρήση διεγχειρητικά τεχνικών cell salvage δεν αύξησε τη θνητότητα, τη συχνότητα επανεπέμβασης λόγω αιμορραγίας, τις λοιμώξεις, το OEM, τη θρόμβωση, το AEE ή τη διάρκεια νοσηλείας. Αντίθετα, μικρότερη συχνότητα λοιμώξεων και επιπλοκών από το τραύμα παρατηρήθηκε στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε cell salvage. Επειδή τα πλυμμένα μεταγγιζόμενα RBCs από το cell salvage δεν περιέχουν πλάσμα, παράγοντες πήξης ή αιμοπετάλια, σε περίπτωση επίκτητων διαταραχών της αιμόστασης απαιτείται αιμοστατική θεραπεία (χορήγηση FFP, αιμοπεταλίων, ή συμπυκνωμάτων).

Η οξεία νορμο-ογκαιμική αιμοαραίωση (acute normovolaemic haemodilution) περιλαμβάνει τη δωρεά ολικού αίματος από τον ασθενή πριν από τη χειρουργική επέμβαση και την ταυτόχρονη αναπλήρωση με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή ώστε να διατηρείται η νορμο-ογκαιμία και να επιτυγχάνεται τιμή Ht 20-30%. Ο στόχος είναι διπλός: η αραίωση των κυκλοφορόντων RBCs και των συστατικών του πλάσματος και η διαθεσιμότητα φρέσκου ολικού αίματος για μετάγγιση στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Πρόσφατη μετα-ανάλυση¹⁰⁶ των Segal και συν., κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η οξεία νορμο-ογκαιμική αιμοαραίωση, αν και πιο οικονομική σε σύγκριση με το cell salvage, προσφέρει ελάχιστο όφελος και δεν συστήνει την εφαρμογή της.⁸²

Δ. 3ος πυλώνας : ενίσχυση/βελτιστοποίηση των μηχανισμών ανοχής στην αναιμία

Δ1. Διατήρηση της προσφοράς O₂ στους ιστούς

Η μεταφορά O₂ στους ιστούς επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση της Hb στο αίμα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο οργανισμός απαντά σε μια μείωση της τιμής της Hb και του περιεχομένου του αρτηριακού αίματος σε O₂, ανιχνεύοντας τα επίπεδα O₂ σε κυτταρικό επίπεδο μέσω χημειούποδοχέων και στα όργανα τα ευαίσθητα στην υποξία.¹⁰⁷ Η απάντηση στην αναιμία περιλαμβάνει αύξηση της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή, αύξηση του κατά λεπτό αερισμού, βελτιστοποίηση του κορεσμού του αίματος σε O₂ στους πνεύμονες, και αύξηση της πρόσληψης O₂ στους ιστούς. Η αύξηση της μεταφοράς O₂ και η μείωση της κατανάλωσής του είναι δυνατόν να αντισταθμίσουν τη μείωση της συγκέντρωσης της Hb λόγω αιμορραγίας ή/και αιμοαραίωσης. Αυτό μπορεί να γίνει με την αύξηση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου O₂, που οδηγεί σε αύξηση του ποσού του O₂ του συνδεδεμένου με την Hb, αλλά και σε αύξηση του O₂ που είναι διαλυμένο στο αίμα. Βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να γίνει με τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, ώστε να διατηρηθεί η αιμάτωση των οργάνων σε περίπτωση αγγειοδιαστολής λόγω οξείας αναιμίας.¹⁰⁸ Πρέπει τέλος να προληφθούν ή/και να αντιμετωπισθούν οι αρνητικές επιπτώσεις του μετεγχειρητικού πόνου και των λοιμώξεων στο ισοζύγιο προσφοράς/ζήτησης O₂.

Δ2. Μείωση της απώλειας αίματος για διαγνωστικές εξετάσεις

Βασικό συστατικό του προγράμματος PBM είναι ο περιορισμός της απώλειας αίματος των ασθενών ιατρογενώς, δηλ. μέσω καθημερινών άσκοπων φλεβοκεντήσεων για εργαστηριακές εξετάσεις. (Table 4). Ολοένα και περισσότερες μελέτες επιβεβαιώνουν την αρνητική επίπτωση της αναιμίας που αποκτάται στο νοσοκομείο (hospital-acquired anemia, HAA) στην έκβαση των ασθενών. Μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν περισσότεροι από 188.000 ασθενείς, έδειξε ότι το 74% αυτών ανέπτυξε HAA κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, και περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων η αναιμία ήταν σοβαρού βαθμού.¹⁰⁹ Η HAA, ακόμη και ήπιας βαρύτητας, συσχετίστηκε με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, αύξηση του κόστους νοσηλείας, ενώ αναιμία μεγάλης βαρύτητας συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα.⁷² (το προηγούμεο) Δεδομένα δείχνουν ότι μετά από 14 ημέρες νοσηλείας, η πλειοψηφία των ασθενών χάνουν περίπου 1l αίματος λόγω φλεβοκεντήσεων.¹¹⁰ Αναλυτικά, για κάθε ασθενή που υποβλήθηκε σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και νοσηλεύτηκε σε ΜΕΘ μετεγχειρητικά, πραγματοποιήθηκαν κατά μέσο όρο 115 εργαστηριακές εξετάσεις, που οδήγησαν σε μέση απώλεια 454 ml αίματος. Το 40% των εξετάσεων ήταν αέρια αίματος, 18% εξετάσεις για έλεγχο πήκτικότητας, 14% αιματολογικές εξετάσεις και το 13% βιοχημικές εξετάσεις. Τα παρακάτω μέτρα είναι δυνατόν να συμβάλλουν στον περιορισμό της HAA:

- 1) Αποφυγή παραγγελίας λίστας εργαστηριακών εξετάσεων ως ρουτίνα, αλλά κριτική σκέψη για κάθε ζητούμενη εξέταση και εξατομίκευση.
- 2) Λήψη της ελάχιστης δυνατής ποσότητας αίματος που απαιτείται ανά εξέταση π.χ. 1ml αίματος και όχι 2ml για ανάλυση αερίων αίματος.
- 3) Χρήση παιδιατρικών φιαλίδων (100μL), όπου αυτό είναι εφικτό. Ο Smoller και συν. έδειξαν ότι η χρήση παιδιατρικών φιαλιδίων μείωσε την απώλεια αίματος για φλεβοκεντήσεις στους ενήλικες κατά 47%, χωρίς αρνητική επίπτωση στην έκβαση των ασθενών ή στην εκτέλεση των εξετάσεων.¹¹¹
- 4) Συσκευές λήψης αίματος συνδεδεμένες με μηχανήματα (in-line blood sampling devices). Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα νεογνά, έδειξε ότι η χρήση συσκευών οι οποίες ήταν συνδεδεμένες με μηχανήματα για μέτρηση Ht, ηλεκτρολυτών και ανάλυση αερίων αίματος και οι οποίες επέστρεφαν στον ασθενή το αίμα που περίσσεψε από το δείγμα, μείωσαν τον όγκο αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις κατά 25%.¹¹²
- 5) Μη επεμβατικό monitoring για μέτρηση Hb.
- 6) Χρήση κιτρικών ως αντιπηκτικό στην αιμοδιάλυση. Στις ΜΕΘ, η χρήση αντιπηκτικών τύπου ηπαρίνης στις συσκευές αιμοδιάλυσης για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβου στο κύκλωμα αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα κιτρικά χρησιμοποιούνται μόνο στο κύκλωμα εκτός ασθενούς, δεσμεύουν

το ασβέστιο και έχει βρεθεί ότι παρατείνουν το χρόνο ζωής του φίλτρου.¹¹³ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, Ο Wu και συν. έδειξαν ότι η χρήση των κιτρικών μείωσε σημαντικά την αιμορραγία σε σύγκριση με την ηπαρίνη (RR 0.34, 95% CI 0.17-0.65).¹¹⁴

7) Χρήση συσκευών εξοικονόμησης αίματος (Cell salvage) μετεγχειρητικά.

8)

E. Από τη θεωρία στην πράξη: Εφαρμογή προγράμματος PBM

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η επιτυχής εφαρμογή του προγράμματος PBM μειώνει την περιεγχειρητική απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση,^{115, 116, 117, 118, 119, 120, 121} την περιεγχειρητική θνησιμότητα^{11, 12} και θνητότητα,^{12,14} τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο,^{12,14} και το κόστος νοσηλείας των χειρουργικών ασθενών.¹²² Με βάση τα παραπάνω, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) επισήμως παρακινεί τα μέλη του να εφαρμόσουν στρατηγικές PBM από το 2010 (WHA63.12). Προγράμματα PBM εφαρμόζονται ήδη με επιτυχία σε νοσοκομεία της Αυστραλίας,¹⁷ στην Ευρώπη,^{11, 16} στις ΗΠΑ,^{12,15} ενώ ξεκινά η εφαρμογή τους στην Ασία και την Τουρκία. Η National Blood Authority of Australia δημοσίευσε πρόσφατα οδηγίες “National Patient Blood Management Guidelines Implementation Strategy” με πολλές συστάσεις σχετικά με την εφαρμογή του PBM και τη βέλτιστη στρατηγική μετάγγισης αίματος και παραγώγων.⁸ Στη Μεγάλη Βρετανία, η εφαρμογή PBM αναγνωρίστηκε πρόσφατα ως χαρακτηριστικό ανώτερης ποιότητας από το τμήμα NHS Blood and Transplant. Τέλος, πρόσφατα συστάθηκε υπό την αιγίδα της ESA επιτροπή PBM, με στόχο την εφαρμογή προγραμμάτων PBM πιλοτικά σε 5 πανεπιστημιακά νοσοκομεία. Παρόλ’αυτά, με εξαίρεση την Αυστραλία, δεν υπάρχει κανένα άλλο εθνικό πρόγραμμα PBM και πολλά νοσοκομεία αναζητούν καθοδήγηση προς αυτή την κατεύθυνση.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πρόσφατες ανασκοπήσεις/συστάσεις/κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το τί πρέπει να περιλαμβάνεται σε ένα PBM πρόγραμμα, αλλά πολύ λίγες αναφορές σχετικά με το πώς, τον τρόπο δηλαδή, με τον οποίο πρέπει να εφαρμοσθούν αυτές οι στρατηγικές.¹²³ Πρόσφατα δημοσιεύθηκε ένα άρθρο από ειδικούς που έχουν εφαρμόσει με επιτυχία PBM σε νοσοκομεία στην Ευρώπη, στην Αυστραλία και στις ΗΠΑ. Κατά συνέπεια, οι συστάσεις τους βασίζονται όχι μόνο στις βιβλιογραφικές αναφορές ακι ανασκοπήσεις, αλλά και στην εμπειρία των συγγραφέων από την πρόσφατη εφαρμογή των PBM προγραμμάτων στην Αυστραλία, στην Ευρώπη, και στις ΗΠΑ. Ιδανικά, ένα PBM πρόγραμμα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διοικητικών και κλινικών αρχέτυπων (standards) /μέτρων.¹⁻⁹ Οι προτεινόμενες λίστες περιλαμβάνουν 107 PBM μέτρα, ταξινομημένα σε 6 δέσμες/κορμούς. (Πίνακες 7-12) Όσο περισσότερα μέτρα εφαρμόζονται στην καθημερινή κλινική πρακτική, τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες

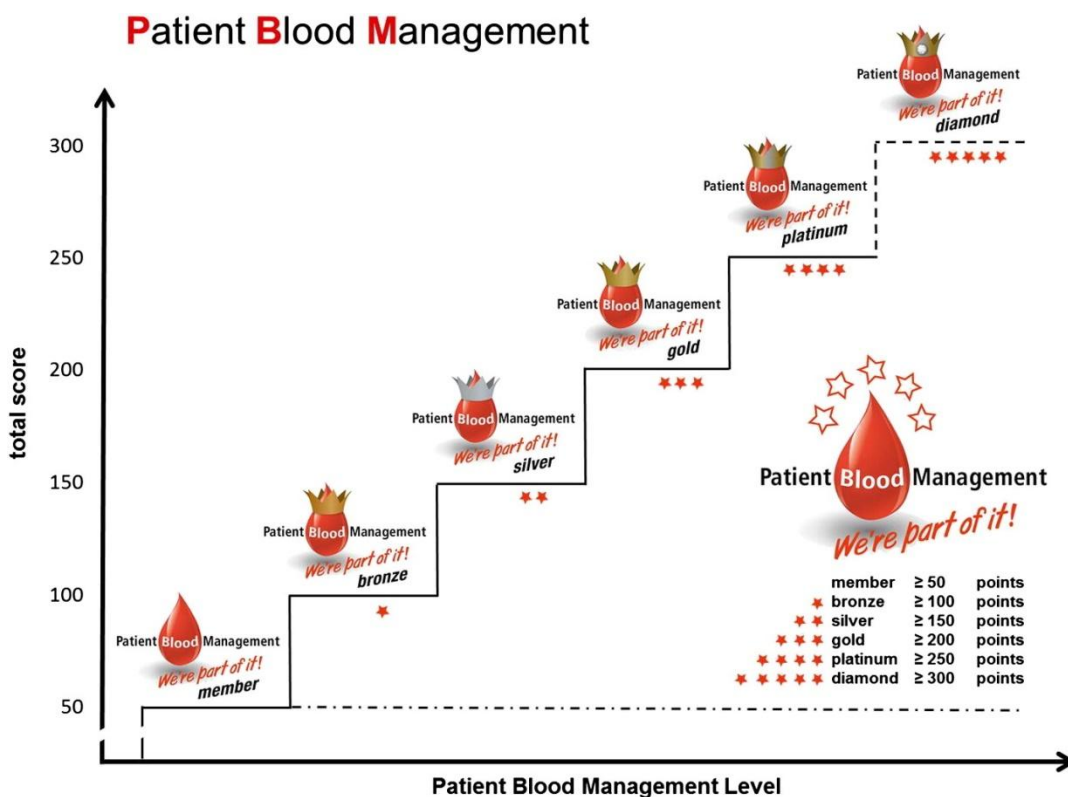
επιτυχίας του προγράμματος. Παρόλ'αυτά, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι σημαντικές παράμετροι, όπως οι διοικητικές δομές, το προσωπικό, ο εξοπλισμός και οι οικονομικοί πόροι, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των νοσηλευτικών ιδρυμάτων, από χώρα σε χώρα, αλλά και εντός της ίδιας χώρας. Για το λόγο αυτό, απαραίτητη προϋπόθεση για την αποδοχή νέων προτύπων και την επιτυχή εφαρμογή του προγράμματος είναι η προσαρμογή του και ο σχεδιασμός του με βάση τις επικρατούσες συνθήκες σε κάθε νοσοκομείο ή χώρα. Η εφαρμογή του προγράμματος σε ένα νοσοκομείο συστήνεται να γίνει σταδιακά, επιλέγοντας στην αρχή τα μέτρα εκείνα, η εφαρμογή των οποίων κρίνεται ευκολότερα εφικτή και πραγματοποιήσιμη με βάση τις υπάρχουσες συνθήκες. Στο άρθρο τονίζεται ότι η επιτυχία ενός PBM προγράμματος δεν ακολουθεί τον κανόνα «όλο ή ουδέν», αλλά βασίζεται σε μια σταδιακή εφαρμογή των απαιτούμενων μέτρων. Ο αριθμός των μέτρων που εφαρμόζονται μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση και αξιολόγηση του προγράμματος. Η σειρά με την οποία θα εφαρμοσθούν τα μέτρα επιλέγεται από την PBM επιτροπή κάθε νοσοκομείου. Αυτή η εξατομίκευση και η ελευθερία επιλογής από κάθε επιτροπή ισχυροποιεί την εφαρμογή ενός PBM προγράμματος μέσω των προτεινόμενων δεσμών μέτρων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαπίστευση του προγράμματος στο μέλλον.

Η έννοια της «δέσμης μέτρων» (bundle concept) ορίσθηκε αρχικά από το Institute for Healthcare Improvement (Cambridge, ΗΠΑ) το 2001 και υποστηρίζει ότι όταν η εφαρμογή μεγάλου αριθμού επιστημονικά τεκμηριωμένων παρεμβάσεων σε έναν προκαθορισμένο πληθυσμό γίνεται με ολοκληρωμένο, οργανωμένο και συστηματοποιημένο τρόπο οδηγεί σε καλύτερα και μεγαλύτερης διάρκειας αποτελέσματα από ότι εάν κάθε παρέμβαση εφαρμόζονταν μεμονωμένα.¹²⁴ Η θεωρία αυτή έχει εφαρμοσθεί σε πολλά πεδία της ιατρικής, όπως π.χ. στις ΜΕΘ, και έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε παράκαμψη των δυσκολιών εφαρμογής και υιοθέτησης νέων μέτρων, σε βελτίωση της συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τελικά, σε ευνοϊκότερη έκβαση των ασθενών.^{125, 126, 127,128,129} Κατά συνέπεια, η εφαρμογή των μέτρων υπό μορφή δεσμών μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη κατά το ξεκίνημα ή κατά την προσπάθεια επέκτασης ενός PBM προγράμματος.

Τα 100 προτεινόμενα μέτρα που αποτελούν τις 4 πρώτες δέσμες μέτρων (πίνακας 6-10) αντιστοιχούν στις 4 στρατηγικές του PBM. Σε αυτές, προστίθενται 2 ακόμα δέσμες μέτρων, που δίνουν στους ενδιαφερόμενες σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη γενική διαχείριση και εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος. Όπως προαναφέρθηκε, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μέτρων που εφαρμόζονται με επιτυχία στην κλινική πράξη, τόσο υψηλότερη η συνολική πιθανότητα επιτυχίας του PBM. Με βάση το συνολικό αριθμό των μέτρων που εφαρμόζονται (ελάχιστος αριθμός $n = 0$, μέγιστος, $n = 107$) καθώς και το βαθμό εφαρμογής του κάθε μέτρου (ποτέ, δεν εφαρμόζεται 0, “σπάνια, αραιή εφαρμογή” <10%; 1, “μέτρια”,

10%-50%; or 2, καλή, >50%), είναι δυνατόν να υπολογισθεί ο συνολικός αριθμός των points (ελάχιστη= 0, μέγιστη = 214). Η βαθμολογία αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του προγράμματος και την τοποθέτησή του σε μια ποσοτική κλίμακα. (Εικόνα 5) Προτείνονται 5 επίπεδα του PBM που αντιστοιχούν σε διαφορετικά επίπεδα ποιότητας εφαρμογής του (χάλκινο, αργυρό, χρυσό, πλατινένιο ή διαμαντένιο). Η εφαρμογή της λίστας ελέγχου με τους πίνακες διευκολύνει τη διαδικασία αυτοαξιολόγησης, π.χ. στην περίπτωση εφαρμογής ενός νέου προγράμματος από το μηδέν ή στην περίπτωση εξέλιξης και επέκτασης ενός προγράμματος που έχει ήδη ξεκινήσει. Επιπλέον, προσφέρει τη δυνατότητα αξιολόγησης από εξωτερικούς παράγοντες π.χ. από πηγές χρηματοδόσεις.

Στη συνέχεια, δίνονται επεξηγήσεις/πληροφορίες σχετικά με τις δύο επιπλέον δεσμίδες προτεινόμενων μέτρων, που έχουν στόχο να προσφέρουν πρακτικές συμβουλές για την τρόπο εφαρμογής του PBM.



Εικόνα 5. Παράδειγμα αξιολόγησης PBM προγράμματος στη Γερμανία. Με βάση το συνολικό αριθμό μέτρων και τους αντίστοιχους πόντους, καθορίζονται οι διαφορετικοί βαθμοί επιτυχίας εφαρμογής του προγράμματος. Όσο περισσότερα μέτρα εφαρμόζονται με επιτυχία, τόσο υψηλότερη είναι η συνολική PBM βαθμολογία, η οποία αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη επιβράβευση του προγράμματος (π.χ. χάλκινο, ασημένιο, χρυσό, πλατινένιο, διαμαντένιο).

E1. Αξιοποίηση ανθρώπινου δυναμικού

Ο ορισμός ενός συντονιστή είναι ένα από τα σημαντικότερα σημεία-κλειδιά για την επιτυχία οποιουδήποτε PBM προγράμματος. (Πίνακας 7) Ο συντονιστής αναλαμβάνει βασικό ρόλο και έχει ως στόχο την εξασφάλιση διαφάνειας, την επικοινωνία, τη δικτύωση, την εκπαίδευση, την καταγραφή δεδομένων και τη συγκριτική αξιολόγηση του προγράμματος. Στο αρχικό στάδιο πρέπει να αφιερωθεί πολύς χρόνος. Ο συντονιστής και η ομάδα του πρέπει να αφιερώνει χρόνο για την ενημέρωση των βασικών εμπλεκόμενων δηλ. διοίκηση νοσοκομείου, διευθυντή ιατρικής υπηρεσίας, ιατρικό προσωπικό (χειρουργούς αναισθησιολόγους, εντατικολόγους, αιματολόγους, γαστρεντερολόγους παθολόγους), νοσηλευτικό προσωπικό, ώστε να εξασφαλίσει τη συμμετοχή όλων. Παραδείγματα υπεύθυνων που πρέπει να εμπλακούν εγκαίρως στο πρόγραμμα ώστε να κάνουν αλλαγές πριν την έναρξη είναι οι διευθυντές των εργαστηρίων (καθορισμός εξετάσεων και αγορά π.χ. σωληναρίων μικρότερου μεγέθους), η τεχνική υπηρεσία (καταγραφή δεδομένων), ο υπεύθυνος φαρμακείου (προμήθεια νέων σκευασμάτων, εάν απαιτείται). Συστήνεται να έχουν οι ασθενείς και οι συγγενείς τους εύκολη πρόσβαση σε πληροφορίες σχετικά με βασικά σημεία του προγράμματος π.χ. κίνδυνοι/όφελος από μετάγγιση αίματος και παραγώγων, εναλλακτικές θεραπείες κλπ. Αυτό μπορεί να γίνεται διαδικτυακά ή με έντυπο υλικό. Επισημαίνεται η σημασία της διαφήμισης και της προώθησης ενός PBM προγράμματος στο ευρύ κοινό και από αρκετά νοσοκομεία της Γερμανίας, έχουν εφαρμοσθεί στρατηγικές marketing όπως π.χ. η δημιουργία ενός χαρακτηριστικού PBM λογότυπου, που τοποθετείται στην ηλεκτρονική σελίδα του νοσοκομείου ή ακόμη και σε αντικείμενα (αφίσες, στυλό, ρούχα, ετικέτες, κονκάρδες). Τέλος, συστήνεται η προσπάθεια αξιοποίησης όλων των μέσων διασποράς μιας είδησης δηλ. έντυπος τύπος, διαδίκτυο, αφίσες, MME για την προώθηση του προγράμματος στο ευρύ κοινό.

E2. Εκπαίδευση ιατρικού προσωπικού

Η δημιουργία ενός PBM εκπαιδευτικού προγράμματος αποτελεί απαραίτητα προϋπόθεση για την επιτυχή εφαρμογή του. Στόχος αυτού του εκπαιδευτικού προγράμματος αποτελούν όλες οι βαθμίδες των ιατρών δηλ. οι φοιτητές ιατρικής, οι ειδικευόμενοι και οι ειδικευμένοι ιατροί, αλλά και το νοσηλευτικό προσωπικό. Πρέπει να υπάρχει αναλυτική ενημέρωση για τους στόχους του προγράμματος, τη δομή, την οργάνωση και τον τρόπο εφαρμογής. Η εκπαίδευση του προσωπικού αρχικά πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο, σε τακτά χρονικά διαστήματα με διαλέξεις, μαθήματα, κλινικά φροντιστήρια κλπ. Στην ηλεκτρονική διεύθυνση του Γερμανικού PBM προγράμματος, έχει δημιουργηθεί μία σειρά online, e-learning μαθημάτων, τα οποία μπορεί να τα παρακολουθήσει ο ενδιαφερόμενος ιατρός οποιασδήποτε ειδικότητας και να λάβει

στο τέλος το αντίστοιχο πιστοποιητικό “PBM certificate”. Κάτι τέτοιο θεωρείται σημαντικό γιατί στις ιατρικές σχολές των περισσότερων χωρών υπάρχει ελλιπής εκπαίδευση των φοιτητών σχετικά με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων ή τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη διαχείριση αιμορραγίας. Τέλος, έχουν εφαρμοσθεί και προγράμματα προσομείωσης για την εμπέδωση των βασικών αρχών του PBM προγράμματος.

E3. Πρωτόκολλα/ Καθορισμός αρχέτυπων χειρουργικών διαδικασιών

Η δημιουργία ειδικών για κάθε νοσοκομείο πρωτοκόλλων, καθώς και αρχέτυπων χειρουργικών διαδικασιών (Standard operating procedures SOPs) αποτελούν βασικά συστατικά ενός PBM προγράμματος. Πρέπει να καθορισθούν εγγράφως διατμηματικές SOPs, π.χ, κλινικά πρωτόκολλα, κατευθυντήριες οδηγίες, λίστες ελέγχου σχετικά με τις 3 βασικές στρατηγικές του προγράμματος και το υλικό αυτό να είναι διαθέσιμο και εύκολα προσβάσιμο από τους εμπλεκόμενους ιατρούς. Οι SOPs διευκολύνουν την εφαρμογή και εξασφαλίζουν τη διάρκεια του προγράμματος. Πρέπει να καθορισθεί ένα πρωτόκολλο μαζικής μετάγγισης, το οποίο διευκολύνει την έγκαιρη αναγνώριση ενός κρίσιμου συμβάματος, καθορίζει το είδος της αρχικής θεραπείας και αντιμετώπισης της αιμορραγίας με κοινό τρόπο ανά νοσοκομείο. Μπορεί να περιλαμβάνει ενδείξεις για damage-controlled surgery, πρωτόκολλο για ταχεία μεταφορά στο χειρουργείο για αντιμετώπιση χειρουργικής αιμορραγίας, έγκαιρη εμπλοκή των επεμβατικών ακτινολόγων και των γαστρεντερολόγων. Όπου ενδείκνυται, πρέπει να υπάρχουν ειδικοί αλγόριθμοι για κατηγορίες ασθενών υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (μαιευτικά περιστατικά, τραύμα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μεταμόσχευση ήπατος/καρδιάς). Οι αλγόριθμοι πρέπει να περιλαμβάνουν τη χρήση συσκευών για point-of care monitoring της αιμόστασης και σαφείς οδηγίες για χορήγηση αιμοθεραπείας (μετάγγισης αίματος, παραγώγων, φαρμακευτικών σκευασμάτων).

E4. Καταγραφή δεδομένων και αξιολόγηση

Η συλλογή και η καταγραφή δεδομένων πρέπει να γίνεται από κάθε τμήμα ξεχωριστά, έτσι ώστε να επιτρέπει τη λεπτομερή καταγραφή και αναγνώριση προβληματικών σημείων και ελλείψεων και να δίνεται η δυνατότητα διόρθωσης και βελτίωσης αυτών. Εάν είναι εφικτό μπορεί να καταγράφεται και ακόμη πιο λεπτομερώς η συμμετοχή κάθε ιατρού ξεχωριστά π.χ. αριθμός μεταγγίσεων και η ένδειξη για κάθε μετάγγιση που πραγματοποιήσε. Τα δεδομένα που πρέπει να καταγράφονται περιλαμβάνουν το ποσοστό των ασθενών

που διαγιγνώσκεται με αναιμία, τον αριθμό των ασθενών με αναιμία που λαμβάνουν προεγχειρητικά θεραπεία, τη χρήση τεχνικών εξοικόμησης αίματος και τα προϊόντα αιμοθεραπείας που χορηγήθηκαν. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ένα ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής και ανατροφοδότησης, στο οποίο κάθε ιατρός θα μπορεί να έχει πρόσβαση ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Τέτοιο σύστημα έχει εφαρμοσθεί στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ζυρίχης.⁸⁶ Ανάλυση των δεδομένων σχετικά με την αναλογία των μονάδων RBC που διασταγρώθηκαν και αυτών που τελικά χορηγήθηκαν, προσπάθεια ελάττωσης αυτής της αναλογίας, ταχεία ακύρωση και επιστροφή των παραγώγων αίματος που εν χρησιμοποιήθηκαν είναι μέτρα που συμβάλλουν στη βέλτιστη χρησιμοποίηση αίματος και παραγώγων. Τα αποτελέσματα του PBM προγράμματος πρέπει να κοινοποιούνται στους ιατρούς και στους διευθυντές των εμπλεκόμενων τμημάτων τουλάχιστον μία φορά στη διάρκεια του έτους.

Η αποτελεσματική αλλαγή των πρακτικών μετάγγισης και αιμοθεραπείας προϋποθέτει την καταγραφή της τρέχουσας πρακτικής διαχείρισης αίματος για κάθε νοσοκομείο. Στη συνέχεια, τα δεδομένα αυτά αξιολογούνται από τους οργανωτές και σχεδιάζονται οι νέες παρεμβάσεις και πρακτικές. Απαιτείται συνεχής καταγραφή όλων των δεδομένων, έτσι ώστε να γίνεται παρακολούθηση της διαδικασίας και εκτίμηση της επιτυχίας υιοθέτησης νέων μέτρων. Είναι απαραίτητο να καταγράφεται η επίδραση του PBM και των νέων μέτρων στην έκβαση των ασθενών και να αξιολογείται τουλάχιστον μία φορά ανά έτος. Στα δεδομένα που πρέπει να καταγράφονται περιλαμβάνεται η ενδονοσοκομειακή θνητότητα και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, καθώς και στοιχεία αιμοεπαγρύπνησης, π.χ. αντιδράσεις στη μετάγγιση αίματος, TRALI (transfusion-associated acute lung injury), TACO (transfusion-associated cardiac overload).

E5. Συγκριτική αξιολόγηση και κόστος

Καθώς το πρόγραμμα PBM είναι μία στρατηγική που έχει ως στόχο τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών, η αξιολόγηση, εσωτερική και εξωτερική, αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία τόσο για την επιτυχή υιοθέτηση νέων μέτρων, όσο και για την εξασφάλιση της διάρκειας εφαρμογής τους.⁸⁷ Επιπρόσθετα, η συνεργασία εντός ενός δικτύου PBM σε διάφορα επίπεδα (π.χ. τοπικό, εθνικό, Ευρωπαϊκό) είναι σημαντική. Για παράδειγμα, η συμμετοχή σε ένα τέτοιο δίκτυο μπορεί να εξασφαλίσει ανταλλαγή πληροφοριών και ελεύθερη πρόσβαση σε λίστες ελέγχου, αλγόριθμους, τρόπους συλλογής δεδομένων και αξιολόγησης προγράμματος. Επίσης, είναι σημαντικό να καθορισθεί ένα οικονομικό πλάνο, που πρέπει να καλύπτει ανάγκες για προσωπικό, εξοπλισμό και ότι άλλο απαιτείται. Παρόλ'αυτά, πρέπει να τονισθεί ότι η εφαρμογή

ενός PBM προγράμματος συμβάλλει στην εξοικονόμηση κόστους για το νοσοκομείο, λόγω μείωσης των χρησιμοποιούμενων μονάδων αίματος και παραγώγων, περιορισμού των εργαστηριακών εξετάσεων και μείωσης των επιπλοκών από τη μετάγγιση. Συνεπώς, μακροπρόθεσμα, ένα PBM προγράμματος που εφαρμόζεται με επιτυχία μπορεί να «αυτοχρηματοδοτείται». 49 Στο μέλλον, η ποιότητα του προγράμματος PBM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαπίστευση του νοσοκομείου. Η διαπίστευση μπορεί να γίνεται ανά πυλώνα του προγράμματος π.χ. διαχείριση προεγχειρητικής αναιμίας, αντιμετώπιση διαταραχών πήκτικότητας και βέλτιστη χρήση αίματος και παραγώγων. Στην Αυστραλία, όπου η Επιτροπή για την Ασφάλεια και Ποιότητα της Δημόσιας Υγείας (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care) όρισε την εφαρμογή του PBM ως εθνική προτεραιότητα, η εφαρμογή PBM αποτελεί 1 από τα 10 εθνικά αρχέτυπα-πρότυπα ποιότητας παροχής υπηρεσιών για τα νοσοκομεία.⁸⁹

Table 7. Patient Blood Management project management			
Block 1: General PBM project management			
<i>Involvement of key PBM stakeholders [role]</i>			
PBM coordinator with protected time [central role for communication, networking, education, documentation, and benchmarking]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Hospital board of directors (eg, chief medical officer, chief executive officer, chief nursing officer) [support; official directive]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Surgeons (eg, orthopedic/trauma, cardiac, vascular, visceral, trauma, urology, neurosurgery) [interdisciplinary consensus]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Anesthesiologists/intensive care specialists [central role for perioperative care]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Transfusion medicine specialists/transfusion committee [prevention of blood wastage, optimal blood use, changes in donor blood management]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Internists/gastroenterologists/hematologists/cardiologists/nephrologists [anemia management, optimal blood use]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
General practitioners/family doctors [determine the necessity for elective surgery, assign patients to a hospital, preoperative anemia management]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Patient's representative [need to be informed about the different alternatives to treat anemia/create awareness]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Pediatrics [mainly refers to blood conservation strategies]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Central laboratory/laboratory scientists [smaller blood collecting tubes]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Pharmacists/purchasing department [introduction of new drugs for the management of anemia and coagulopathy]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Information technology department [sampling of routine data and key performance metrics]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Finance department [finance experience for program budget plan, initial project costs; hospital-wide cost savings]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Quality management [project management experience; PBM as a fixed part of a quality improvement initiative]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Public affairs [dissemination channels/marketing of the PBM project (eg, via journals/Intranet/e-mails/posters/roll-ups/press conferences)]	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Undergraduate and postgraduate education</i>			
Undergraduate education (nursing school/medical school)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Postgraduate education of physicians/clinicians (lectures, workshops; initial and once a year)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Postgraduate education of nurses (ICU, normal ward; initial and once a year)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Certificate (eg, by online E-learning courses)—to enhance PBM education and knowledge transfer	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Local standard operating procedures/protocols/Standard operating procedures for PBM</i>			
Anemia management	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Coagulation management	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Blood conservation	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Optimal blood use/transfusion of blood products (list of index procedures for “type and screen” or “type and crossmatch (and supply)”))	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Massive hemorrhage protocols (including such as damage controlled surgery, arterial embolization, hemotherapy algorithm)</i>			
Massive hemorrhage (in general)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Postpartum hemorrhage	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Trauma associated hemorrhage	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Cardiac surgery associated hemorrhage	0 ☐	1 ☐	2 ☐

Table 8. Anemia management			
Block 2: First strategy—manage the patient's anemia			
<i>Preoperative management of anemia (subgroup of surgical patients)</i>			
<i>Diagnosis of anemia</i>			
Identification of anemic patients (screening)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of iron deficiency anemia (eg, blood count, ferritin, transferrin saturation, calculation of the individual iron deficit)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of vitamin B12 or folic acid deficiency	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Extended diagnostic of anemia (eg, consultant for gastroenterology, endoscopy; hematology, bone marrow biopsy)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of anemia ideally 3-4 wk before surgery	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of anemia although time to surgery is shorter than 3-4 wk	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Anemia clinic; anemia/PBM nurse	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Treatment of anemia</i>			
Administration of intravenous iron	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Administration of vitamin B12 and/or folic acid	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Administration of erythropoietin	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Optimizing cardiovascular and pulmonary function to improve tolerance of anemia</i>			
Increase of oxygen delivery (increase of inspiratory oxygen concentration); decrease of oxygen consumption	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Hemodynamic monitoring in high-risk procedures/patients (normovolemia, optimization of cardiac output)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Acute normovolemic hemodilution	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Management of anemia in hospitalized patients and/or after surgery</i>			
Diagnosis of anemia	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of iron deficiency anemia	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Treatment of anemia	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Administration of intravenous iron	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Administration of erythropoietin	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Absence of unnecessary therapies, eg, “top up” RBC transfusion	0 ☐	1 ☐	2 ☐

Table 9. Optimization of coagulopathy			
Block 3: Second strategy—optimizing coagulopathy			
<i>Preoperative management of coagulopathy</i>			
Algorithm for management of patients with oral/parenteral anticoagulation and/or antiplatelet therapy	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Questionnaire/tests of hemostasis	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Hemostasis management in hospitalized patients</i>			
<i>Physiological conditions of hemostasis</i>			
Body temperature > 36°C (normothermia)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
pH > 7.2/ionized Ca ²⁺ > 1.1 mmol/L	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Point-of-care diagnostic in coagulopathy</i>			
Coagulation system (eg, viscoelastic methods)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Platelet function (eg, aggregometric methods)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Use of a coagulation algorithm for administration of blood products, clotting factor concentrates, tranexamic acid	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Empiric administration of tranexamic acid in certain procedures (particular in cardiac, orthopedic, transplant surgery, massive hemorrhage)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Empiric therapy of platelet dysfunction (eg, desmopressin)	0 ☐	1 ☐	2 ☐

Table 10. Blood conservation strategy			
Block 4: Third strategy—interdisciplinary blood conservation modalities			
<i>Reduction of diagnostic-associated blood loss</i>			
<i>Reduced size of blood collection tubes</i>			
EDTA tube	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Citrate tube	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Lithium-heparin/serum tube	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Type and screen tubes	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Restrictive frequency of blood collection	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Appropriate timing of postoperative blood tests and not daily judicious use/“weekend” plan	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Reduced sampling for blood cultures in daily routine (limit to established indications)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Reduction of surgery-related blood loss (subgroup of surgical patients)</i>			
Extreme attention to minimize blood loss (eg, diathermy for tissue dissection), hemostatic adjuncts	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Administration of erythropoietin	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Limited numbers of swabs for blood absorption/swab washing and cell salvage (“single swab”)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Controlled hypotension (if no contraindication is present)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Autologous blood collection and retransfusion (cell salvage)—intraoperatively and postoperatively</i>			
Nononcological procedures: if expected blood loss > 500 mL	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Oncological procedures: if massive blood loss	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Oncological procedures: if expected blood loss > 500 mL (radiation of washed blood; filtration using leukocyte depletion filters)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Cardiac surgery</i>			
Small extracorporeal circuits (priming volume < 1.2 L; 3/8" lines; minimized extracorporeal circuits)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Extracorporeal circuits (retrograde autologous priming; blood cardioplegia, modified ultrafiltration/hemofiltration)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Bloodless saphenous vein graft removal/immediate wound closure/endoscopic vein removal	0 ☐	1 ☐	2 ☐

Table 11. Optimal blood use			
Block 5: Fourth strategy—optimal blood use with patient-centered decision making			
<i>Patient-centered decision making</i>			
Individual PBM plan with transfusion triggers based on the patient's risk profile/tolerable erythrocyte deficit	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Written patient information form/informed consent for allogeneic blood products (in emergency after transfusion)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Diagnosis of vitamin B12 or folic acid deficiency Clinician who ordered blood products can be identified (important for feedback and audit)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Single-unit policy (RBC units, platelet concentrate)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Intelligent electronic ordering system for blood products (including patient's lab results, alert function)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Use of dosage for blood components instead of units	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Indication list for each of the following hemotherapy products (eg, pocket card, supply note, poster, etc)</i>			
RBC units	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Platelet concentrate	0 ☐	1 ☐	2 ☐
FFP units	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Coagulation factors (prothrombin complex concentrate, fibrinogen, recombinant VIIa, recombinant XIII)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Documentation of the indication for each of the following hemotherapy products (eg, by paper-/electronic-based ordering)</i>			
RBC units	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Platelet concentrate	0 ☐	1 ☐	2 ☐
FFP units	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Coagulation factors (prothrombin complex concentrate, fibrinogen, recombinant VIIa, recombinant XIII)	0 ☐	1 ☐	2 ☐

Table 12. Patient Blood Management–related metrics			
Block 6: PBM-related metrics/patient's outcome/benchmark			
<i>PBM-related metrics: Anemia—itemized for each department with percentage of patients</i>			
Preoperative anemia	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Hospital-acquired anemia	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Treated anemic patients (eg, parenteral iron, vitamin B12, folic acid, erythropoiesis-stimulating agents)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Use of blood conservation techniques—itemized for each department with number of units and percentage of patients</i>			
Use of hemostatic agents (tranexamic acid, desmopressin)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Use of cell salvage	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Hemotherapy product use—itemized for each department with number of units/dosage and percentage of patients</i>			
Blood products (RBC units, platelets concentrates, FFP units)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Coagulation factors (prothrombin complex concentrate, fibrinogen, recombinant VIIa, XIII)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Transfusion episodes where a single unit of RBCs/platelet issued	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Indications for blood product use—mean pretransfusion levels (hemoglobin, platelet count, INR)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Blood product use that falls outside of hospital or professional transfusion guidelines	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Blood wastage—number of units</i>			
Crossmatch (supply)/transfusion ratio (aim: as low as possible; ratio < 1.7:1)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Discarded blood products (RBC units, platelet concentrates, FFP units)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Report to clinicians/administrative departments about PBM-related metrics (once a year)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Patient's outcome</i>			
Mortality (in-hospital)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Morbidity (eg, ICD-10 codes)</i>			
Infections (sepsis, pneumonia), acute renal failure, acute myocardial infarction, acute ischemic stroke	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Length of stay in hospital/intensive care unit	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Hemovigilance (transfusion reactions, transfusion-associated cardiac overload, transfusion-associated acute lung injury)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Benchmarking</i>			
Internal/external benchmarking (eg, for selected surgical procedures)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
Membership of a PBM network	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Program budget for PBM</i>			
Initial/ongoing project costs (personnel resources, dissemination); PBM-related cost savings (reduced blood products, laboratory analyses)	0 ☐	1 ☐	2 ☐
<i>Hospital audit for PBM</i>			
Participation in hospital audit for PBM practice and transfusion decisions in a sample of scheduled cases	0 ☐	1 ☐	2 ☐

ΣΤ. Εφαρμογή PBM στην Ευρώπη: τι συμβαίνει σήμερα;

Η εφαρμογή προγραμμάτων PBM στην Ευρώπη ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Ορισμένες χώρες, όπως η Ολλανδία, χρησιμοποιούν στρατηγικές PBM εδώ και μιά δεκαετία, ενώ κάποιες χώρες έχουν υιοθετήσει ορισμένες μόνο αρχές PBM. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το πώς πρέπει να εφαρμοσθεί ένα πρόγραμμα PBM.

Αυστρία

Η Austrian Benchmark Study είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 18 νοσοκομεία της Αυστρίας, πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 2004 και 2005 και κατέγραψε τη διαχείριση αίματος και παραγώνων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολικά αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας προεγχειρητικά ήταν 3 φορές υψηλότερη σε ασθενείς που μεταγγίσθηκαν σε σύγκριση με αυτούς που δεν μεταγγίσθηκαν (28.6% vs 6.7% σε ΟΑΙ, 29.9% vs 9.3% σε ΟΑΓ). Μεταξύ των νοσοκομείων παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον αριθμό των μονάδων RBCs που χορηγήθηκαν, την χρήση blood salvage, και την επιστροφή of shed blood. Υπάρχουν επίσημες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση της προεγχειρητικής αναιμίας ή τη μετάγγιση και αλγόριθμοι που περιλαμβάνουν τη χορήγηση σιδήρου όπου είναι απαραίτητο. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASA.

¹³⁰ Στρατηγικές PBM εφαρμόζονται σε ορισμένα μόνο νοσοκομεία της Αυστρίας.

Γαλλία

Η μέτρηση της τιμής της Hb γίνεται 2 ή 30 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Δεν γίνεται συνήθως περαιτέρω διερεύνηση της προεγχειρητικής αναιμίας. Υπάρχουν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες ¹³¹ οι οποίες συνιστούν την αναπλήρωση του σιδήρου σε τιμές Hb is $\leq 13 \text{ g dl}^{-1}$, αν και αυτό εφαρμόζεται συνήθως μόνο σε ορθοπεδικές επεμβάσεις ισχίου. Συστήνεται η χορήγηση σιδήρου ΕΦ για τη διόρθωση της αναιμίας μετεγχειρητικά, στις περιπτώσεις όπου ο από του στόματος χορηγούμενος σίδηρος είναι μη αποτελεσματικός ή μη καλά ανεκτός από τον ασθενή. Σε κάποια νοσοκομεία, είναι συχνή η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη βελτιστοποίηση της ερυθροποίησης, αλλά περίπου στο 50% των ασθενών δεν γίνεται θεραπεία της αναιμίας προεγχειρητικά. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει τουλάχιστον μία αναφορά για επιτυχή εφαρμογή αλγόριθμου PBM σε γαλλικό νοσοκομείο, όπου αναφέρεται μείωση των μεταγγίσεων και αύξηση της χρήσης σκευασμάτων σιδήρου, χωρίς αύξηση του συνολικού κόστους.¹³²

Γερμανία

Η εφαρμογή προγραμμάτων PBM είναι πολύ σημαντική για τη Γερμανία, γιατί έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά μετάγγισης ανά πληθυσμό, 51.1 μονάδες RBC ανά 1,000 κατοίκους το 2013, συγκριτικά με την Αυστραλία όπου η αναλογία ήταν 27.5 μονάδες RBC ανά 1,000 κατοίκους το 2012 (www.gbe-bund.de/). Το πρόγραμμα PBM ξεκίνησε πιλοτικά το 2013 από 4 πανεπιστημιακά νοσοκομεία (Frankfurt, Munster, Bonn, Kiel), και αφορούσε περίπου 50.000 χειρουργικούς ασθενείς ανά έτος. Η «Ομάδα της Φρανκφούρτης» πρότεινε τρόπους εφαρμογής των βασικών αρχών PBM (ClinicalTrials.gov NCT01820929 και NCT 02147795). Σήμερα, προγράμματα PBM εφαρμόζονται σε περισσότερα από 100 νοσοκομεία της Γερμανίας, και η πρωτοβουλία της Φρανκφούρτης έλαβε το πρώτο βραβείο Action Alliance Patient Safety το 2016. (www.patientbloodmanagement.eu) Υπάρχουν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, των οποίων η νέα έκδοση αναμένεται να δημοσιευθεί τον Νοέμβριο του 2017. Επιπλέον πληροφορίες είναι δυνατόν να βρεθούν στο [http:// www.patientbloodmanagement.eu](http://www.patientbloodmanagement.eu). Η Εικόνα 6 δείχνει τη λίστα ελέγχου για περιεγχειρητική μετάγγιση όπως εφαρμόζεται σε αρκετά νοσοκομεία της Γερμανίας, ενώ στον Πίνακα 13 αναφέρονται συνοπτικά οι παράγοντες που αποδείχθηκαν αποφασιστικής σημασίας για την ευρεία, επιτυχή αποδοχή και εφαρμογή του PBM. Τέλος, στον Πίνακα 14 αναφέρονται προτεινόμενα μέτρα τα οποία εφαρμόστηκαν με επιτυχία κατά την περίοδο εισαγωγής και αρχικής εφαρμογής των αρχών του PBM στην κλινική πράξη. Ο Meybohn και συν. θεωρούν ότι η επιτυχής εφαρμογή και η εξασφάλιση της διάρκειας του PBM προϋποθέτει την ενημέρωση και απόκτηση γνώσεων, καθώς και την αλλαγή συμπεριφοράς και καθημερινών συνηθειών των κλινικών ιατρών.

Transfusion Checklist

!!!Check transfusion trigger for every RBC!!!

☐ exception: massive transfusion

Hb < 6 g/dl

☐ Independent of compensation capability

Hb 6-8 g/dl

☐ Signs of anemic hypoxia (tachyarrhythmia, hypotension, ECG-ischemia, lactic acidosis)

☐ Restricted compensation, risk factors available (e.g. CAD, heart insufficiency, CVI)

☐ Other indications.....

Transfusion with Hb > 8 g/dl is associated with unclear risk-benefit-ratio.

☐ Hb > 8 g/dl (indication only in particular cases; **very low recommendation level (2C)**)

Εικόνα 6. Λίστα ελέγχου για περιεγχειρητική μετάγγιση όπως εφαρμόζεται στο PBM της Γερμανίας.

Πίνακας 13. Σημεία-κλειδιά για την ευρεία εφαρμογή PBM
1. Δημιουργία επιτροπής PBM
2. Υποστήριξη από διοίκηση νοσοκομείου
3. Δέσμευση από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες
4. Γνώση του περιεχομένου του PBM (αναιμία, μετάγγιση, τεχνικές εξοικονόμησης αίματος, αιμοθεραπεία)
5. Γνώση των σταδίων περιεγχειρητικής διαχείρισης.
Χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεγχειρητικής αναιμίας και σημαντικού βαθμού απώλεια αίματος
Οργάνωση και βελτιστοποίηση των προεγχειρητικών δομών/διαδικασιών

Στόχος	Μέθοδος
Γνώση/ενημέρωση	– Ενημερωτικό υλικό ευρέως διαθέσιμο σχετικά αναιμία/μετάγγιση αίματος παραγώνων – Πρόσβαση στο ενημερωτικό υλικό μέσω website – Δημιουργία λίστας ελέγχου – Ορισμός επιτροπών/ομάδων για εκπαίδευση και παρακολούθηση προγράμματος – Σχεδιασμός κλινικών φροντιστηρίων και κατοχύρωση γνώσεων μέσω πιστοποιητικού PBM – Συλλογή δεδομένων για αξιολόγηση – Δημιουργία ειδικής φόρμας συγκατάθεσης για PBM – Εκπαίδευση και ενημέρωση για PBM σε όλα τα στάδια της εκπαίδευσης ιατρικού προσωπικού – Hands-on κλινικά φροντιστήρια/προσωμείωση – Εντοπισμός των ιατρών που μεταγγίζουν συχνά – Καθορισμός χειρουργικών επεμβάσεων στις οποίες ο ασθενής θα έχει το μεγαλύτερο όφελος από την προεγχειρητική διόρθωση αναιμίας
Συμπεριφορά	– Εξασφάλιση ομαδικού πνεύματος και ταυτότητας ομάδας • Λεξιλόγιο: δημιουργία συνθήματος συμβατό με το εκάστοτε νοσοκομείο • Τονίστε την ευελικτικότητα των μέτρων • Ανοιχτό πνεύμα σε μηνύματα/προτάσεις όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων • Συνεχής εκπαίδευση για όλους • Στρατηγικές marketing (προώθησης προγράμματος), π.χ. λογότυπο, αφίσες, στυλό, μπλούζες κτλ. • Ορισμός ειδικών (leaders) που θα έχουν την εθύνη καθοδήγησης – Ενημέρωση δημοσιογράφων – Ορισμός «πρεσβευτή»
Καθημερινές Πρακτικές	– Εξασφάλιση ικανοποιητικού διαστήματος για διερεύνηση αναιμίας προεγχειρητικά – Καθορισμός αρμοδιοτήτων για κάθε ειδικότητα σχετικά με τη διερεύνηση της προεγχειρητικής αναιμίας – Βελτίωση των συστημάτων στους υπολογιστές – Προγραμματισμένη αξιολόγηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα – Καταγραφή της στρατηγικής μετάγγισης ατομικά, για κάθε ιατρό – Διαπραγμάτευση με ασφαλιστικές εταιρίες για οικονομική κάλυψη θεραπείας αναπλήρωσης με i.v. σίδηρο – Δημιουργία ειδικής φόρμας συγκατάθεσης για PBM – Δημιουργία αλγορίθμων για κάθε επέμβαση – Hands-on κλινικά φροντιστήρια/προσωμείωση – Λίστες ελέγχου για κλινική αναιμία και χειρουργείο

Πίνακας 14. Στόχοι και τρόποι επίτευξης των κατά την εφαρμογή PBM προγράμματος.

Ισπανία

Η πιθανότητα μετάγγισης ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της προεγχειρητικής αναιμίας. Η συχνότητα μετάγγισης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των νοσοκομείων και μεταξύ των χειρουργικών ομάδων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις υποβάλλονται σε ενδελεχή προεγχειρητική εκτίμηση, και επί ανεύρεσης αναιμίας προεγχειρητικά, αυτή διερευνάται πλήρως και χορηγείται θεραπεία. Χρησιμοποιείται ένας συγκεκριμένος αλγόριθμος για την εφαρμογή PBM,¹³³ χωρίς να υπάρχουν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την προεγχειρητική αναιμία. Ως ουδός μετάγγισης για την πλειοψηφία των χειρουργικών ασθενών συστήνεται τιμή Hb <7 gdl⁻¹, αλλά ο ουδός αυτός φτάνει το 10 gdl⁻¹ για ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή για ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.¹³⁴

Ελβετία

Η συχνότητα της προεγχειρητικής αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ ή ΟΑΙ σε νοσοκομεία της Ελβετίας κυμαίνεται μεταξύ 16–21%, ενώ η συχνότητα μετάγγισης RBC είναι περίπου 19–22% στην πρώτη επέμβαση και 30–40% σε περίπτωση επανεπέμβασης.¹³⁵ Εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών διερεύνησης αναιμίας παραγγέλλονται από τον ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης ή το χειρουργό προεγχειρητικά, αλλά συχνά περιστατικά ήπιας αναιμίας (Hb 10–13 gdl⁻¹) δεν διερευνώνται. Ο προτεινόμενος ουδός μετάγγισης εξαρτάται από το είδος της χειρουργικής επέμβασης (π.χ. Hb < 6 gdl⁻¹ στα μαιευτικά, < 7 gdl⁻¹ στη γενική χειρουργική, και <8 gdl⁻¹ σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις) και από τη κατάσταση του ασθενούς (π.χ. αιμοδυναμική αστάθεια ή όχι). Οργανωμένα προγράμματα PBM εφαρμόζονται σε περιορισμένο αριθμό νοσοκομείων.

Ολλανδία

Τα νοσοκομεία στην Ολλανδία ξεκίνησαν την εφαρμογή προγραμμάτων PBM περίπου 10 χρόνια πριν, κυρίως για μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις. Είναι νομικά κατοχυρωμένη και υποχρεωτική η πλήρης προεγχειρητική εκτίμηση 3-4 εβδομάδες πριν από όλες τις εκλεκτικές επεμβάσεις. Οι αναισθησιολόγοι έχουν το δικαίωμα να αναβάλλουν μία εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, έως ότου διαπιστωθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας της προεγχειρητικής αναιμίας. Οι προεγχειρητικές PBM συστάσεις περιλαμβάνουν τη χρήση μόνο εκλεκτικών COX-2 ΜΣΑΦ, ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.^{136 137 138 139} Η συστηματική χρήση σκευασμάτων που ενισχύουν την ερυθροποίηση για ασθενείς που υποβάλλονται σε άλλο τύπο χειρουργικών επεμβάσεων είναι ο επόμενος στόχος. Εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση εκδόθηκαν το 2000 (ουδός μετάγγισης Hb 6.4 gdl⁻¹ για υγιείς ασθενείς). Όλα τα νοσοκομεία της Ολλανδίας καταγράφουν και

αναφέρουν τη συχνότητα μεταγγίσεων σε επεμβάσεις στο γόνατο και στο ισχίο και αυτά συγκρίνονται μεταξύ τους.¹⁴⁰ Τα αποτελέσματα εθνικής έρευνας σε ορθοπεδικές κλινικές μεταξύ 2002 και 2007 επιβεβαίωσε την ολοένα και αυξανόμενη χρήση μέτρων PBM με στόχο την αποφυγή της μετάγγισης RBC.¹⁴¹ Η προεγχειρητική δωρεά αυτόλογου αίματος σε ΟΑΙ/ΟΑΓ δε μεταβλήθηκε σε αυτό το χρονικό διάστημα, αλλά η προεγχειρητική χορήγηση σιδήρου διπλασιάστηκε από το 2002 στο 2007 και η χρήση μετεγχειρητικών συσκευών εξοικονόμησης αίματος αυξήθηκε κατά 4-5 φορές. Μικρότερου βαθμού αύξηση παρατηρήθηκε στη χρήση συσκευών εξοικονόμησης αίματος διεγχειρητικά.

Μεγάλη Βρετανία

Στη Μεγάλη Βρετανία, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις προσέρχονται για προεγχειρητικό έλεγχο 2-6 εβδομάδες πριν την επέμβαση. Πραγματοποιείται προεγχειρητική επίσκεψη από αναισθησιολόγο και παραγγέλλονται εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας (εξετάσεις αίματος, ΗΚΓ κλπ).¹⁴² Ο στόχος της προεγχειρητικής εκτίμησης είναι ο περιορισμός της νοσηλείας στο νοσοκομείο πριν το χειρουργείο και η εισαγωγή την ημέρα της επέμβασης, καθώς και η μείωση των αναβολών. Έρευνα σε νοσοκομείο της Μ.Βρετανίας εξέτασε προοπτικά όλους τους ασθενείς που έκαναν εισαγωγή για εκλεκτικές επεμβάσεις μέσα σε διάστημα 4 μηνών. Από τους 1532 ασθενείς όλων των ειδικοτήτων, προεγχειρητική αναιμία εμφάνισαν 252 (16%). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν νορμοκυτταρική νορμόχρωμη αναιμία, με το 1/3 αυτών να εμφανίζουν έλλειψη σιδήρου (ferritin <30 ng l⁻¹ με υποχρωμία ή/και μικροκυττάρωση). Η συχνότητα μετάγγισης περιεγχειρητικά ήταν 26% στους ασθενείς με αναιμία και 5% σε αυτούς με φυσιολογικές τιμές Hb. Τόσο η προεγχειρητική αναιμία, όσο και η μετάγγιση RBC συσχετίστηκαν με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.

Εθνική έρευνα σχετικά με τη χρήση αίματος σε εκλεκτικές ΟΑΙ πραγματοποιήθηκε στη Μ.Βρετανία το 2006–7.¹⁴³ Αναλύθηκαν δεδομένα από 7465 ασθενείς από 225 νοσοκομεία. Σχεδόν όλα τα νοσοκομεία που συμμετείχαν έκαναν διερεύνηση για προεγχειρητική αναιμία, αν και στο 29% των ασθενών δεν καταγράφηκε διόρθωση της προεγχειρητικής αναιμίας. Λιγότερα από τα μισά νοσοκομεία (47%) είχαν επίσημη στρατηγική μετάγγισης. Συνολικά, 25% των ασθενών μεταγγίσθηκαν σε μία περίοδο μεταξύ 28 ημερών προεγχειρητικά και 14 ημερών μετεγχειρητικά, αλλά αυτό το ποσοστό κυμαίνονται μεταξύ 0% και 100% μεταξύ των νοσοκομείων. Δεδομένα από πιλοτικές μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή PBM σε ασθενείς με αναιμία πριν από αρθροπλαστική ή μείζονα χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν να ελαττώσει την ανάγκη για μετάγγιση RBC κατά 30–40%. Εάν αυτά τα δεδομένα αναχθούν στα συνολικά στοιχεία του National Health Service (NHS), 60.500 μείζονες επεμβάσεις and 119.600 αρθροπλαστικές γόνατος και ισχίου πραγματοποιούνται ανά έτος. Μόνο η μείωση των μεταγγίσεων μεταφράζεται σε εξοικονόμηση για το NHS

£3 782 552, ενώ η μείωση της νοσηλείας κατά μία ημέρα στο 4.515 των ασθενών θα ισοδυναμούσε με εξοικονόμηση £14.3 million. Επίσης, η αποφυγή επιπλοκών σε 5397 ασθενείς, θα εξοικονομούσε £17.1 million. Συνολικά, PBM θα οδηγούσε σε εξοικονόμηση περίπου £35 million ανά έτος για το NHS. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε αρκετά χρόνια πριν και κάποιες από αυτές τις αλλαγές έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

ΣΤ1. Φραγμοί στην εφαρμογή PBM

Υπάρχουν αρκετοί φραγμοί που εμποδίζουν την ευρύτερη εφαρμογή PBM στις Ευρωπαϊκές χώρες. Ορισμένοι φραγμοί, καθώς και συστάσεις για το πώς μπορεί να ξεπεραστούν διατυπώθηκαν από μια επιτροπή ειδικών και συνοψίζονται στον Πίνακα 15.¹⁴⁴

Barriers to implementation of PBM	Recommendations for implementation of PBM
Surgeons may not fully understand the clinical impact of anaemia (including iron deficiency anaemia) and the effect of anaemia on postoperative recovery	There is a need to increase knowledge and awareness of the clinical implications of anaemia and the need for alternatives to transfusion, with a focus on clinical outcomes, inappropriateness, cost, and supply issues
Doctors, familiar with the ease and established use of blood transfusion, may not appreciate the risks associated with transfusions or the role of a restrictive transfusion practice (PBM)	Further high-quality data confirming the effectiveness of PBM programmes in reducing complications and mortality, and the cost-effectiveness of these programmes, are required
There is a lack of a standardized, accepted definition of preoperative anaemia, and a paucity of widely accepted evidence-based PBM guidelines/recommendations	Standardized algorithms for the definition and treatment of preoperative anaemia in elective surgery are required to avoid a reliance solely on Hb levels as a trigger. This is supported by findings from OSTHEO, in which accurate assessment of preoperative Hb levels was found to contribute to effective blood and anaemia management ²⁵
Patients often present at hospital for surgery without an early preoperative assessment to allow the evaluation and correction of anaemia	Early preoperative visits should be scheduled, in order to allow preoperative anaemia to be corrected before surgery
There could be concerns that PBM may delay surgery (particularly cardiac surgery)	There is a need to encourage a paradigm shift among physicians, with a focus on the reporting of data on transfusion rates and patient outcomes to encourage 'healthy competition' between institutions
There could be concerns that PBM may increase the risk of complications	Documentation processes for PBM (including improved consent forms for blood transfusion for example) are required
There is currently no RCT to support the use of PBM in elective surgery	Incentives for the use of newer measures, and disincentives against older practices, are required to ensure the implementation of PBM. The benefits of PBM for healthcare professionals, in terms of personal accomplishment, should also be communicated
Further data confirming the cost-effectiveness of PBM programmes are required	Development of 'centres of excellence' for PBM, including clinical champions
Individual hospital departments may fear the initial costs of implementing PBM, even though PBM is expected to reduce longer-term healthcare costs through lower direct expenditure, reduced complications, and shorter hospitalization times	Creation of PBM registries for systematic data collection and evaluation
In some countries, the use of i.v. iron is not reimbursed (or its reimbursement is limited to certain surgical indications), while each transfusion is separately reimbursed	The reimbursement system should favour the use of PBM measures, including early anaemia detection and treatment
In some countries, the established position of the blood services system in hospitals and government may limit the scope for changes in the management of blood components	
There is a lack of trained personnel with expertise in PBM	
The routine use of transfusion is a 'habit' and change is therefore limited by clinical inertia	
The personal benefit PBM offers to physicians is not well appreciated	

Πίνακας 15. Φραγμοί για την επιτυχή εφαρμογή του PBM στην Ευρώπη και προτεινόμενες λύσεις.

Συμπεράσματα

Η έννοια της Διαχείρισης Αίματος Ασθενούς (Patient Blood Management, PBM) αναφέρεται στην εφαρμογή ασφαλών και αποτελεσματικών μεθόδων και τεχνικών, που έχουν ως στόχο την πρόληψη ή/και διόρθωση της περιεγχειρητικής αναιμίας, καθώς και τη λογικευμένη χρήση αίματος και παραγώγων του, με απώτερο σκοπό τη βελτίωση της ασφάλειας και της έκβασης των χειρουργικών ασθενών. Περιλαμβάνει τρεις βασικούς πυλώνες:

1^{ος} πυλώνας: βελτιστοποίηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσω στοχευμένης διέγερσης της ερυθροποίησης και θεραπεία των συν-νοσηροτήτων, όταν είναι εφικτό.

2^{ος} πυλώνας: ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος για διαγνωστικές εξετάσεις ή διεγχειρητικά και

3^{ος} πυλώνας: βελτιστοποίηση της ανοχής κάθε ασθενούς στην αναιμία και αυστηρή τήρηση των φυσιολογικών ουδών μετάγγισης.

Παρακάτω, αναφέρονται συνοπτικά σημεία-κλειδιά του προγράμματος PBM:

1. Πρέπει να γίνεται διερεύνηση για αναιμία σε όλες τους ασθενείς, που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις με αναμενόμενη απώλεια αίματος μέτρια έως σοβαρή ($> 500 \text{ ml}$).
2. Φερριτίνη ορού $< 30 \mu\text{g l}^{-1}$ είναι ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τη διάγνωση της απόλυτης έλλειψης σιδήρου. Επί παρουσίας φλεγμονής ($\text{CRP} > 5 \text{ mg l}^{-1}$) ή/και κορεσμό τρανσφερρίνης $< 20\%$, επίπεδα φερριτίνης ορού $< 100 \mu\text{g l}^{-1}$ αποτελούν ένδειξη έλλειψης σιδήρου.
3. Μείζονες εκλεκτικές επεμβάσεις συστήνεται να αναβάλλονται, έτσι ώστε να γίνεται η διερεύνηση της αναιμίας και η θεραπεία αναπλήρωσης με σίδηρο, όπου αυτή ενδείκνυται.
4. Κατά τη διόρθωση της προεγχειρητικής αναιμίας, ο στόχος πρέπει να είναι τιμή αιμοσφαιρίνης 13 mg dl^{-1} και για τα δύο φύλα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μετάγγιση αίματος.
5. Θεραπεία αναπλήρωσης με από του στόματος σίδηρο ενδείκνυται για ασθενείς με έλλειψη σιδήρου με ή χωρίς αναιμία, των οποίων η χειρουργική επέμβαση είναι προγραμματισμένη εντός 6-8 εβδομάδων μετά τη διάγνωση και ιδανικά, συνταγογραφείται από ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.
6. Καθημερινή (40-60mg) ή μέρα παρά μέρα (80-100mg) λήψη σιδήρου per os έχει ένδειξη για ασθενείς με έλλειψη σιδήρου χωρίς αντένδειξη στη λήψη σιδήρου από του στόματος.
7. Μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ΕΦ χορηγούμενου σιδήρου. Η χορήγηση σιδήρου ΕΦ πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης

γραμμής σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται τη λήψη σιδήρου per os, ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 εβδομάδων.

8. Η διάγνωση και η θεραπεία της αναιμίας και της έλλειψης σιδήρου πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν κατά την προεγχειρητική περίοδο, και ιδανικά μόλις τίθεται η ένδειξη για χειρουργική θεραπεία.
9. Διεγχειρητικά, η χρήση cell salvage, η παρακολούθηση των επίκτητων διαταραχών της αιμόστασης με θρομβοελαστογραφία/θρομβοελαστομετρία, η στοχοκατευθυνόμενη διόρθωση αυτών των διαταραχών με φαρμακευτικούς παράγοντες μειώνουν τις μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων αυτού και βελτιώνουν την έκβαση των χειρουργικών ασθενών.
10. Μετεγχειρητικά, πρέπει να λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για περιορισμό της απώλειας αίματος για διαγνωστικές εξετάσεις και για τη βελτιστοποίηση της ανοχής κάθε ασθενούς στην αναιμία.

Βιβλιογραφία

¹ Society for the Advancement of Blood Management (SABM). ([accessed 06/04/2017])

<http://www.sabm.org>

² Spahn DR and Goodnough, LT. Alternatives to blood transfusion. Lancet 2013; 381: 1855–1865.

³ Spahn, DR, Moch, H, Hofmann, A, and Isbister, JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions. Anesthesiology 2008; 109: 951–953.

⁴ AABB. Standards for a patient blood management program. 1st ed.; 2014

⁵ AABB ([accessed Dec 20, 2017]) <http://www.aabb.org/press/Pages/pr151203a.aspx>

⁶ National Blood Authority Australia. ([accessed 01/09/2017])

<http://www.nba.gov.au/guidelines/review.html>

⁷ National Blood Authority Australia. ([accessed 20/04/2017])

<http://www.blood.gov.au/system/files/documents/pbm-guidelines-implementation-strategy-november.pdf>

⁸ NHS Blood and Transplant. ([accessed Sep 1, 2017])

<http://hospital.blood.co.uk/patient-services/patient-blood-management/>

⁹ Kozek-Langenecker, S, Bettelheim, P, Giurea, A et al. ([accessed 06/04/2017])

<http://www.oegari.at>

¹⁰ Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. Lancet 2013; 381: 1845–1854.

¹¹ Shander A, Javidroozi M. The patient with anemia. Curr Opin Anesthesiol 2016;29:438-445.

-
- ¹² WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO, 2001.
- ¹³ Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013;121: 2607–17.
- ¹⁴ Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015; 102: 1585–94.
- ¹⁵ Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1832–43.
- ¹⁶ Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circulation* 2016; 25: 209–16.
- ¹⁷ Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 64: 287–96.
- ¹⁸ Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *Journal of Clinical Pathology* 1973; 26: 770–2.
- ¹⁹ Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, et al. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesthesia and Intensive Care* 2001; 29: 473–8.
- ²⁰ Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)* 2016; 69: 247–55.
- ²¹ Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiology* 2016; 1: 539–47.

-
- ²² Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 2436–48.
- ²³ Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* 2015; 36: 657–68.
- ²⁴ Garc a-Erce JA, Laso-Morales MJ, Gomez-Ram rez S, N  nezMatas MJ, Mu  noz M. Analysis of the prevalence and causes of low preoperative haemoglobin levels in a large multicentre cohort of patients undergoing major non-cardiac surgery. *Transfusion Medicine* 2016; 26(Suppl. 1): 48.
- ²⁵ Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988; 12: 282–5.
- ²⁶ Izuel-Ram   M, Garc  a-Erce JA, Gomez-Barrera M, et al. Relaci  n entre la transfusi  n de sangre alog  nica, la deficiencia de hierro y la infecci  n nosocomial en pacientes con fractura de cadera. *Medicina Cl  nica (Barcelona)* 2008; 131: 647 –52.
- ²⁷ Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 45 –51.
- ²⁸ Basora M, Colomina MJ, T   M, et al. Optimizing preoperative haemoglobin with intravenous iron. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 110: 488–90.
- ²⁹ Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Haematology* 2013; 161: 639–48.
- ³⁰ Mu  noz M, Gomez-Ram  rez S, Kozek-Langenecker S. Pre-operative haematological assessment in patients scheduled for major surgery. *Anaesthesia* 2016; 71(Suppl. 1): s19–28.

-
- ³¹ Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin European overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43: 459–69.
- ³² Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007; 47: 1468–80.
- ³³ Muñoz M, Gomez-Ramirez S, Kozek-Langeneker S, et al. ‘Fit to fly’: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115: 15–24.
- ³⁴ Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 2012; 256: 235–44.
- ³⁵ Hogan M, Klein AA, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015; 4: 218–26.
- ³⁶ Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055–60.
- ³⁷ Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Archives of Surgery* 2012; 147: 49–55.
- ³⁸ Bisbe E, Castillo J, Saez M, et al. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for major orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2008; 4: 166–73.
- ³⁹ Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008; 90: 504–7.
- ⁴⁰ Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126: 1981–9.

⁴¹ Muñoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 64: 287–96.

⁴² Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823–33.

⁴³ Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sanguinis* 2015; 109: 257–66.

⁴⁴ Richards T, Clevenger B, Keidan J, et al. PREVENTT: preoperative intravenous iron to treat anaemia in major surgery: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 254.

⁴⁵ Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *European Journal of Haematology* 2016; 96: 618–28.

⁴⁶ Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *International Journal of Surgery* 2007; 5: 89 –94.

⁴⁷ Lachance K, Savoie M, Bernard M, et al. Oral ferrous sulfate does not increase preoperative hemoglobin in patients scheduled for hip or knee arthroplasty. *Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45: 764–70.

⁴⁸ Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108: 943–52.

⁴⁹ García-Erce JA, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramírez S, NúñezMatas MJ, Muñoz M. Analysis of the prevalence and causes of low preoperative haemoglobin levels in a large multicentre cohort of patients undergoing major non-cardiac surgery. *Transfusion Medicine* 2016; 26(Suppl. 1): 48.

-
- ⁵⁰ Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anaemia in surgery: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 2004; 116(Suppl. 7A): 58–69.
- ⁵¹ Muñoz M, Naviera E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108: 532–4.
- ⁵² Yoon HM, Kim Y-W, Nam BH, et al. Intravenous iron supplementation may be superior to observation in acute isovolemic anemia after gastrectomy for cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 1852–57.
- ⁵³ Seid MH, Derman RJ, Baker JB, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199: e1 –435.
- ⁵⁴ Bisbe E, Molto L, Arroyo R, et al. Randomised trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 113: 402–9.
- ⁵⁵ Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematology* 2016; 3: e415–25.
- ⁵⁶ Hod EA, Brittenham GM, Billote GB, et al. Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood* 2011; 118: 6675–82.
- ⁵⁷ Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, et al. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *Journal of Clinical Investigation* 1976; 58: 447–53.
- ⁵⁸ Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrology Dialysis and Transplantation Journal* 2006; 21: 378–82.

⁵⁹ Serious Hazards of Transfusion Report, 2015. <http://www.shotuk.org/report-summary-supplement-2015/>(accessed 01/08/ 2017).

⁶⁰ European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. <http://www.ema.europa.eu> (accessed 01/08/2017).

⁶¹ Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99: 1671–6.

⁶² Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American Journal of Hematology* 2016; 91: 31 –8.

⁶³ Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, GaferGvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2015; 90: 12 –23.

⁶⁴ Torres S, Kuo YH, Morris K, et al. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surgical Infections (Larchmt)* 2006; 7: 361–6.

⁶⁵ Theussinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007; 107: 923–27.

⁶⁶ Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 215 –37.

⁶⁷ Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7: 501–9.

⁶⁸ Calvet X, Gene E, Ruiz MA, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technology and Health Care* 2016; 24: 111–20.

-
- ⁶⁹ Muñoz M, Gomez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Naveira E, Seara J, Pavía J. Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: a retrospective, matched cohort study. *Blood Transfusion* 2014; 12: 40–9.
- ⁷⁰ Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 429–40.
- ⁷¹ Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1)CD007148.
- ⁷² Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998; 8: 309–317.
- ⁷³ Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Cardiac Surgery* 2006; 21: 320–326.
- ⁷⁴ Rineau E, Chaudet A, Carlier L, et al. Ferric carboxymaltose increases epoetin- α response and prevents iron deficiency before elective orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 296–298.
- ⁷⁵ Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents – time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010; 362: 189–192.
- ⁷⁶ Pascual M, Bohle B, Alonso S, et al. Preoperative administration of erythropoietin stimulates tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice by a vascular endothelial growth factor. *J Surg Res* 2013; 183: 270–277.
- ⁷⁷ Kaplan E, Sheiner L, Boeckmann A, et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. *Journal of the American Medical Association* 1985; 253: 3576–81.

⁷⁸ Dzik WH. Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Current Hematology Reports* 2004; 3: 324–30.

⁷⁹ Velanovich V. The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: a multivariate analysis. *Surgery* 1991; 109: 236–43.

⁸⁰ Macpherson CR, Jacobs P, Dent DM. Abnormal peri-operative haemorrhage in asymptomatic patients is not predicted by laboratory testing. *South Africa Medical Journal* 1993; 83: 106–8.

⁸¹ Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2004; 10: 155–66.

⁸² Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* 2013; 30: 270–382.

⁸³ Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, et al. Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care]. *Anaesthesist* 2007; 56: 604–11.

⁸⁴ OEGARI.<http://www.oegari.at>(accessed 24/07/2017).

⁸⁵ Dzik WH. Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Current Hematology Reports* 2004; 3: 324–30.

⁸⁶ Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 138: 694–702.

-
- ⁸⁷ Yuan S, Ferrell C, Chandler WL. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thrombosis Research* 2007; 120: 29–37.
- ⁸⁸ MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *Journal of Trauma* 2003; 55: 39–44.
- ⁸⁹ Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2004; 17: 21–7.
- ⁹⁰ Tanaka KA, Szlam F, Kelly AB, et al. Clopidogrel (Plavix) and cardiac surgical patients: implications for platelet function monitoring and postoperative bleeding. *Platelets* 2004; 15: 325–32.
- ⁹¹ Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y₁₂ receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2015; doi:10.1177/2048872615585516.
- ⁹² Rodgers RP. Bleeding time tables: a tabular summary of pertinent literature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1990; 16: 21–38.
- ⁹³ Forestier F, Coiffic A, Mouton C, et al. Platelet function point-of-care tests in post-bypass cardiac surgery: are they relevant? *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89: 715–21.
- ⁹⁴ Jambor C, Weber C, Gerhardt K, et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 25–31.
- ⁹⁵ Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 108: 1747–54.
- ⁹⁶ Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based

on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 2012; 5: 261–9.

⁹⁷ Zacharowski K, Spahn D. Patient Blood Management equals patient safety. *Best practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2016;30:159-169.

⁹⁸ Clevenger B, Mallett S, Klein A. et al. Patient blood management to reduce surgical risk. *BJS* 2015; 102: 1325–1337.

⁹⁹ Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, Courpas GE, Weller JF, Wu CL. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2006; 18: 427–435.

¹⁰⁰ Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71–77.

¹⁰¹ Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1–210.

¹⁰² Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 401–416.

¹⁰³ Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4)CD001888.

¹⁰⁴ Feltracco P, Michieletto E, Barbieri S, et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1889–1891.

¹⁰⁵ Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomized, controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1074–1080.

-
- ¹⁰⁶ Segal JB, Blasco Colmenares E, Norris EJ, et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004; 44: 632–644.
- ¹⁰⁷ Hare GMT, Tsui AK, Ozawa S, Shander A. Anaemia: can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; 27: 85–98.
- ¹⁰⁸ Meier J, Gombotz H. Pillar III – optimisation of anaemia tolerance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; 27: 111–119.
- ¹⁰⁹ Koch CG, Li L, Sun Z et al. Hospital-acquired anemia: Prevalence, outcomes and healthcare implications. *J Hosp Med* 2013;8:506-12.
- ¹¹⁰ Koch CG, Reineks EZ, Tang AS, et al. Contemporary bloodletting in cardiac surgical care. *Ann Thorac Surg* 2015;99:779-84.
- ¹¹¹ Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GI. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of paediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 1989;91:701-3.
- ¹¹² Windess JA, Madan A, Grindeanu LA et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Paediatrics* 2005;115:1299-306.
- ¹¹³ Mochi M, Berghmans D, Ledoux D et al. Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-5.
- ¹¹⁴ Wu MY, Hsu YH, Bai CH et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012;59:810-8.
- ¹¹⁵ Gross, I, Seifert, B, Hofmann, A, and Spahn, DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015; 55: 1075–1081.

-
- ¹¹⁶ Goodnough, LT, Shieh, L, Hadhazy, E, Cheng, N, Khari, P, and Maggio, P. Improved blood utilization using real-time clinical decision support. *Transfusion*. 2014; 54: 1358–1365
- ¹¹⁷ Goodnough, LT, Maggio, P, Hadhazy, E, Shieh, L, Hernandez-Boussard, T, Khari, P et al. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion*. 2014; 54: 2753–2759.
- ¹¹⁸ Moskowitz, DM, McCullough, JN, Shander, A, Klein, JJ, Bodian, CA, Goldweit, RS et al. The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective?. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 451–458.
- ¹¹⁹ Oliver, JC, Griffin, RL, Hannon, T, and Marques, MB. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. *Transfusion*. 2014; 54: 2617–2624.
- ¹²⁰ Theusinger, OM, Kind, SL, Seifert, B, et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus*. 2014; 12: 195–203.
- ¹²¹ Leahy, MF, Roberts, H, Mukhtar, SA, et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion*. 2014; 54: 1133–1145.
- ¹²² Trentino, KM, Farmer, SL, Swain, SG, et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2015; 55: 1082–1089.
- ¹²³ Meybohm P, Richards T, Isbister J et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transf Med Reviews* 2017;Volume 31, Issue 1, Pages 62–71.
- ¹²⁴ Resar, R, Griffin, F, Haraden, C et al. Using care bundles to improve health care quality. in: IHI innovation series white paper. Institute for Healthcare Improvement, Cambridge, Massachusetts; 2012.
- ¹²⁵ Kofke, WA. Incrementally applied multifaceted therapeutic bundles in neuroprotection clinical trials...time for change. *Neurocrit Care*. 2010; 12: 438–444.

-
- ¹²⁶ Black, MD, Vigorito, MC, Curtis, JR, et al. A multifaceted intervention to improve compliance with process measures for ICU clinician communication with ICU patients and families. *Crit Care Med*. 2013; 41: 2275–2283.
- ¹²⁷ Levy, MM, Rhodes, A, Phillips, GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015; 43: 3–12.
- ¹²⁸ Bagshaw, SM. Acute kidney injury care bundles. *Nephron*. 2015; 131: 247–251.
- ¹²⁹ Lim, WS, Rodrigo, C, Turner, AM, et al. British Thoracic Society. British Thoracic Society community-acquired pneumonia care bundle: results of a national implementation project. *Thorax* 2016; 71: 288–290.
- ¹³⁰ American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies, *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
- ¹³¹ Gouëzec H, Jegou P, Bétrémieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusions in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products, *Transfus Clin Biol* 2005;12:169-76.
- ¹³² Martinez V, Monsaingeon-Lion A, Cherif K, Judet T, Chauvin M, Fletcher D. Transfusion strategy for primary knee and hip arthroplasty: impact of an algorithm to lower transfusion rates and hospital costs, *Br J Anaesth* 2007;99:794-800.
- ¹³³ Colomina MJ, de Miguel M, Pelavski A, et al. Appropriateness of red blood cell use in orthopaedic surgery and traumatology: analysis of transfusion practice, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2012;22:129-35.
- ¹³⁴ Basora M, Colomina MJ, Moral V, et al. . Descriptive study of perioperative transfusion practices in Spanish hospitals, *Transfus Altern Transfus Med* 2007;10:9-16.

-
- ¹³⁵ Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study, *Anesthesiology* 2007;107:923-7.
- ¹³⁶ Slappendel R, Weber EW, Benraad B, et al. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol* , 2002; 19: 829-31.
- ¹³⁷ Slappendel R, Dirksen R, Weber EW et al. An algorithm to reduce allogenic red blood cell transfusions for major orthopedic surgery, *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 569-75.
- ¹³⁸ European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors, 2011 European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/> (accessed 4 October 2017).
- ¹³⁹ Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities, *J Clin Invest* 2006;116: 4-15.
- ¹⁴⁰ Inspectie voor de Gezondheidszorg/Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2011 <http://www.igz.nl/english/> (accessed 4 October 2017).
- ¹⁴¹ Horstmann WG, Ettema HB, Verheyen CC. Dutch orthopedic blood management surveys 2002 and 2007: an increasing use of blood-saving measures, *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:55-9.
- ¹⁴² Preoperative Tests: The Use of Routine Preoperative Tests for Elective Surgery. Evidence, Methods & Guidance , 2011NHS National Institute for Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10920/29094/29094.pdf>
- ¹⁴³ Boralessa H, Goldhill DR, Tucker K, et al. National comparative audit of blood use in elective primary unilateral total hip replacement surgery in the UK, *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:599-605.
- ¹⁴⁴ A. Shander H. Van Aken M. J. Colomina Het al. Patient blood management in Europe. *BJA* 2012;109:55–68.