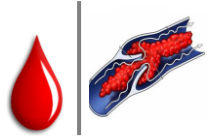




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Αιμορραγία- Θρόμβωση- Ιατρική των Μεταγγίσεων

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

**«Μετάγγιση παραγώγων αίματος στη Μονάδα Εντατικής
Θεραπείας»**

ΟΝΟΜΑ: Κυριακή Παυλή, Νοσηλεύτρια, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας».

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Τσαγκάρης Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πνευμονολόγος- Εντατικολόγος, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικό»

Έτος Εισαγωγής : 2013-2015

*Στους πολυαγαπημένους μου, ξεχωριστούς ανθρώπους,
που μου συμπαραστέκονται πάντα,
σε κάθε βήμα προσωπικής και επαγγελματικής εξέλιξης
Κωνσταντίνα και Δημήτρη*

Πρόλογος

Η ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης σηματοδοτεί το κλείσιμο ενός κύκλου που διαμόρφωσε όχι μόνο τις ικανότητες και τις γνώσεις μου, ως νοσηλεύτρια αλλά και σε μεγάλο βαθμό το χαρακτήρα μου. Με τις παρακάτω γραμμές μου δίνεται το προνόμιο να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους που συνέβαλαν και με στήριξαν στη μέχρι σήμερα πορεία μου.

Πρωταρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της διατριβής μου Ωμότιμη καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού καθώς χωρίς τη συμβολή της η παρούσα μελέτη δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Την ευχαριστώ που με εμπιστεύτηκε για να φέρω σε πέρας την παρούσα εργασία και για την άψογη συνεργασία που αναπτύξαμε αυτό το διάστημα.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τον επιστημονικό μου υπεύθυνο, Επίκουρο Καθηγητή, Τσαγκάρη Ηρακλή, που είναι ο άνθρωπος με τον οποίο αναπτύξαμε την πιο στενή συνεργασία. Υπήρξε συμπαραστάτης και συνοδοιπόρος μου και η συνεργασία μας σφραγίστηκε με γόνιμο και επιστημονικά ενδιαφέρον διάλογο, το απαύγασμα του οποίου αποτελεί αυτή η μελέτη.

Η Τομεάρχης Τσαγκούρια Καλλιόπη αποτέλεσε έναν από τους σημαντικότερους συνεργάτες μου στην έναρξη και ολοκλήρωση αυτής της μελέτης. Ως προϊσταμένη μου με κατεύθυνε στην εφαρμογή όλων των προβλεπόμενων από τους κανονισμούς του δημοσίου διαδικασιών, για την ανεύρεση των προς μελέτη παραμέτρων της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας. Μου υπέδειξε την ορθή πρακτική, τον επαγγελματισμό που οφείλει να έχει ένας δημόσιος υπάλληλος και πολύ περισσότερο ένας νοσηλευτής. Θα αποτελεί για μένα ένα υψηλό πρότυπο για όλη τη μετέπειτα επαγγελματική μου πορεία.

Στον εξαιρετικό Συντονιστή Διευθυντή Μιχαλούδη Γεώργιο, της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "Άγιος Σάββας" οφείλω καταρχήν τον διαρκή ενθουσιασμό για την αξία της δουλείας μου και την εμπύχωση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας.

Τέλος, η συμβολή της διευθύντριας της Αιμοδοσίας του νοσοκομείου, κας Γρουζή Ελισάβετ, ήταν καίρια για την κατατόπιση μου στα αρχεία ασθενών της

αιμοδοσίας και για τις διαδικασίες του τμήματος αιμοδοσίας. Υπήρξε ακούραστη, αποτελεσματική και στοχευμένη σε κάθε απορία μου και σε κάθε ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης των δειγμάτων της μελέτης.

Από την πορεία αυτή θα κρατήσω στο μυαλό και στην καρδιά, το σθένος και το όραμα των παραπάνω ανθρώπων και θα ανατρέχω σ' αυτό κάθε φορά που ετοιμάζομαι για μια νέα αρχή, κάθε φορά που αποφασίζω να προχωρήσω μπροστά ή ψηλά.

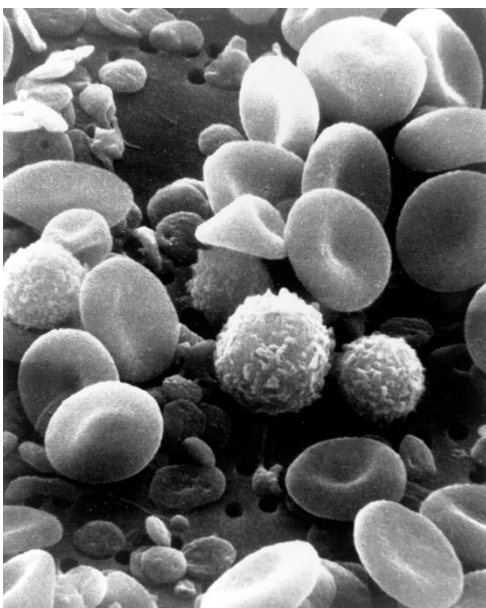
Περιεχόμενα

| | |
|---|-----|
| 1. Εισαγωγή | |
| 1.1 Γενικά- Το αίμα..... | 6 |
| 1.2 Μετάγγιση αίματος και παραγώγων | 11 |
| 1.2.1 Παράγωγα αίματος και γενικές ενδείξεις μεταγγίσεων..... | 13 |
| 1.2.2 Αυτόλογη μετάγγιση..... | 21 |
| 1.2.3 Συνδυασμένη χρήση πλάσματος και υποκατάστατων | 23 |
| 1.3 Ενδείξεις μεταγγίσεων παραγώγων αίματος | 26 |
| 1.4 Ενδείξεις μαζικής μετάγγισης | 34 |
| 1.5 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από μεταγγίσεις..... | 36 |
| 1.6 Περιοριστική στρατηγική μεταγγίσεων αίματος σε ασθενής της ΜΕΘ ... | 46 |
| 1.6.1 Ο ρόλος των ερυθρών στην οξυγόνωση των ιστών | 46 |
| 1.6.2 Όρια μεταγγίσεων | 50 |
| 1.6.3 Επισκόπηση της περιοριστικής προσέγγισης μεταγγίσεων..... | 51 |
| 1.7 Περιοριστική στρατηγική ανάλογα με τη διάγνωση και την υποκείμενη νόσο στη ΜΕΘ..... | 56 |
| 1.7.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο..... | 56 |
| 1.7.2 Καρδιαγγειακή νόσος | 59 |
| 1.7.3 Καρδιακή ανεπάρκεια | 59 |
| 1.7.4 Τραύμα / μαζική μετάγγιση..... | 60 |
| 1.7.5 Σηπτική καταπληξία | 63 |
| 1.7.6 Οξεία αιμορραγία | 64 |
| 1.7.7 Χειρουργημένοι ασθενείς εκτός των καρδιοχειρουργημένων | 66 |
| 1.7.8 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια | 68 |
| 1.8 Συμπεράσματα για την εφαρμογή περιοριστικής στρατηγικής μεταγγίσεων στη ΜΕΘ | 77 |
| 2. Σκοπός | 80 |
| 3. Μεθοδολογία – Στατιστική ανάλυση | 83 |
| 4. Αποτελέσματα | 84 |
| 5. Συζήτηση | 102 |
| 6. Περίληψη | 105 |
| Βιβλιογραφία..... | 107 |

1. Εισαγωγή

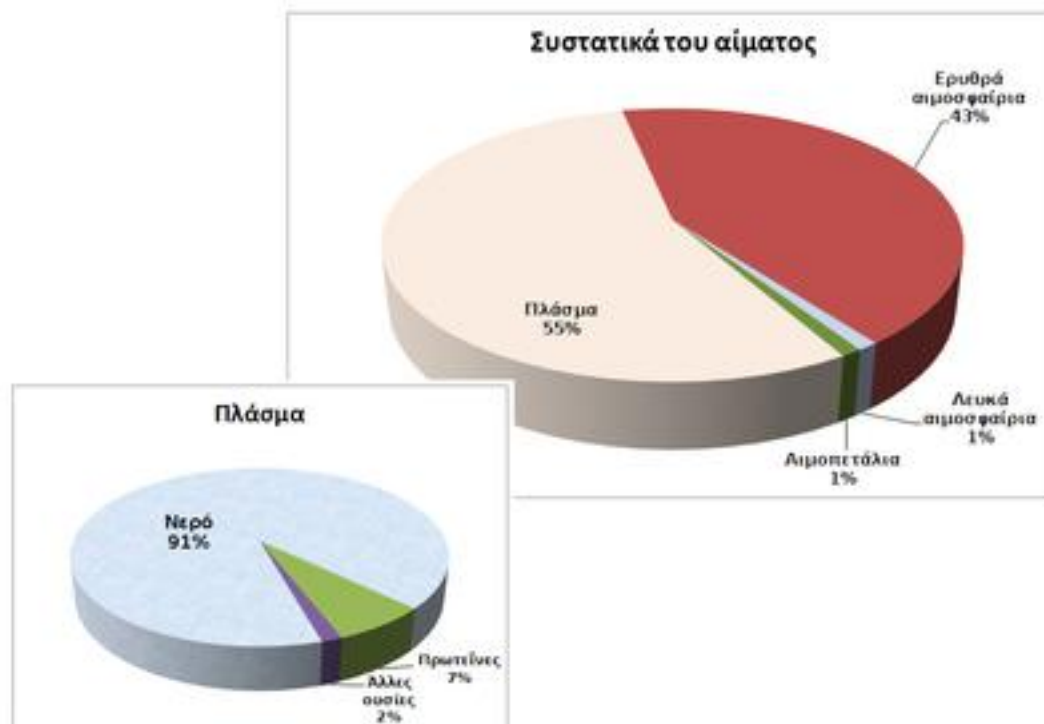
1.1 Γενικά – Το αίμα

Το αίμα είναι ρευστός ιστός κυκλοφορεί στο αγγειακό σύστημα μέσω της κυκλοφορία της καρδιάς, των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών αγγείων και επιτελεί διάφορες λειτουργίες όπως η μεταφορά θρεπτικών ουσιών, ορμονών, βιταμινών, θερμότητας και οξυγόνου στους ιστούς και την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών που παράγονται κατά τον μεταβολισμό και του διοξειδίου του άνθρακα. Επιπρόσθετα, παρέχει άμυνα κατά των λοιμώξεων μέσω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων και των αντισωμάτων¹. Το αίμα αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο κυκλοφορούντα ιστό, ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων που συγκροτούνται μέσα σε ένα υγρό μέσο που ονομάζεται πλάσμα. Το αίμα αποτελεί το 7% του βάρους του ανθρώπινου σώματος και, κατά συνέπεια, ο μέσος ενήλικος έχει συνολικό όγκο αίματος γύρω στα 5 λίτρα, από τα οποία τα 2,7 έως 3 λίτρα είναι πλάσμα και το υπόλοιπο της σύστασής του είναι τα έμμορφα κυτταρικά στοιχεία που αιωρούνται σε αυτό. Το αίμα διασχίζει το ανθρώπινο σώμα με μέση ταχύτητα 2 χιλιόμετρα την ώρα, καλύπτοντας όλο το δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων, των οποίων η επιφάνεια υπολογίζεται σε 8.000 τετραγωνικά μέτρα. Με κάθε παλμό της η καρδιά διοχετεύει περίπου 70 χιλιόλιτρα αίματος στις αρτηρίες, που ισοδυναμούν με περίπου 7.000 λίτρα ημερησίως ή περίπου 2,5 εκατομμύρια λίτρα το χρόνο².



Εικόνα. 1.1.1. Μικροσκοπική παρατήρηση αίματος σε κανονική κυκλοφορία με τη χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας (SEM). Μπορούν να παρατηρηθούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, κάποια λευκά αιμοσφαίρια καθώς επίσης και αιμοπετάλια

Πίνακας 1.1.1. Σύσταση αίματος



Το ανθρώπινο αίμα αποτελείται από το πλάσμα (άμορφο συστατικό), μέσα στο οποίο εναιωρούνται τα ερυθρά αιμοσφαίρια (Εικόνα 1.1.1), τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια (Πίνακας 1.1.1). Το αίμα περιέχει αέρια όπως το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα και το άζωτο και μεταφέρει επίσης σε μικρές ποσότητες μια μεγάλη ποικιλία διαλυμένων χημικών ουσιών, στις οποίες περιλαμβάνονται υδατάνθρακες (γλυκόζη), πρωτεΐνες (λευκώματα), ορμόνες, λίπη και αζωτούχες ενώσεις. Το αίμα αποτελείται κατά 22 % από στερεά και κατά 78 % από νερό.

Τα πραγματικά κύτταρα και τα διάφορα τμήματά τους (έμμορφο συστατικό) αποτελούν το 45% του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος. Η αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων προς λευκά αιμοσφαίρια είναι περίπου 500 προς 1. Σε ένα κυβικό χιλιοστό αίματος υγιούς ανθρώπου βρίσκονται 4 με 5 εκατομμύρια ερυθρά αιμοσφαίρια, 4.000 με 11.000 λευκά και 150 με 300 αιμοπετάλια. Το πιο σημαντικό από τα λευκώματα που μεταφέρει το αίμα είναι η

αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι μια είναι μεταλλοπρωτεΐνη με σίδηρο, που περιέχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια³. Η λειτουργία που επιτελεί στα περισσότερα θηλαστικά είναι αυτή της μεταφοράς οξυγόνου από τους πνεύμονες στο υπόλοιπο σώμα και διοξειδίου του άνθρακα από το σώμα στους πνεύμονες. Άλλα λευκώματα του αίματος τού προσδίδουν ιδιότητες όπως η πηκτικότητα. Οι διάφορες ιδιότητες των ομάδων αίματος που λαμβάνονται υπόψιν στις μεταγγίσεις επίσης εξαρτώνται από λευκώματα του αίματος.

Το *πλάσμα* είναι το μεγαλύτερο κύριο συστατικό του αίματος και αποτελεί το 55% του όγκου του. Είναι ένα υποκίτρινο υγρό μέσω του οποίου μεταφέρονται αιμοσφαίρια, πρωτεΐνες και άλλες ουσίες. Αποτελείται κατά 91,5% από νερό, κατά 7% από πρωτεΐνες, όπως η λευκωματίνη (αλβουμίνη), οι σφαιρίνες και το ινωδογόνο, και κατά 1,5% από άλλες ουσίες, όπως θρεπτικά συστατικά, ορμόνες, αναπνευστικά αέρια, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες και άχρηστες αζωτούχες ουσίες².

Τα *ερυθρά αιμοσφαίρια* ή *ερυθροκύτταρα* (RBC) αποτελούν το 38% με 48% του πλήρους αίματος. Είναι τα πιο πολυάριθμα κύτταρα σε κυκλοφορία και δίνουν στο αίμα το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα του μέσω της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν. Η λειτουργία τους αφορά τη διατήρηση των ιστών στη ζωή καθώς μεταφέρουν σε αυτούς οξυγόνο από τους πνεύμονες και απομακρύνουν το διοξείδιο του άνθρακα προς την αντίθετη κατεύθυνση. Έχουν το σχήμα αμφίκοιλων δίσκων διαμέτρου 8 μικρόμετρα και πάχους 2. Παράγονται από τον μυελό των οστών και δεν έχουν πυρήνα, ενώ ο μέσος όρος ζωής τους είναι 120 ημέρες, κατά τη διάρκεια του οποίου διανύει 1.500 χιλιόμετρα καθώς διασχίζει ολόκληρο το κυκλοφορικό σύστημα. Είναι πολύ ελαστικά κύτταρα και αυτή τους η ιδιότητα τους επιτρέπει να περνούν από τα τριχοειδή αγγεία. Η εκατοστιαία αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος ονομάζεται *αιματοκρίτης*⁴.

Η *αιμοσφαιρίνη* αποτελεί πρωτεϊνική (λευκωματούχο) ένωση του αίματος. Σχηματίζεται από δύο ζεύγη διαφορετικών πρωτεϊνικών αλυσίδων και τέσσερις προσθετικές ομάδες, οι οποίες ονομάζονται *αίμη*. Καθοριστικό ρόλο παίζει η παρουσία σιδήρου σε αυτές τις προσθετικές ομάδες, ο οποίος έχει υψηλότερη τάση σύνδεσης με το οξυγόνο και χαμηλότερη με το διοξείδιο του άνθρακα. Σύμφωνα με αυτό, γίνεται σύνδεση του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη στους πνεύμονες, όπου εμφανίζεται και μεγάλη συγκέντρωση οξυγόνου, οπότε και

δημιουργείται η *οξυαιμοσφαιρίνη*¹. Έτσι, είναι δυνατή η μεταφορά οξυγόνου στα τριχοειδή αγγεία, εκμεταλλευόμενη την ιδιότητα της οξυαιμοσφαιρίνης του να αποβάλλει εύκολα οξυγόνο. Το αίμα που έχει κορεστεί από οξυγόνο και έχει μεγάλη ποσότητα οξυαιμοσφαιρίνης λέγεται *αρτηριακό αίμα*. Αυτό καθώς φτάνει στα λεπτά τριχοειδή αγγεία διασπάται σε αιμοσφαιρίνη και οξυγόνο και έτσι γίνεται η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Αντίστροφα, η απόθεση του διοξειδίου του άνθρακα στις πνευμονικές κυψελίδες γίνεται μέσω της απόθεσης του διοξειδίου του άνθρακα που αποβάλλεται από αυτούς,^[2] στην αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη αυτή ονομάζεται *ανθρακοαιμοσφαιρίνη* και το αίμα που την περιέχει έχει πιο σκοτεινό χρώμα από το αρτηριακό και ονομάζεται φλεβικό. Η ανθρακοαιμοσφαιρίνη διασπάται στους πνεύμονες και αποβάλλεται το διοξείδιο του άνθρακα. Σύμφωνα με την περιγραφή αυτού του κύκλου φαίνεται ότι η λειτουργία της αιμοσφαιρίνης αφορά στη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και την απαγωγή του διοξειδίου του άνθρακα από αυτούς καθώς και ότι η αιμοσφαιρίνη υπάρχει μόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια και είναι αυτή ουσιαστικά που δίνει στο αίμα το χαρακτηριστικό του χρώμα, για τον άνθρωπο, τα σπονδυλωτά και κάποια ασπόνδυλα ζώα².

Η ποσότητά της στο αίμα μετριέται σε γραμμάρια (g) αιμοσφαιρίνης ανά 100 κυβικά εκατοστά (cc) αίματος. Ο ενήλικος έχει συνήθως μέσο όρο αιμοσφαιρίνης 14 g/100 cc. Ένας πρακτικός τρόπος για να υπολογίζεται ο αιματοκρίτης από την τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι μέσω πολλαπλασιασμού της τιμής αυτής επί 3. Το γινόμενο είναι συνήθως λίγο μικρότερο από την πραγματική τιμή του αιματοκρίτη. Η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα αποτελεί σημαντική διαγνωστική μέθοδο για την ιατρική καθώς μπορεί να δώσει ενδείξεις για ένα ευρύ φάσμα παθήσεων.

Τα *λευκά αιμοσφαίρια*, *λευκοκύτταρα* ή *κοκκιοκύτταρα* (WBC) είναι άχρωμα ή λευκού χρώματος κύτταρα με πυρήνα. Αποτελούν λιγότερο από το 1 τοις εκατό του πλήρους αίματος. Έχουν σχήμα σφαιρικό όταν είναι ακίνητα ενώ μπορούν να κινούνται με αμοιβαδικές κινήσεις. Μία σημαντική τους ικανότητα είναι το ότι μπορούν να διαπερνούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και να φτάνουν στο συνδετικό ιστό και στη λέμφο.

Η πρωταρχική λειτουργία τους είναι η άμυνα και η καταπολέμηση των λοιμώξεων μέσω της επίθεσης και της καταστροφής επιβλαβών ξένων ουσιών. Μπορούν να κατευθύνονται προς τις περιοχές του οργανισμού όπου αυτός έχει

προσβληθεί, όπως φλεγμονές, εγκαύματα, πληγές, και να κατατρώνε και να αποβάλλουν με φαγοκύτωση μικρότερα τους οργανικά μόρια¹. Επιπλέον, με ένζυμα που φέρουν μπορούν να καταλύουν τον ιστό, φαινόμενο που συναντάται στα αποστήματα με σκοπό την επαναδημιουργία υγιούς ιστού μετά την πλήρη καταπολέμηση της πάθησης που προκάλεσε την κατάλυση. Σχηματίζονται στους μυελοβλάστες του μυελού των οστών, στο σπλήνα και τους λεμφαδένες. Κατά κανόνα είναι, επίσης, υπεύθυνα για την ιστοσυμβατότητα κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων, καθώς, αν δεν υφίσταται ιστοσυμβατότητα, τα λευκά αιμοσφαίρια "επιτίθενται" στο μόσχευμα, θεωρώντας το "ξένο σώμα" και, σταδιακά, προκαλούν την καταστροφή του².

Τα *αιμοπετάλια* είναι κυτταρικά θραύσματα, μήκους 2 - 4 μm, τα οποία αποτελούν λιγότερο από το 1 τοις εκατό του πλήρους αίματος. Αριθμούν 250.000 - 400.000 ανά κυβικό χιλιοστό αίματος ^[4]. Παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πήξη του αίματος και την αιμόσταση, δηλαδή στην αναστολή της αιμορραγίας. Δημιουργούν το φαινόμενο της πήξης του αίματος, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η διαρροή αίματος από τις πληγές. Τα αιμοπετάλια παράγονται από το μυελό των οστών.

Πολλές φορές αναφέρονται ως *θρομβοκύτταρα*, χωρίς αυτή η ονομασία να είναι ορθή. Τα θρομβοκύτταρα είναι κύτταρα με πυρήνα που συναντώνται σε όλα τα σπονδυλωτά, πλην των θηλαστικών⁵.

Οι ομάδες αίματος έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με τα αντιγόνα που φέρουν στην επιφάνεια τους τα ερυθρά και η ταξινόμησή αυτή παίζει μεγάλο ρόλο στις σωστές μεταγγίσεις αίματος. Το γνωστότερο αντιγονικό σύστημα είναι το *σύστημα ομάδων αίματος ABO*, το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1900 από τον Αυστριακό Βιολόγο και Παθολόγο Καρλ Λαντστάινερ (Karl Landsteiner) και είναι το σημαντικότερο για τις μεταγγίσεις. Σύμφωνα με αυτό, το αίμα διακρίνεται σε τέσσερις ομάδες: A, B, AB και O. Αν δύο ασύμβατοι τύποι αίματος αναμειχθούν, μπορεί να γίνει συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη συνέχεια καταστροφή τους (αιμόλυση). Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχουν ουσίες, οι συγκολλητίνες και τα συγκολλητιγόνα¹ Τα συγκολλητινογόνα ανευρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι συγκολλητίνες αιωρούνται στο πλάσμα. Η συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων γίνεται όταν εμφανιστούν ομώνυμες συγκολλητίνες με την αντίστοιχη κατάταξη συγκολλητιγόνων (πχ συγκολλητίνη α με συγκολλητιγόνο Α).

Τα ποσοστά των ομάδων αίματος στον πληθυσμό της Ελλάδας είναι¹:

- O - 44,39%
- A - 37,93%
- B - 12,93%
- AB - 4,75%

Ένα άλλο βασικό σύστημα ταξινόμησης είναι το *σύστημα Ρέζους (Rh)*,^[3] σύμφωνα με το οποίο ο καθένας από τους τύπους αίματος ABO προσδιορίζεται είτε ως Rh-θετικός είτε ως Rh-αρνητικός, ανάλογα με το αν υπάρχει ή όχι στα ερυθρά αιμοσφαίρια ο λεγόμενος *παράγοντας Ρέζους*. Το Rh-θετικό αίμα είναι το πλέον κοινό καθώς χαρακτηρίζει το 85% όλων των ομάδων αίματος ABO.

1.2. Μετάγγιση αίματος και παραγώγων

Για πολλές δεκαετίες η απόφαση για μετάγγιση RBC βασιζονταν στον κανόνα «10/30». Η μετάγγιση χρησιμοποιούνταν για να διατηρηθεί η τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πάνω από 10 g/dL (100g/L) και ο αιματοκρίτης πάνω από 30 %. Ωστόσο, η ανησυχία για μετάδοση παθογόνων μέσω του αίματος και οι προσπάθειες για συγκράτηση του κόστους προκάλεσαν την εκ νέου εξέταση των πρακτικών μετάγγισης στη δεκαετία του 1980. Το 1988 η διάσκεψη του NIH (National Institutes of Health) για ανεύρεση συναίνεσης (Consensus Conference) για τις περιεγχειριστικές μεταγγίσεις RBC πρότεινε ότι κανένα κριτήριο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως ένδειξη για τη μετάγγιση RBC και ότι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψην πολλαπλοί παράγοντες που σχετίζονται με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την ανάγκη του σε παροχή οξυγόνου. Στα επόμενα 25 χρόνια, δημιουργήθηκε ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δεδομένων, με αποτέλεσμα την δημοσίευση πολλών κατευθυντήριων γραμμών για μετάγγιση RBC σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις. Ένα κοινό θέμα αυτών των κατευθυντήριων γραμμών είναι η ανάγκη να εξισορροπηθεί το όφελος από τη θεραπεία της αναιμίας και η αποφυγή της άσκοπης μετάγγισης, που συνοδεύεται με παρεπόμενες δαπάνες και πιθανές βλάβες. Αυτό απαιτεί σημαντική διαγνωστική ικανότητα και οξυδέρκεια από την πλευρά των γιατρών κατά την παραγγελία μεταγγίσεων. Ως τώρα τα εργαστηριακά και διαγνωστικά δεδομένα δεν επαρκούν ως στοιχεία επί

των οποίων θα μπορούσαν να βασιστούν οι αποφάσεις για μετάγγιση RBC. Δεδομένου ότι οι πρακτικές μετάγγισης αίματος αξιολογήθηκαν σε τυχαίοποιημένες μελέτες, μπορούν να τονιστούν όλο και περισσότερο τα δεδομένα μελετών των κλινικών δοκιμών, δεδομένου ότι τα στοιχεία αυτά παρέχουν την καλύτερη απόδειξη για να καθοδηγήσει κανείς τις αποφάσεις για μετάγγιση⁶.

Η λήψη απόφασης για μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του στηρίζεται στην προτεραιότητα της συγκεκριμένης ανάγκης του πάσχοντα. Άλλες ανάγκες έχει ο ασθενής που αιμορραγεί από εκείνες του αιμορροφιλικού, αλλιώς αντιμετωπίζεται ο πάσχων από μεσογειακή αναιμία, ο καρκινοπαθής, ο ασθενής με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο ανοσοκατασταλμένος, ο θρομβοπενικός, ο πάσχων από απλαστική αναιμία κ.ο.κ. Η «αιμοθεραπεία» είναι χρήσιμη και αποτελεσματική μόνον όταν εξειδικεύεται ή, ακόμη καλύτερα, όταν εξατομικεύεται. Έτσι, κάθε στοιχείο του αίματος έχει και τις ειδικές ενδείξεις χορήγησης του. Παράλληλα ας μην λησμονείται η μόνιμη, ποσοτική ανεπάρκεια αίματος, ιδίως στη χώρα μας, και το ότι από μία μονάδα ολικού αίματος, η οποία μεταγγιζόμενη σε ένα άτομο ίσως σπαταλάται που αυτό δεν χρειάζεται, ενώ μπορούν να ωφεληθούν περισσότερα άτομα που θα μεταγγισθούν από τα επί μέρους στοιχεία, στα οποία το ολικό αίμα διαχωρίζεται⁷.

Η απόφαση για μετάγγιση RBC σε έναν ασθενή λαμβάνεται μετά από εξέταση πολλών δεδομένων όπως η φύση της αναιμίας, το ενδεχόμενο της παροδικής ή μόνιμης βελτίωσης συμπτωμάτων της αναιμίας, η δυνατότητα χορήγησης σιδήρου, βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος ή ερυθροποιητίνης, καθώς και η αντιπαράθεση των κινδύνων σε σχέση με το όφελος της μετάγγισης, ει δυνατόν με τη συμμετοχή του ασθενούς ή του περιβάλλοντος του πριν δοθεί η συγκατάθεσή τους για την πράξη.

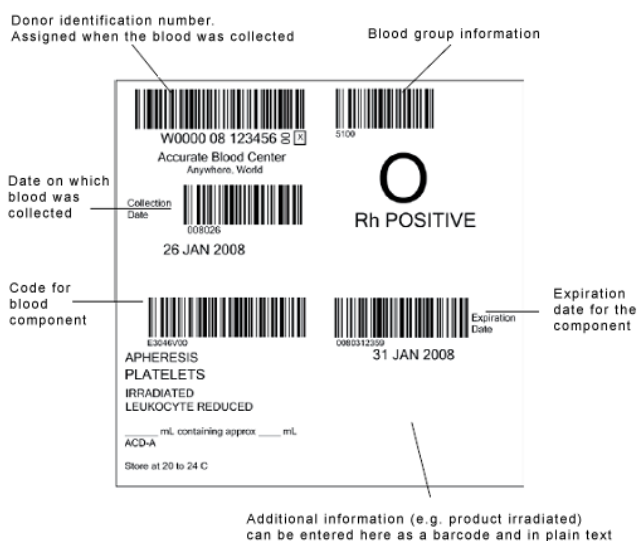
Έτσι, σε μερικές περιπτώσεις, μία μονάδα αίματος είναι αρκετή για την ανακούφιση, σε ηλικιωμένους ή καρδιοπαθείς, της δύσπνοιας, της ταχυκαρδίας, της στηθάγχης ή της ορθοστατικής υπότασης, επ' ουδενί λόγω όμως μπορεί η μετάγγιση να χρησιμοποιηθεί ως μέσο ταχύτερης επούλωσης ενός τραύματος ή βελτίωσης της γενικής διάθεσης του ασθενούς. Επίσης πρέπει αυτή να αποφεύγεται αν πρόκειται μόνον για αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου εφόσον η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς είναι ικανοποιητική⁸.

Ειδικότερα, στους ασθενείς με χρόνια νοσήματα δεν είναι ασυνήθης η κατάχρηση των μεταγγίσεων χωρίς ειδική ένδειξη, λόγω υπερεκτίμησης της ανάγκης για μετάγγιση και υποτίμησης των κινδύνων από αυτή. Σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα επίπεδα αιμοσφαιρίνης 5-7 g/dL γίνονται ενίοτε ανεκτά χωρίς δυσκολία, ενώ επίπεδα αιμοσφαιρίνης 7-10 g/dL θεωρούνται εν γένει ικανοποιητικά. Υπενθυμίζεται πως για άτομα με κακοήθεις νόσους τα συμπτώματα λόγω αναιμίας μόνον παροδικά μειώνονται, επανερχόμενα μετά τη μετάγγιση, εφόσον η νόσος παραμένει, ενώ εν τω μεταξύ ίσως έχουν προστεθεί και οι κίνδυνοι από τη μετάγγιση⁹.

Μία κατηγορία ασθενών με αναιμία λόγω χρόνιας νόσου που έχουν μελετηθεί συστηματικά, είναι οι πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης (EPO) σε αυτούς τους ασθενείς, ιδίως δε τους υφιστάμενους περιοδική εξωνεφρική κάθαρση, αποδεικνύεται επωφελής, ιδίως όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξηθούν από 7 σε 10 g/dL. Πέραν του επιπέδου αυτού δεν επιτυγχάνεται περαιτέρω βελτίωση της αναιμίας. Οι ενδείξεις χορήγησης ανθρώπινης ανασυνδρασμένης EPO (rHu EPO) διευρύνεται συνεχώς με κύρια εφαρμογή στους καρκινοπαθείς με αναιμία λόγω χαμηλής EPO. Αλλά και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μία ετερογενή ομάδα κλωνικών αιματολογικών διαταραχών με αναιμία «ανθεκτική», συνήθως μη οφειλόμενη σε ελαττωμένη EPO, η χορήγηση της ουσίας έχει επιφέρει κάποια ανταπόκριση της τάξης του 0-20%¹⁰.

1.2.1 Παράγωγα αίματος και γενικές ενδείξεις μεταγγίσεων

Η σήμανση των ασκών των παραγώγων αίματος ακολουθεί τις οδηγίες πιστοποίησης ISO που περιγράφονται και από την παρακάτω Εικόνα 1.2.1.1., ανεξάρτητα από την κατάσταση πιστοποίησης του εργαστηρίου αιμοδοσίας.



Εικόνα 1.2.1.1. Σήμανση ασκών παραγωγών αίματος. Αριθμός ταυτοποίησης του δότη αίματος, ομάδα αίματος και κατά περίπτωση φαινότυπος *Rhesus*, ημερομηνία συλλογής και λήξης, είδος παραγωγού και επιπλέον πληροφορίες (ακτινοβολημένα, πλυμένα, λευκαφαιρεμένα προϊόντα) και στοιχεία του ασθενή –λήπτη της μονάδας. http://www.tis-gdv.de/tis_e/ware/pharma/plasma/bplasma.htm

1. Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δύνανται να μεταγγισθούν με διάφορους τρόπους και στον πίνακα 1.2.1.1 καταγράφονται συνοπτικά τα βασικά παράγωγα αίματος και οι ενδείξεις χορήγησής τους⁹.

Πίνακας 1.2.1.1.

| Πίνακας 1.2.1.1 Χαρακτηριστικά ορισμένων συστατικών του αίματος | | | |
|--|------------------|--|---|
| Συστατικό | Όγκος, ml | Περιεχόμενο | Κλινική απόκριση |
| RBC | 180-200 | RBC με ποικίλους αριθμούς λευκοκυττάρων και μικρή ποσότητα πλάσματος | Αυξάνει την αιμοσφαιρίνη κατά 10 g/L και τον αιματοκρίτη κατά 3% |
| Αιμοπετάλια PLT τυχαίων δοτών | 50-70 | $5,5 \times 10^{10}$ /μονάδα RD | Αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων 5000-10000/μl |
| Αιμοπετάλια ενός δότη από αιμοπεταλιοαφαίρεση | 200-400 | $\geq 3 \times 10^{11}$ /προϊόν SDAP | CCI $\geq 10 \times 10^9$ /L εντός 1 ώρας και $\geq 7,5 \times 10^9$ /L εντός 24 ωρών μετά τη |

| | | | |
|-------------|---------|--|---|
| | | | μετάγγιση |
| FFP | 200-250 | Πρωτεΐνες πλάσματος - παράγοντες πήξης, πρωτεΐνες C και S, αντιθρομβίνη | Αυξάνει τους παράγοντες πήξης κατά 2% περίπου |
| Κρυσταλλικό | 10-15 | Πρωτεΐνες πλάσματος αδιάλυτες στο ψύχος, ινωδογόνο, παράγοντες VIII, vWF | Τοπική κόλλα ινώδους, επίσης 80 IU παράγοντα VIII |

Σημείωση: RBC: συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, RD: τυχαίος δότης, SDAF: αφαίρεση αιμοπεταλίων ενός δότη, CCI: διορθωμένος δείκτης αύξησης, FFP: νωπό κατεψυγμένο πλάσμα, vWF: παράγων von Willebrand

- α. Ολικό αίμα** είναι το μετά την αιμοληψία αμέσως λαμβανόμενο υγρό. Η απόλυτη ένδειξη χορήγησής του είναι η οξεία μεγάλη αιμορραγία κατά την οποία, πλην της απώλειας ερυθρών αιμοσφαιρίων και της διαταραχής της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου προς τους ιστούς, διαταράσσεται και ο ενδαγγειακός όγκος υγρού, ο οποίος απαιτεί ταχεία αντικατάσταση και η αναπλήρωση αυτή δεν πρέπει να υποτιμάται¹¹. Άλλες ενδείξεις είναι η αφαιμαξομετάγγιση νεογνών και σε περιστατικά παιδιατρικής καρδιοχειρουργικής.
- β. Τα συμπυκνωμένα ερυθρά** παρασκευάζονται από μία μονάδα ολικού αίματος μετά από φυγοκέντρηση και αφαίρεση του υπερκείμενου πλάσματος (Εικόνα 1.2.1.2). Αυτή η επεξεργασία, αν και μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε χρόνο μέχρι την ημερομηνία λήξης, καλόν είναι να γίνεται το ταχύτερο μετά την αιμοληψία. Το παρασκεύασμα έχει αιματοκρίτη που κυμαίνεται (55-75%) και χορηγείται μετά από δοκιμασία συμβατότητας, για την αντικατάσταση ερυθρών αιμοσφαιρίων επί αναιμίας (π.χ. λόγω αιμορραγίας) αλλά και σε χρόνιες αναιμίες ασθενών με κακοήθεις νόσους, ή με συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες, καθώς και σε καρδιοπαθείς, στους

οποίους αποφεύγεται η υπερφόρτωση της καρδιακής λειτουργίας. Σήμερα τα συμπυκνωμένα ερυθρά έχουν επικρατήσει του ολικού αίματος όταν πρόκειται για μετάγγιση με σκοπό την ενίσχυση της αιμοσφαιρίνης.



Εικόνα 1.2.1.2. Ασκός συμπυκνωμένων ερυθρών.
http://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Blood_product_transfusions

- γ. Τα πλυμένα RBC** παρασκευάζονται με έκπλυση με φυσιολογικό ορό και ακόλουθη φυγοκέντρηση . Με τον τρόπο αυτό απαλλάσσονται από το 97% των πρωτεϊνών του πλάσματος. Τα πλυμένα ερυθρά διατηρούνται μόνο για 24 ώρες λόγω του κινδύνου μικροβιακής μόλυνσης και χορηγούνται σε περιπτώσεις με ιστορικό ή πιθανότητα αντιδράσεων εκ μεταγγίσεως, σε αλλεργικά άτομα, σε άτομα με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και σε ενδομήτρια μετάγγιση.
- δ. Τα λευκαφαιρέμένα RBC** παρασκευάζονται με διήθηση μέσω ειδικών φίλτρων που συγκρατούν τα ανεπιθύμητα λευκά. Με τον τρόπο αυτό διατηρούνται μέχρι το πολύ 1×10^6 λευκά ανά μονάδα, καθώς και περίπου το 90% του αρχικού όγκου ερυθρών. Χορηγούνται σε περιπτώσεις που απαιτούν αποφυγή αλλοανοσοποίησης, όπως είναι ασθενείς πολυμεταγγιζόμενοι ενώ με τη χορήγησή τους ελαττώνεται ο κίνδυνος μόλυνσης του λήπτη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV virus).
- ε. Τα κατεψυγμένα ερυθρά** παρασκευάζονται με επίπονη και υψηλού κόστους διαδικασία που στηρίζεται στη βαθιά κατάψυξή τους $<-65^{\circ}\text{C}$ (-180°C - 85°C) σε περιβάλλον υγρού αζώτου και με γλυκερόλη ως κρυστοπροφυλακτικό. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η συντήρησή τους για έως 10 χρόνια, ενώ προ της χορηγήσεώς τους, η οποία πρέπει να γίνεται εντός 24ώρου, αποψύχονται βαθμιαία και απαλλάσσονται της

γλυκερόλης με έκπλυση, διατηρώντας περίπου το 80% του αρχικού αριθμού τους και ικανοποιητικό βαθμό βιωσιμότητας, σχεδόν στα προ της κατάψυξης επίπεδα.

Με την κατάψυξη επιτυγχάνεται η επί μακρόν διατήρηση αυτόλογων ερυθροκυττάρων για άτομα με δυσκολία στην ανεύρεση συμβατού αίματος, καθώς και ερυθρών που ανήκουν σε σπάνιες και δυσεύρετες ομάδες αίματος.

στ. Τα ακτινοβολημένα ερυθρά παρασκευάζονται όπως και τα συμπυκνωμένα με επιπρόσθετη ακτινοβολή τους με γ-ακτινοβολία, χορηγούνται δε σε άτομα με ανοσολογικές διαταραχές, όπως οι συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, νόσος Hodgkin, λεμφώματα, λευχαιμίες κ.ά., με σκοπό την εξουδετέρωση των T - λεμφοκυττάρων του αίματος των ικανών να προκαλέσουν αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστού που συνδέεται με τη μετάγγιση (Transfusion associated Graft versus Host Disease, Ta-GVHD).

ζ. Τα νεοκύτταρα, μια ειδική ομάδα ερυθροκυττάρων, νεαρής ηλικίας γι' αυτό και μακροβιότερα, θα μπορούσαν να χορηγούνται σε χρονίως μεταγγιζόμενους, αλλά απαιτούν ειδική και υψηλού κόστους επεξεργασία του αίματος.

Με τη μετάγγιση των αναφερθέντων παρασκευασμάτων ερυθροκυττάρων, το αναμενόμενο αποτέλεσμα ανά μονάδα και για άτομα σωματικού βάρους περίπου 70 kg είναι στις πλείστες περιπτώσεις η εν γένει αύξηση του αιματοκρίτη κατά 3% και της αιμοσφαιρίνης κατά 1 g/dL⁹.

2. Λευκά αιμοσφαίρια

Τα λευκά αιμοσφαίρια, ειδικότερα δε τα πολυμορφοπύρρηνα, μπορούν να μεταγγισθούν προληπτικά ή θεραπευτικά σε ουδετεροπενικά άτομα (αριθμός πολυμορφοπύρρηνων <500/κχμ.) λόγω απλαστικής αναιμίας ή χημειοθεραπείας για κακοήθεις νόσους, επί αποτυχίας ανταπόκρισης σε αυξητικούς παράγοντες, και μάλιστα σε σηπτικούς ασθενείς που δεν βελτιώθηκαν μετά αντιβίωση 24-48 ωρών. Παρασκευάζονται με τη βοήθεια συσκευών κυτταροαφαίρεσης, αποχωριζόμενα από το ολικό αίμα με φυγοκέντρηση (και επαναμετάγγιση στο δότη των υπολοίπων στοιχείων του αίματος) και συγκέντρωσή τους σε «μονάδες» 200-400 ml. Απαιτούν δοκιμασία συμβατότητας λόγω της αναπόφευκτης

πρόσμιξης με ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ με την HLA ιστοσυμβατότητα αποφεύγεται η αλλοανοσοποίηση του λήπτη σε λευκά και αιμοπετάλια. Η μετάγγιση τους διαρκεί 1-4 ώρες, γίνεται άπαξ της ημέρας επί συνήθως 4 ημέρες και μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. Ωστόσο αποτελεί πρακτική που ακολουθείται σε πολύ λίγες περιπτώσεις⁷.

3. Πλάσμα FFP

Η φράση φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αναφέρεται σε τμήμα του ρευστού υγρού προερχόμενου από μία μονάδα ανθρώπινου αίματος που έχει φυγοκεντρηθεί, διαχωριστεί και καταψυχθεί στους -18°C ή χαμηλότερα εντός οκτώ ωρών από τη συλλογή. Η φράση "FFP" χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει οποιαδήποτε μεταγγιζόμενο προϊόν πλάσματος (Εικόνα 1.2.1.3). Το άλλο συνήθως μεταγγιζόμενο προϊόν πλάσματος, PF24, έχει παρόμοιες ενδείξεις, όπως αυτές για FFP με την εξαίρεση των θερμοευαίσθητων πρωτεϊνών στο πλάσμα όπως ο παράγοντας V. Υπάρχουν πολύ λίγες συγκεκριμένες ενδείξεις για τη χρήση του πλάσματος FFP. Οι ενδείξεις αυτές γενικώς περιορίζονται στη θεραπεία των ελλείψεων των πρωτεϊνών πήξης για τις οποίες δεν είναι διαθέσιμα συγκεκριμένα συμπυκνώματα παραγόντων πήξης. Σε πολλές κλινικές πρακτικές, φρέσκο και κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει πρωτεΐνες με δύο σημαντικούς παράγοντες πήξης - τον V και τον VIII¹².



Εικόνα 1.2.1.3 Ασκοί πλάσματος FFP. Αριστερά έτοιμος για χορήγηση ασκός πλάσματος με χρώμα διαυγές και υποκίτρινο. Δεξιά ασκός πλάσματος σε θερμοκρασία -18°C
http://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Blood_product_transfusions/

4. Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια (ΑΜΠ) προέρχονται είτε από ένα τυχαίο δότη μιας μονάδας ολικού αίματος (Εικόνα 1.2.1.4), είτε από ένα επιλεγμένο δότη, ενίοτε HLA-συμβατό, μέσω συσκευών «αιμαφαίρεσης» (Πλασμαφαίρεσης-κυτταραφαίρεσης). Μία μονάδα αιμοπεταλίων από τυχαίο δότη όγκου περί τα 50 ml, περιέχει 6×10^{10} ΑΜΠ. Μία συλλογή, ΑΜΠ με συσκευή «αιμαφαίρεσης» περιέχει $3-6 \times 10^{11}$ ΑΜΠ και αντιστοιχούν περίπου με 4-8 μονάδες τυχαίου δότη. Αυτά διατηρούνται σε «θερμοκρασία δωματίου» ($=22^{\circ} \text{C}$), με συνεχή αργή ανακίνηση προς αποτροπή συγκόλλησής τους, ενώ η ψύξη επηρεάζει τη βιωσιμότητά τους¹².

Χορηγούνται ανά 4-8 μονάδες (1 μονάδα ανά 10 kg βάρους) σε ασθενείς με θρομβοπενία ή λειτουργικές διαταραχές των ΑΜΠ, με συνηθέστερα παραδείγματα την απλαστική αναιμία, την οξεία λευχαιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα κ.ά., ενώ και οι θρομβοπενίες λόγω κατανάλωσης ή παγίδευσης ΑΜΠ, όπως η ΔΕΠ, η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η σπληνομεγαλία, η μετάμαζική μετάγγιση θρομβοπενία κ.ά., ανήκουν στις σημαντικές ενδείξεις μετάγγισης ΑΜΠ⁷.

Να σημειωθεί πως τα τρία βασικά στάδια θρομβοπενίας ως προς το βαθμό κινδύνου αυτόματης αιμορραγίας είναι¹²:

α) Η μικρού κινδύνου, με ΑΜΠ: $20-50 \times 10^9/\text{L}$

β) Η μετρίου κινδύνου, με ΑΜΠ $10-20 \times 10^9/\text{L}$

γ) Η σοβαρού κινδύνου, με ΑΜΠ $<10 \times 10^9/\text{L}$. Εννοείται πως η ένδειξη για μετάγγιση ΑΜΠ εξατομικεύεται με κριτήρια όχι μόνο το βαθμό, αλλά και το αίτιο και τον οξύ ή χρόνιο χαρακτήρα της θρομβοπενίας και τη λοιπή γενική κατάσταση του ασθενούς.

Κατά την αντιμετώπιση της αυτοάνοσης (ιδιοπαθούς) θρομβοπενικής πορφύρας, λόγω της παρουσίας στον ασθενή αντισωμάτων κατά των ΑΜΠ, καθώς και σε άλλες περιπτώσεις ευαισθητοποίησης του λήπτη σε μετάγγιση ΑΜΠ, τα χορηγούμενα ΑΜΠ δεν είναι αποτελεσματικά αντιθέτως δε, δυνατόν να επιβαρύνουν την έκβαση του φαινομένου.

Συνήθως 6 μονάδες ΑΜΠ διορθώνουν τη θρομβοπενία κατά $30 \times 10^9/\text{L}$, είναι όμως λιγότερο αποτελεσματικές επί συνυπάρξεως πυρετού-λοιμώξεως.

Να σημειωθεί πως ο βίος των μεταγγιζόμενων ΑΜΠ δεν ξεπερνάει τις 10 ημέρες υπο συγκεκριμένες συνθήκες.

Η μετάγγιση των ΑΜΠ πρέπει να γίνει με ταχύ ρυθμό (έως 30 min) και κατά προτίμηση μέσω μικρού μήκους συσκευής μετάγγισης, χωρίς ηθμό, για τον περιορισμό της παγίδευσης των ΑΜΠ στις ξένες αυτές επιφάνειες.

Η συμβατότητα των ΑΜΠ ως προς το σύστημα ΑΒΟ είναι απαραίτητη, ενώ η ΗΛΑ-συμβατότητα απαιτείται σε περιπτώσεις ευαισθητοποίησης από προηγούμενες μεταγγίσεις ΑΜΠ.

Κατά τη μετάγγιση ΑΜΠ συνιστάται αποφυγή χορήγησης φαρμάκων που επηρεάζουν τον αριθμό ή τη λειτουργικότητα των ΑΜΠ (ασπιρίνη, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη κ.ά.).

Η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης των ΑΜΠ ελέγχεται με τον CCI (διορθωμένος αριθμός αύξησης) των ΑΜΠ σε χρόνο 1-24 ωρών μετά τη χορήγηση. Αν αυτός δεν είναι ο αναμενόμενος, αναζητείται η αιτία της ανθεκτικότητας ενώ στις αντιδράσεις από τη μετάγγισή τους περιλαμβάνονται οι κοινές, ως και επί άλλων παραγώγων αίματος (εμπύρετες, αλλεργικές, GVHD) σε ποσοστό 5-30%, και σε αντιδράσεις λόγω αλλοανοσοποίησης, με παρουσία αντισωμάτων και συνέπεια την ανθεκτικότητα (refractoriness) του ατόμου στις μεταγγίσεις ΑΜΠ, εκτός και αν αυτά είναι ΗΛΑ και ΗΡΑ συμβατά⁹.



Εικόνα 1.2.1.4 Ασκός ακτινοβολημένων αιμοπεταλίων τυχαίου δότη.
http://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Blood_product_transfusions/

1.2.2 Αυτόλογη μετάγγιση

Ως ειδική μορφή μετάγγισης θεωρείται η «**αυτόλογη**» μετάγγιση.

Πρόκειται για τη συλλογή αίματος από τον ασθενή και η χρησιμοποίησή του από τον ίδιο, με σκοπό την αντιμετώπιση προγραμματισμένων αναγκών του (π.χ. επί χειρουργικής επεμβάσεώς του) σε αίμα ή παράγωγα.

Πρωτοεφαρμόστηκε στη δεκαετία του 1970 και μάλιστα σε μεγάλο αριθμό ασθενών που υπέστησαν καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με σκοπό τον περιορισμό της μετάδοσης της ηπατίτιδας από μετάγγιση, ενώ και ο παράλληλος περιορισμός μετάδοσης του HIV διέυρυνε την εφαρμογή της, ιδίως στις ΗΠΑ. Διακρίνεται σε τέσσερις τύπους¹²:

1. Προεγχειρητική συλλογή («προκατάθεση» αίματος), κατά την οποία λίγες ημέρες έως και εβδομάδες προ της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, αφαιρούνται από τον ασθενή μονάδες αίματος και φυλάσσονται στην τράπεζα αίματος για έως και 5 εβδομάδες, για να μεταγγισθούν σε αυτόν όταν παραστεί ανάγκη (αιμορραγία κατά την εγχείρηση).

Να σημειωθεί πως στο παρελθόν σε «αθωότερες» εποχές του αθλητισμού, μερικοί αθλητές κατέφευγαν σε αυτόν τον τρόπο ενίσχυσης της αποδόσεώς τους, κάτι που ήδη τότε εθεωρείτο ανορθόδοξο, σήμερα δε καταδικάζεται και αυτός μαζί με τους άλλους τρόπους doping (πρόσληψη ενισχυτικών ουσιών).

Μειονεκτήματα του τύπου αυτού της αυτόλογης μετάγγισης είναι η αύξηση του ποσοστού της περιεγχειρητικής αναιμίας, η μη εξάλειψη των συνήθων κινδύνων της μεταγγίσεως (όπως και στην ομόλογη) από τους εργαστηριακούς χειρισμούς των μονάδων αίματος και η απόρριψη του αίματος στην περίπτωση που ο αυτόλογος δότης-λήπτης τελικά δεν το χρειάστηκε.

2. Προεγχειρητική αιμοαραίωση, κατά την οποία επιδιώκεται η ελάττωση των ερυθρών και της αιμοσφαιρίνης του αίματος του πάσχοντος (με συνέπεια ελάττωση της γλοιότητας του αίματος και βελτίωση της κυκλοφορίας) και η μείωση της απώλειας των ερυθροκυττάρων κατά την ενδεχόμενη διεγχειρητική αιμορραγία.

Μια προτεινόμενη διαδικασία σε εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς, ή όπου αναμένεται κατά την εγχείρηση απώλεια άνω του 1 λίτρου αίματος, είναι η εξής:

Πριν από την έναρξη της εγχειρήσεως, και μάλιστα πριν την εισαγωγή σε αναισθησία, αφαιρούνται 2-4 μονάδες αίματος με ταυτόχρονη χορήγηση ανάλογης ποσότητας κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων (π.χ. λευκωματίνης ή δεξτράνης). Η επέμβαση μπορεί να ξεκινήσει αν ο αιματοκρίτης κυμαίνεται στο 25-30% και το αίμα να επαναχορηγηθεί όταν θα έχει επιτευχθεί αιμοστατικός έλεγχος. Το αίμα, αν δεν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή πλάσματος ή ΑΜΠ για μελλοντική χορήγηση στον ασθενή, διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου για χρόνο όχι άνω των 4 ωρών, άλλως φυλάσσεται στο ψυγείο για μεταγενέστερη χορήγηση, πάντως όχι άνω των 24 ωρών μετά τη συλλογή του. Η περιγραφείσα τακτική έχει ως αντενδείξεις τη βαριά στεφανιαία νόσο με μηχανικές επιπλοκές (καρδιογενής καταπληξία κ.λπ.), βαριά προϋπάρχουσα αναιμία, προεμφραγματική στηθάγχη κ.ά.

3. Διεγχειρητική συλλογή (*intraoperative salvage*). Κατ' αυτήν το αίμα συλλέγεται από το χειρουργικό πεδίο κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, φυγοκεντρείται και εκπλύνεται, επαναχορηγούμενο στον ασθενή μέσω φίλτρου προ του τέλους της επέμβασης ή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Η διαδικασία στηρίζεται στη χρήση ειδικών συσκευών, συνήθως δύο τύπων. Με την απλή συσκευή το συλλεγόμενο αίμα αναμιγνύεται με αντιπηκτικό και επιστρέφεται στον ασθενή μέσω φίλτρου. Με την πλέον αυτόματη συσκευή ημισυνεχούς ροής, που απαιτεί πεπειραμένο χειριστή, το αίμα αναμιγνύεται με αντιπηκτικό, εκπλύνεται φυγοκεντρούμενο και χορηγείται στον ασθενή ως συμπυκνωμένο παρασκεύασμα.

Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων με αναμενόμενη απώλεια αίματος, άνω του ενός λίτρου, ή και μαζική αιμορραγία, καθώς και σε περιπτώσεις αδυναμίας εξεύρεσης συμβατού αίματος.

Τα πλεονεκτήματα της διεγχειρητικής συλλογής είναι η ευκολία εφαρμογής της σε επείγουσες περιπτώσεις, η μη εξάρτησή της από χρονικούς περιορισμούς -τους οποίους όμως έχει η μέθοδος της προκατάθεσης αίματος- η νεαρά ηλικία του αίματος και τα υψηλά επίπεδα του 2,3-DPG, και η καθαρότητά του λόγω εκπλύσεως.

Μειονεκτήματά της είναι ο μηχανικός τραυματισμός των ερυθρών με επακόλουθα τη μείωση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Το διεγχειρητικά συλλεγόμενο αίμα, αν δεν μεταγγισθεί αμέσως, δύναται να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες το πολύ και σε 2-6°C για 24 ώρες μέσα στις οποίες πρέπει να έχει μεταγγισθεί, είναι δε προφανές πως δεν χορηγείται σε άλλον ασθενή.

4. Μετεγχειρητική συλλογή, κατά την οποία επαναχορηγείται στον ασθενή το αίμα που συλλέγεται από τις χειρουργικές παροχетеύσεις του (π.χ. από τη θωρακική κοιλότητα μετά από καρδιοπνευμονική επέμβαση) μετά από επεξεργασία¹³.

1.2.3. Συνδυασμένη χρήση πλάσματος και υποκατάστατων

α) Πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP)

Παρασκευάζεται από μία μονάδα ολικού αίματος και, φυλασσόμενο σε κατάψυξη (-20 έως -50°C) για συνήθως ένα έτος, διατηρεί ικανοποιητικά επίπεδα πολλών παραγόντων πήξεως. Τα 200 ml FFP περιέχουν 200 u παράγοντα VIII, 200 u παράγοντα IX και 400 mg ινωδογόνου. Χορηγείται το πολύ εντός 6 ωρών μετά την απόψυξή του. Παλιά χρησίμευε για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και ως πηγή λευκωμάτων. Σήμερα χορηγείται κυρίως για την αντιμετώπιση διαταραχών της αιμόστασης, και όχι για αποκατάσταση όγκου, σε ποσότητες 12-15 ml/kg βάρους. Για τη χορήγησή του απαιτείται συμφωνία ομάδων ABO όχι όμως και δοκιμασία συμβατότητας. Κλασικές ενδείξεις είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η βαριά ηπατική νόσος με αιμορραγική τάση (επίπεδα παραγόντων πήξεως περί το 50%), διαταραχές αιμόστασης από μαζική μετάγγιση, υπερβολική δόση κουμαρινικών, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Στον πίνακα 3 καταγράφονται συνοπτικά τα παράγωγα και προϊόντα του πλάσματος⁶.

Ενδείξεις για τη χρήση του FFP περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Ανεπάρκειες παραγόντων πήξης. Η χορήγηση FFP είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία ανεπάρκειας των παραγόντων II, V, VII, IX, X, XI. Οι απαιτήσεις για FFP ποικίλλουν ανάλογα με το συγκεκριμένο παράγοντα που αντικαθίσταται. Για παράδειγμα,

αιμοστατικά επίπεδα του παράγοντα IX σε ένα ασθενή με σοβαρή ανεπάρκεια είναι δύσκολο να επιτευχθούν με χορήγηση FFP, ενώ οι ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια παράγοντα X απαιτούν επίπεδα του παράγοντα περίπου 10 % για να επιτευχθεί αιμόσταση και αντιμετωπίζονται εύκολα με FFP.

2. Αντιστροφή των επιπτώσεων λήψης βαρφαρίνης. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη εμφανίζουν έλλειψη στους εξαρτούμενους από λειτουργική βιταμίνη K παράγοντες πήξης II, VII, IX και X, καθώς και στις πρωτεΐνες C και S. Αυτές οι λειτουργικές ανεπάρκειες μπορεί να αντιστραφούν με την χορήγηση της βιταμίνης K. Ωστόσο, για ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, οι οποίοι είναι σε ενεργό αιμορραγία ή που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση πλάσματος FFP ενός δότη μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη άμεσης αιμόστασης όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο προθρομβονικό σύμπλεγμα.

β) Κρυοκαθίζημα

Είναι το αδιάλυτο ίζημα που προκύπτει κατά τη βραδεία απόψυξη του FFP μετά την αφαίρεση του υπερκειμένου πλάσματος. Μία μονάδα κρυοκαθιζήματος έχει όγκο 15-20 ml και περιέχει 80-100 u παράγοντα VIII, 100-250 mg ινωδογόνου, παράγοντα von Willebrand και ινωδονεκτίνη. Φυλάσσεται σε -30°C για μέχρι ένα έτος, ενώ μετά την απόψυξή του πρέπει να χορηγηθεί εντός το πολύ 6 ωρών. Η χορήγηση διαρκεί έως 30 min και προϋποθέτει συμφωνία ομάδων ABO, όχι όμως και δοκιμασία συμβατότητας. Οι ενδείξεις χορηγήσεώς του περιλαμβάνουν τις αιμοστατικές διαταραχές, ιδίως συγγενούς φύσεως, όπως η αιμορροφιλία (A), όπου επιδιώκεται η διατήρηση των επιπέδων παράγοντα VIII στο 30% και άνω, η νόσος von Willebrand, αλλά και διαταραχές ινωδογόνου καθώς και τη ΔΕΠ⁹.

Κολλοειδή υποκατάστατα πλάσματος

Πρόκειται για προϊόντα που βοηθούν στην αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και στην αντικατάσταση των κολλοειδών στοιχείων του αίματος, στηριζόμενα στο υψηλό MB τους (άνω των 35 Kda). Οφείλουν να είναι σταθερά

κατά τη φύλαξή τους για μακρά χρονικά διαστήματα, απαλλαγμένα από τοξικές, πυρετογόνες και ανοσολογικά ενεργείς ουσίες, και να μην μεταφέρουν αίτια μεταδοτικών νόσων (π.χ. ιούς). Επίσης πρέπει να μην προκαλούν αιμόλυση, συγκόλληση, ενεργοποίηση της πήξης, να μην επηρεάζουν τη δοκιμασία συμβατότητας και να μεταβολίζονται χωρίς δυσάρεστες συνέπειες στους ασθενείς. Σε αυτά ανήκουν⁶:

α) *Παρασκευάσματα λευκωματίνης 5% ή 20-25% (με περιεκτικότητα 96% σε λευκωματίνη), με χρόνο διατήρησης 5 έτη σε συνθήκες ψύξης και 1 έτος σε θερμοκρασία δωματίου. Ο ρυθμός έγχυσης είναι 1-10 ml/min για το αραιό, και 0,2-0,4 ml/min για το πυκνό παρασκεύασμα.*

β) *Παρασκεύασμα πρωτεϊνικού κλάσματος πλάσματος 5%, που περιέχει 83% λευκωματίνες και 17% σφαιρίνες.*

Και τα δύο αναφερθέντα πρωτεϊνούχα παρασκευάσματα χορηγούνται σε εγκαυματίες, νεφρωσικούς ασθενείς υπό θεραπευτική πλασμαφαίρεση κ.ά.

γ) *Άλλα κολλοειδή παρασκευάσματα, όπως το Ha- emaecel (διάλυμα 3,5% ζελατίνης), η δεξτράνη 70 (Macrodex), η δεξτράνη 40 (Rheo-macrodex) και το Hydroxyethyl starch 6%, χορηγούνται με σκοπό την ταχεία αποκατάσταση του διαταραγμένου ενδαγγειακού όγκου. Η χρήση τους έχει συνήθως επείγοντα χαρακτήρα με κλασικές ενδείξεις την υπο-ογκαιμική καταπληξία σε τραυματισμούς, εγκεφαλικά επεισόδια, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά η παρατεταμένη τους χρήση αποφεύγεται λόγω αιμορρολογικών και αιμοστατικών διαταραχών που αυτά προκαλούν, ενώ και η παρατεταμένη απέκκρισή τους από τους νεφρούς δυνατόν να διαταράξει τη νεφρική λειτουργία.*

Να σημειωθεί πως και τα κρυσταλλικά ισότονα διαλύματα γλυκόζης (5%) ή ηλεκτρολυτών και ο «φυσιολογικός ορός» (διάλυμα 9‰ NaCl) και τα υπέρτονα διαλύματα (3-7,5% NaCl) δυνατόν να χρησιμεύσουν ως βραχείας δράσης υποκατάστατα πλάσματος, αλλά η παρουσία γλυκόζης ή NaCl είναι σε μερικές περιπτώσεις ανεπιθύμητη.

Υποκατάστατα αίματος

Τέλος, μια σύντομη μνεία των υποκαταστάτων του αίματος δεν πρέπει να παραλειφθεί. Ο σκοπός της χρήσης του είναι η ενίσχυση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς, όπως φαίνεται και από το χρησιμοποιούμενο διεθνώς όρο "oxygen therapeutics" και τούτο διότι η χορήγησή τους δεν περιλαμβάνει και όλα τα άλλα ευεργετικά στοιχεία τα παρεχόμενα από το με συμβατικό τρόπο συλλεγόμενο και χορηγούμενο αίμα, αλλά περιορίζεται (λόγω και του βραχύβιου της φύσης τους) στην επείγουσα παροχή οξυγόνου σε οξείες περιπτώσεις ανάγκης του, μέχρις ότου βρεθεί μονιμότερη λύση για το μεταγγιζόμενο άτομο.

Τα προϊόντα αυτά αναπτύχθηκαν και δοκιμάσθηκαν κατά τα τελευταία έτη με τη συνεργασία του Καναδικού και του Αμερικανικού Στρατού και φαρμακευτικών εταιρειών και ανήκουν σε δύο βασικές κατηγορίες: τους φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη (HbOC) και τα perfluocarbons (PFC).

Τα πρώτα είναι διαλύματα αιμοσφαιρίνης, ανθρώπινης κυρίως προέλευσης ή ανασυνδυασμένης και τα δεύτερα είναι πυκνά εναιωρήματα υδατικής βάσης σωματιδίων διαμέτρου $\sim 0,2 \mu\text{m}^{\circ}$. Γενικά πάντως η χρήση του είναι πολύ περιορισμένη και τείνει να εγκαταληφθεί λόγω παρενεργειών.

1.3. Ενδείξεις μεταγγίσεων παραγώγων αίματος

Ενδείξεις ερυθρών αιμοσφαιρίων

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ενδείκνυνται για την προαγωγή της μεταφοράς του οξυγόνου σε ασθενείς που έχουν ενεργό αιμορραγία, για τη συμπτωματική αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αντιμετώπιση ή όταν ο χρόνος δεν επιτρέπει εναλλακτική θεραπεία. Η μετάγγιση ερυθρών μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της αιμορραγικής διάθεσης σε έναν ασθενή με σοβαρή αναιμία και δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ουραιμία) ή σοβαρή θρομβοπενία. Τα κατώτατα όρια τιμών Hb για μετάγγιση RBC σε ενήλικες σύμφωνα με το συνοδό νόσημα ή τη γενικότερη κλινική κατάσταση φαίνονται στον Πίνακα 1.3.1¹⁴.

Η απόφαση για μετάγγιση Hb πρέπει να ληφθεί μόνο μετά από προσεκτική εξέταση μερικών παραγόντων. Η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενή και η παρουσία συνυπάρχουσας καρδιακής, πνευμονικής ή αγγειακής

δυσλειτουργίας θα επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να ανεχθεί οξεία απώλεια αίματος ή χρόνια αναιμία. Η σοβαρότητα και η χρονιότητα της αναιμίας είναι επίσης σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της φυσιολογικής αντίδρασης σε αυτήν. Τέλος, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η αιτιολογία της αναιμίας, αφού η εναλλακτική θεραπεία (π.χ. θειικός σίδηρος, βιταμίνη B₁₂, φυλλικό οξύ ή ερυθροποιητίνη), μπορεί να περιορίσει την ανάγκη για μεταγγίσεις¹⁵.

Πίνακας 1.3.1. Κατώτατα όρια για μετάγγιση RBC σε ενήλικες.

| Κατώτατα όρια για μετάγγιση RBC σε ενήλικες | |
|---|--|
| Κατάσταση | Κατώτατο όριο Hgb για μετάγγιση |
| Συμπτωματικοί ασθενείς (π.χ., μυοκαρδιακή ισχαιμία, ταχυκαρδία) | 10 g/dL*[1,2] |
| Ενδοноσοκομειακοί ασθενείς | |
| Προϋπάρχουσα ασθένεια στεφανιαίας αρτηρίας | 8 g/dL*[2] |
| Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο | 8 to 10 g/dL•[2,3] |
| Καρδιακή ανεπάρκεια | 7 to 8 g/dL• |
| Μονάδα εντατικής θεραπείας (αιμοδυναμικά σταθερός) | 7 g/dL*[4,5] |
| Γαστρεντερική αιμορραγία (αιμοδυναμικά σταθερός) | 7 g/dL*[6] |
| Μη καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς | 8 g/dL*[1] |
| Καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς | 7 to 8 g/dL*[7] |
| Περιπατητικοί ασθενείς εξωτερικών ιατρείων | |
| Ογκολογικοί ασθενείς υπο θεραπεία | 7 to 8 g/dL• |

Μη αποδεκτές ενδείξεις

Οι μεταγγίσεις ερυθρών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία με σκοπό την αύξηση του αισθήματος ευεξίας ενός ασθενή, την προαγωγή της επούλωσης πληγών ή την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου όταν η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου είναι επαρκής¹⁶.

Ενδείξεις αιμοπεταλίων

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων ενδείκνυνται για τη θεραπεία της αιμορραγίας που συνδέεται με θρομβοπενία ή αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία. Ενδείκνυνται, επίσης, για την αντιμετώπιση μαζικής αιμορραγίας όταν αναπτύσσεται σοβαρή θρομβοπενία. Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη μπορεί να χρειαστούν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων εάν συμβεί μαζική αιμορραγία,

εξαιτίας της θρομβοπενίας και της ελαττωμένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων που επάγεται από τη συγκεκριμένη εγχειρητική διαδικασία. Άλλες επεμβάσεις σε θρομβοπενικούς ασθενείς απαιτούν γενικά προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής αριθμός αιμοπεταλίων διεγχειρητικά, για τουλάχιστον 3 ημέρες (>50.000/μL για μείζονες επεμβάσεις, >30.000/μL για ελάσσονες επεμβάσεις). Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων έχει επίσης ένδειξη για ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία (<5000-10.000/μL αιμοπετάλια), που υφίστανται έντονη χημειοθεραπεία για οξεία λευχαιμία. Ο ουδός μετάγγισης μπορεί να είναι υψηλότερος παρουσία πυρετού, λοίμωξης ή φαρμάκων που προκαλούν αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία¹⁵.

Οι παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας οφειλόμενης σε θρομβοπενία, περιλαμβάνουν την αιτία και τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας, την παρουσία αγγειακών διαταραχών, τη λειτουργική κατάσταση των αιμοπεταλίων του ασθενή και την παρουσία άλλων αιμοστατικών ελλειμμάτων. Η σοβαρή αναιμία μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αιμορραγία σε ασθενείς με θρομβοπενία ή αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία. Εξαιτίας της αυξημένης λειτουργικής ικανότητας των νεότερων αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ελαττωμένη επιβίωση των αιμοπεταλίων τους, η ελαττωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας από τη θρομβοπενία που οφείλεται σε καταστροφή, κατανάλωση ή υπερσπληνισμό, για δεδομένο αριθμό αιμοπεταλίων. Εάν η αιμορραγία είναι δυσανάλογα μεγάλη σε σχέση με τον δεδομένο αριθμό των αιμοπεταλίων, θα πρέπει να αναζητηθούν άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αιμορραγία.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς με διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων ομοίως εξαρτάται από την αιτία και το βαθμό της διαταραχής και από την παρουσία αγγειακών ελαττωμάτων, άλλων αιμοστατικών ανωμαλιών ή σοβαρής αναιμίας. Ο χρόνος ροής είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία ελέγχου της αιμοπεταλιακής λειτουργίας και παρά το ότι είναι χρήσιμος για τη διάγνωση κάποιων διαταραχών (π.χ. νόσος von Willebrand, κληρονομικές δυσλειτουργίες των αιμοπεταλίων), ο παρατεταμένος χρόνος ροής, απουσία ιστορικού αιμορραγίας, δεν είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης επικείμενης αιμορραγίας. Ο παρατεταμένος χρόνος ροής, όμως, απουσία θρομβοπενίας ή σοβαρής αναιμίας, σε έναν ασθενή που αιμορραγεί, μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας¹⁶.

Η αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων με αιμοπετάλια μπορεί να εκτιμηθεί με την παρατήρηση σταθερά αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων σε έναν ασθενή που έχει σταματήσει να αιμορραγεί. Οι ασθενείς με θρομβοπενία οφειλόμενη σε ελαττωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν μια σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση. Οι ασθενείς με αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων και εκείνοι με υπερσπληνισμό, συνήθως δεν παρουσιάζουν σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση και η όποια αύξηση συμβαίνει είναι συνήθως παροδική. Παρομοίως και οι ασθενείς με μαζική κατανάλωση των αιμοπεταλίων, οφειλόμενη σε αιμορραγία, θα παρουσιάσουν μικρότερη αύξηση του αριθμού αυτών μετά τη μετάγγιση. Η αιμορραγία που οφείλεται σε αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία μπορεί να ελεγχθεί με μεταγγίσεις μόνο εάν το «ελάττωμα» έχει σχέση με τα ίδια τα αιμοπετάλια (π.χ. λήψη ασπιρίνης, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, κληρονομικές δυσλειτουργίες), παρά όταν είναι άσχετο με αυτά (π.χ. νόσος von Willebrand, ουραιμία)¹⁵.

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι ελάχιστα χρήσιμες για τη θεραπεία θρομβοπενίας οφειλόμενης σε μειωμένη επιβίωση των αιμοπεταλίων και δεν θα πρέπει να δίνονται εκτός εάν υπάρχει απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Είναι επίσης αναποτελεσματικές στη θεραπεία αιμορραγιών που οφείλονται σε δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων προκαλούμενη από εξωγενείς παράγοντες, όπως η νόσος του von Willebrand ή η ουραιμία. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων μπορεί να είναι επιβλαβείς σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα-ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (TTP-UHS), παρά την παρουσία θρομβοπενίας, πιθανώς λόγω της επιταχυνόμενης θρόμβωσης σε ζωτικά όργανα. Εξαιτίας της μειωμένης επιβίωσης των αιμοπεταλίων που παρατηρείται σ' αυτή τη διαταραχή, οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι συνήθως μη αποτελεσματικές για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Η διάγνωση των TTP-UHS θα πρέπει να τίθεται ως υποψία σε έναν ασθενή με σοβαρή θρομβοπενία και αιμόλυση με σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα (μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία), με ή χωρίς συνοδό δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή πυρετό. Οι ασθενείς με θρομβοπενία οφειλόμενη στην ηπαρίνη μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών εάν τους χορηγηθούν αιμοπετάλια. Σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται αιμοπετάλια μόνο όταν ο κίνδυνος θανάτου

από αιμορραγία υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο κλινικής επιδείνωσης από την μετάγγιση¹⁶.

Απαιτήσεις σε αιμοπετάλια

Η ποσότητα των αιμοπεταλίων που θα μεταγγιστεί εξαρτάται από την πρόελευση των αιμοπεταλίων, την αιτία και το βαθμό της θρομβοπενίας και την παρατηρούμενη ανταπόκριση στις μεταγγίσεις. Η συνήθης αρχική ποσότητα που μεταγγίζεται είναι έξι με οκτώ μονάδες αιμοπεταλίων από τυχαίο δότη ή το προϊόν αφαίρεσης από έναν δότη. Οι σάκοι των αιμοπεταλίων τυχαίων δотών πρέπει να περιέχουν κατ' ελάχιστο $5,5 \times 10^9$ αιμοπετάλια ανά μονάδα.

Η ανταπόκριση στη μετάγγιση θα πρέπει να ελέγχεται με μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μία ώρα μετά τη μετάγγιση και καθημερινώς κατόπιν, και με την παρατήρηση της αποτελεσματικότητας στον έλεγχο της αιμορραγίας. Ο αριθμός αιμοπεταλίων μετά από μία ώρα θα πρέπει να έχει αυξηθεί περίπου κατά 5000-10.000 ανά μονάδα αιμοπεταλίων από τυχαίο δότη ή κατά 30.000-50.000 ανά μονάδα από ένα δότη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μία ώρα μετά τη μετάγγιση και η μετέπειτα επιβίωσή τους θα μειωθούν σε ασθενείς με αυξημένη καταστροφή ή υπερσπληνισμό. Αυτές οι μετρήσεις θα βοηθήσουν στο να καθοριστεί το μέγεθος της ωφέλειας που αναμένεται από επόμενες μεταγγίσεις. Εάν μόνο ελάχιστη ανταπόκριση παρατηρείται ή η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι βραχυπρόθεσμη, θα πρέπει να αποφεύγονται επόμενες, προφυλακτικές μεταγγίσεις. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία οφειλόμενη σε καταστροφή ή υπερσπληνισμό, οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρή αιμορραγία, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να είναι δικαιολογημένη. Σε κάθε ασθενή, εάν η αιμορραγία δεν βελτιώνεται παρά τη χορήγηση αιμοπεταλίων, θα πρέπει να αναζητηθούν άλλες αιτίες αιμορραγίας και θα πρέπει να επανεκτιμηθεί η χρησιμότητα επόμενων μεταγγίσεων σε τέτοιους ασθενείς.

Η υποκείμενη αιτία της θρομβοπενίας ή της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας πρέπει να εξακριβώνεται ούτως ώστε να δίνεται, εάν υπάρχει, ειδική θεραπεία, που μπορεί να αναστρέψει τη νοσογόνο διαδικασία¹⁷.

Ενδείξεις φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP)

Η κύρια ένδειξη του φρέσκου, κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) είναι η διόρθωση της έλλειψης παραγόντων πήξεως σε ασθενείς που έχουν ενεργό αιμορραγία ή απαιτούν χειρισμούς με αιματηρές τεχνικές. Μεμονωμένη, συγγενής έλλειψη κάποιου παράγοντα (π.χ. παράγοντα II, V, VII, X, XI ή XIII), μπορεί να αντιμετωπιστεί με FFP εάν δεν είναι διαθέσιμο το συμπύκνωμα του συγκεκριμένου παράγοντα. Επίκτητη έλλειψη πολλαπλών παραγόντων πήξεως εμφανίζεται ως επιπλοκή σε σοβαρές νόσους του ήπατος και στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και εάν συνδέεται με σοβαρή αιμορραγία πρέπει να αντιμετωπιστεί με FFP. Η υπερβολική όμως, αύξηση του ενδαγγειακού όγκου ή η μειωμένη επιβίωση των παραγόντων πήξης, μπορούν να μειώσουν τη χρησιμότητα του πλάσματος σ' αυτές τις καταστάσεις. Η έλλειψη βιταμίνης Κ και η θεραπεία με βαρφαρίνη, οδηγούν σε δυσλειτουργία των παραγόντων II, VII, IX και X και η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ αναστρέφει τη λειτουργική έκπτωση μέσα σε περίπου 24 ώρες. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση λόγω ενεργού αιμορραγίας μπορεί να δοθεί FFP. Ασθενείς που έχουν μαζική αιμορραγία και απαιτούν μεταγγίσεις ερυθρών που ξεπερνούν το 100% του ολικού όγκου αίματος σε λιγότερο από 24 ώρες, μπορεί να εμφανίσουν ένδεια πολλαπλών παραγόντων πήξης και η χορήγηση πλάσματος ενδείκνυται όταν αναπτύσσεται εμφανής διαταραχή της πήξης μετά από μαζική μετάγγιση και η αιμορραγία συνεχίζεται. Παρόλα αυτά η αιμορραγία σε τέτοιους ασθενείς συνηθέστερα οφείλεται σε θρομβοπενία παρά σε έλλειψη παραγόντων πήξης και έτσι η προφυλακτική χορήγηση πλάσματος σπάνια συνιστάται*.

Άλλες ενδείξεις για θεραπεία με FFP περιλαμβάνουν την έλλειψη της αντιθρομβίνης III σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση ή δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ηπαρίνη, τη σοβαρή εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος σε νεογνά, τη σοβαρή έλλειψη του αναστολέα της C1 - εστεράσης με απειλητικό για τη ζωή αγγειοοίδημα, τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο.

Η πλασμαφαίρεση με την αποβολή των ανεπιθύμητων ουσιών του πλάσματος και την αντικατάσταση με φυσιολογικό πλάσμα, φαίνεται να είναι

* Η επίδραση της καθολικής κένωσης συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων επί μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

αποτελεσματική μόνη ή σαν πρόσθετη θεραπεία για την αντιμετώπιση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, κρουσφαιριναιμίας, του συνδρόμου Goodpasture, του συνδρόμου Guillain-Barre, της οικογενούς ομόζυγης υπερχοληστερολαιμίας και της μεταμεταγγισιακής πορφύρας. Η πλάσμαφαίρεση μπορεί να είναι χρήσιμη σε μερικούς ασθενείς με χρόνια, φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, νόσο των ψυχρών συγκολλητινών, αυτοάνοση θρομβοπενία, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και συστηματική αγγειίτιδα. Σπάνια, ασθενείς με αλλοαντισώματα, με αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία θερμού τύπου, σκλήρυνση κατά πλάκας ή ασυμβατότητα μητέρας-εμβρύου, μπορεί να ωφεληθούν από την πλάσμαφαίρεση.

Το φρέσκο, κατεψυγμένο πλάσμα δεν θα πρέπει να χορηγείται για την αποκατάσταση της απώλειας όγκου ή για να εξουδετερωθούν διατροφικές ένδειες (εκτός από τη σοβαρή εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος των νεογνών), γιατί είναι διαθέσιμες αποτελεσματικές εναλλακτικές θεραπείες. Η κεκαθαρμένη ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη έχει αντικαταστήσει το πλάσμα στη θεραπεία της χυμικής ανοσοανεπάρκειας. Οι ασθενείς με έλλειψη παραγόντων πήξης που δεν αιμορραγούν ή δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε αιματηρούς χειρισμούς θα πρέπει, ομοίως, να μην αντιμετωπίζονται με πλάσμα. Οι ασθενείς με ήπια ένδεια παραγόντων πήξης (π.χ. χρόνος προθρομβίνης <16-18 δευτερόλεπτα, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης <55-60 δευτερόλεπτα), είναι απίθανο να αιμορραγήσουν εάν δεν υπάρχει κάποια ανατομική βλάβη, ακόμα δε, και σε χειρουργικές ή άλλες αιματηρές διαδικασίες δεν θα παρουσιάσουν εκσεσημασμένη αιμορραγία. Γι' αυτό η προφυλακτική χορήγηση πλάσματος θα πρέπει να αποθαρρύνεται σε τέτοιες περιπτώσεις.

Οι ενδείξεις μεταγγίσεων παραγώγων αίματος συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα 1.3.1.

Πίνακας 1.3.1. Θεραπεία με συστατικά/παράγωγα αίματος

| Διατιθέμενα προϊόντα | Ενδείξεις για μετάγγιση |
|--|--|
| Ερυθρά αιμοσφαίρια Ομόλογα συμπυκνωμένα ερυθρά | Προαγωγή της μεταφοράς οξυγόνου σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή σοβαρή αναιμία. Βελτίωση της αιμορραγικής διάθεσης σε σοβαρά αναιμικούς ασθενείς με αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία |

| | |
|---|---|
| Απαλλαγμένα από λευκοκύτταρα ερυθρά αιμοσφαίρια (φιλτραρισμένα, λευκαφαιρεμένα) | Πρόληψη των πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων μετά μετάγγιση, που οφείλονται σε αντιγόνα των λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων σε πρόσφατα ευαίσθητοποιημένους ασθενείς. Πρόληψη της HLA ευαίσθητοποίησης σε δυνητικούς δέκτες μοσχεύματος ή εκείνους που απαιτούν χρόνιες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Μείωση του κινδύνου μετάδοσης CMV |
| Ακτινοβολημένα RBC | Πρόληψη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή που συνδέεται με τη μετάγγιση (Ta-GVHD) |
| Πλυμένα ερυθρά αιμοσφαίρια | Πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων. |
| Παγωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια | Συντήρηση των αυτόλογων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Διατήρηση των αποθεμάτων σπάνιων τύπων αίματος |
| Νεοκύτταρα | Αύξηση της αποτελεσματικότητας κάθε μετάγγισης σε ασθενείς με αναιμία εξαρτώμενη από μεταγγίσεις |
| Αυτόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια | Ελάττωση ή εξάλειψη της ανάγκης για ομόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προαποφασισμένες χειρουργικές επεμβάσεις |
| Αιμοπετάλια Αιμοπετάλια από τυχαίους δότες | Αντιμετώπιση ή πρόληψη αιμορραγίας που συνδέεται με σοβαρή θρομβοπενία ή αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία. Αναπλήρωση αιμοπεταλίων που χάθηκαν κατά τη διάρκεια μαζικής αιμορραγίας. Αντιμετώπιση εκσεσημασμένης αιμορραγίας που συνδέεται με καρδιοπνευμονική παράκαμψη |
| Αιμοπετάλια από έναν δότη | Σε σοβαρές θρομβοπενίες και αιμοπεταλιακές διαταραχές. Ελαττώνεται έτσι η έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες. |
| Απαλλαγμένα από λευκοκύτταρα αιμοπετάλια (φιλτραρισμένα-λευκαφαιρεμένα) | Πρόληψη αλλοανοσοποίησης σε HLA αντιγόνα, σε ασθενείς που απαιτούν επανειλημμένες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, Πρόληψη των πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων μετά μετάγγιση, Μείωση του κινδύνου μετάδοσης CMV |
| Ακτινοβολημένα αιμοπετάλια | Πρόληψη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή που συνδέεται με τη μετάγγιση (Ta-GVHD) |
| HLA-συμβατά αιμοπετάλια | Αντιμετώπιση αιμορραγίας συνδεδεμένης με θρομβοπενία σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων λόγω HLA ευαίσθητοποίησης |
| Πλάσμα και παράγωγα Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) | Διόρθωση της ένδειας παραγόντων πήξης σε ασθενείς που αιμορραγούν ή σε εκείνους που χρειάζονται επεμβατικές τεχνικές εάν το συμπυκνωμένο ή ανασυνδυασμένο προϊόν δεν είναι διαθέσιμο. Αντιμετώπιση TTP-HUS, έλλειψης αντιθρομβίνης III, έλλειψης του αναστολέα της C-1 εστεράσης. |
| Απαλλαγμένο από κρουϊζήμα πλάσμα | Διόρθωση ένδειας παραγόντων πήξης εκτός του VIII, XIII, ινωδογόνου, vWF |
| Κρουϊζήμα | Διόρθωση σοβαρής ινωδογονοπενίας. Μπορεί να είναι χρήσιμο στην αντιμετώπιση αιμορραγίας σχετιζόμενης με ουραιμία |
| Κοκκιοκύτταρα Λευκαφαίρεση κατόπιν διέγερσης | Αντιμετώπιση σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης μη ανταποκρινόμενης στα αντιβιοτικά σε ασθενείς με παρατεταμένη, σοβαρή ουδετεροπενία ή συγγενή δυσλειτουργία των ουδετεροφίλων. Μπορεί να ενδείκνυται στη θεραπεία της νεογνικής σήψης |

1.4 Ενδείξεις μαζικής μετάγγισης

Ως «μαζική» μετάγγιση αίματος θεωρείται εξ ορισμού η αντικατάσταση του συνολικού όγκου του αίματος (ή και μεγαλύτερου) ενός ατόμου σε ένα 24ωρο. Παρόμοιες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται συχνά στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με χαρακτηριστικό παράδειγμα τους πολυτραυματίες. Αλλά και λιγότερο δραματικές σε ποσότητα και ταχύτητα μεταγγίσεις αίματος έχουν βλαπτικές συνέπειες για το μεταγγιζόμενο. Έτσι η ήδη βαριά κλινική κατάσταση στην οποία δυνατόν να βρίσκεται ο ασθενής επιβαρύνεται από την αντικατάσταση μεγάλου όγκου του αίματος του από συντηρημένο κιτρικούχο αίμα με τις εξής συνέπειες^{16,18, 19}:

- i. Κακή οξυγόνωση των ιστών λόγω πτώσεως του 2,3-DPG στο συντηρημένο αίμα, με αποτέλεσμα τη στροφή προς τα αριστερά της καμπύλης απελευθέρωσης του οξυγόνου.
- ii. Τοξικότητα εκ κιτρικού και υποασβεστιαϊμία, ιδίως αν ο ρυθμός της μετάγγισης είναι ταχύς. Η υποασβεστιαϊμία δυνητικά προκαλεί διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας, ιδίως επί σύγχρονης ηπατικής ή νεφρικής ανεπαρκείας. Πάντως για κάθε 5 μονάδες μεταγγισθέντος αίματος ή πλάσματος καλόν είναι να χορηγείται ενδοφλεβίως 1 g διαλύματος 10% γλυκονικού ασβεστίου.
- iii. Υποθερμία λόγω της αδυναμίας του αίματος να αποκτήσει ταχέως τη θερμοκρασία του σώματος (37°C). Αν ληφθεί υπ' όψιν ότι για την άνοδο της θερμοκρασίας μιας μονάδας αίματος από τους 4°C στους 37°C απαιτείται ενέργεια περίπου 300 kcal, είναι προφανείς οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται, ιδίως όσον αφορά τα κιτρικά άλατα και το γαλακτικό οξύ, ενώ επηρεάζονται και ο μεταβολισμός των φαρμάκων και η παραμορφωτικότητα των ερυθροκυττάρων και μειώνεται η ένταση των συμπτωμάτων, ενίοτε μέχρι βαθμού συγκαλύψεώς τους. Η συμβολή των συσκευών θερμάνσεως του αίματος στις μαζικές μεταγγίσεις δεν πρέπει να υποτιμάται.
- iv. Θρομβοπενία με συνήθως αριθμούς αιμοπεταλίων περί τα 100.000/κχμ. ή και μικρότερους, αποτέλεσμα της αντικατάστασης των αιμοπεταλίων που χάνονται λόγω αιμορραγίας με αιμοπετάλια μη βιώσιμα λόγω συντήρησης. Αριθμοί αιμοπεταλίων άνω των

50.000/κχμ. σπανίως αποτελούν από μόνοι τους παράγοντα κινδύνου, αλλά αριθμοί κάτω αυτών των ορίων, ιδίως σε συνδυασμό με ελάττωση παραγόντων πήξεως, οφείλονται σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, φαινόμενο όχι ασύνηθες εν προκειμένω.

- v. Ελάττωση παραγόντων πήξεως, ιδίως των ασταθών παραγόντων V και VIII.
- vi. Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών και πτώση του pH του αίματος. Παρατηρείται μεταβολική οξέωση, αποτέλεσμα συσσώρευσης γαλακτικού οξέος λόγω κακής οξυγόνωσης των ιστών, που αντιμετωπίζεται με χορήγηση διττανθρακικών. Διαταραχές του καλίου είναι επίσης συνήθεις, με αρχική την υπερκαλιαιμία, επειδή στο συντηρημένο αίμα το κάλιο είναι αυξημένο (αυξάνει κατά 1 mEq/L ημερησίως). Η υποκαλιαιμία εμφανίζεται μετά από 24 ώρες από τη μετάγγιση και οφείλεται στη μετακίνηση του καλίου του πλάσματος προς τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ασθενούς, ως αποτέλεσμα της κάποιας διόρθωσης των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
- vii. Υπερχολερυθριναιμία λόγω της αύξησης της χολερυθρίνης πλάσματος στο συντηρημένο αίμα, στο οποίο ικανό ποσοστό γηρασμένων ερυθροκυττάρων αιμολύονται.

Οι διαταραχές, συνεπώς, της μαζικής μετάγγισης πρέπει να είναι γνωστές στο θεράποντα ιατρό, να αναμένονται και να αναγνωρίζονται από αυτόν εγκαίρως. Η αντιμετώπισή τους υπαγορεύεται από τη βαρύτητα της διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών και από την αιμοστατική διαταραχή με γνώμονα τα επίπεδα των αιμοπεταλίων που πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα όχι πολύ χαμηλότερα των 100.000/κχμ. και στο χρόνο προθρομβίνης για τον οποίο το INR πρέπει να διατηρείται κάτω του 1,5.

Στις εξαιρετικά επείγουσες περιπτώσεις αδυναμίας προσδιορισμού της ομάδος αίματος και εκτελέσεως δοκιμασίας συμβατότητας σε ασθενή, που όμως έχει άμεση ανάγκη μαζικής μετάγγισης αίματος, χορηγούνται συμπυκνωμένα ερυθρά ομάδος O και Rhesus D (+) ή (-), τα δεύτερα σε νέα άτομα ή γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας²⁰.

1.5 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από μεταγγίσεις

Παρά τις πολλαπλές δοκιμασίες, εξετάσεις και ελέγχους, τα μεταγγιζόμενα παράγωγα του αίματος προκαλούν δυσμενείς αντιδράσεις. Ευτυχώς, οι συνηθέστερες από αυτές δεν είναι επικίνδυνες για τη ζωή, μολονότι είναι δυνατό σοβαρές αντιδράσεις να εκδηλωθούν με ελαφρά συμπτώματα και σημεία. Μερικές αντιδράσεις μπορεί να ελαττωθούν ή να προληφθούν με τροποποιημένα (διηθημένα, πλυμένα ή ακτινοβολημένα) παράγωγα αίματος. Όταν υπάρχει υποψία δυσμενούς αντίδρασης, η μετάγγιση πρέπει να διακόπτεται και να αναφέρεται στην υπηρεσία αιμοδοσίας για διερεύνηση.

Οι αντιδράσεις στη μετάγγιση μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανοσολογικών και μη ανοσολογικών μηχανισμών. Οι ανοσολογικές αντιδράσεις οφείλονται συχνά σε προσχηματισμένο αντίσωμα του δότη ή του λήπτη· αλλά και τα κυτταρικά στοιχεία μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις. Τα μη ανοσολογικά αίτια αντιδράσεων οφείλονται σε χημικές και φυσικές ιδιότητες του αποθηκευμένου παραγώγου του αίματος και των συντηρητικών του¹⁶.

Οι μέσω μετάγγισης μεταδιδόμενες ιογενείς λοιμώξεις είναι εξαιρετικά σπάνιες λόγω του βελτιωμένου ελέγχου. Όσο ο κίνδυνος ιογενούς λοίμωξης μειώνεται, ο σχετικός κίνδυνος άλλων αντιδράσεων αυξάνει, όπως οι αιμολυτικές αντιδράσεις και η σήψη λόγω επιμολυσμένων από βακτήρια συστατικών. Μεγαλύτερη προσπάθεια γίνεται στην κατεύθυνση της βελτίωσης της ποιότητας προ της μετάγγισης, ώστε να διασφαλιστεί η περαιτέρω αύξηση της ασφάλειας της μεταγγισιοθεραπείας.

Οι λοιμώξεις, όπως και κάθε δυσμενής αντίδραση στη μετάγγιση, πρέπει να αναφέρονται στην υπηρεσία αιμοδοσίας για τη κατάλληλη διερεύνηση.¹⁸

Ανοσολογικές αντιδράσεις: Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση. Η αιμόλυση με ανοσολογικούς μηχανισμούς προκαλείται όταν ο λήπτης έχει προσχηματισμένα αντισώματα που λύουν τα ερυθρά του δότη. Οι ισοσυγκολλητίνες ABO είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των εν λόγω αντιδράσεων, αν και μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση αλλοαντισώματα κατά άλλων αντιγόνων των RBC, δηλαδή Rh, Kell και Duffy.

Οι οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν με υπόταση, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, πυρετό, ρίγη, αιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία, θωρακικό και/ή λαγόνιο άλγος και ενοχλήματα στη θέση της έγχυσης. Η

παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς πριν και κατά τη διάρκεια της μετάγγισης είναι σημαντική για την έγκαιρη αναγνώριση των αντιδράσεων. Όταν υπάρχει υποψία οξείας αιμόλυσης, η μετάγγιση πρέπει να διακόπτεται αμέσως, να διατηρείται η ενδοφλέβια γραμμή και η αντίδραση να αναφέρεται στην υπηρεσία αιμοδοσίας. Ένα δείγμα αίματος μετά τη μετάγγιση, καθώς και όσο αίμα δεν μεταγγίστηκε, επιγραφόμενο με τις κατάλληλες ετικέτες, πρέπει να αποστέλλονται στην τράπεζα αίματος για ανάλυση. Η εργαστηριακή διερεύνηση της αιμόλυσης περιλαμβάνει τις μετρήσεις των επιπέδων της απποσφαιρίνης, της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και της έμμεσης χολερυθρίνης στον ορό και φυσικά την επανάληψη των εργαστηριακών δοκιμασιών των ομάδων αίματος της μεταγγιζόμενης μονάδας και του ασθενούς, αλλά και της δοκιμασίας συμβατότητας.

Τα ανοσοσυμπλέγματα που επιφέρουν λύση των RBC μπορούν να προκαλέσουν νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια. Πρέπει να προκαλείται διούρηση με ενδοφλέβια υγρά και φουροσεμίδη ή μαννιτόλη. Ο ιστικός παράγων που απελευθερώνεται από τα διαλυμένα ερυθροκύτταρα μπορεί να προκαλέσει ΔΕΠ. Οι δοκιμασίες της πήξης, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου προθρομβίνης (PT), του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ινωδογόνου και του αριθμού των αιμοπεταλίων, πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς με αιμολυτικές αντιδράσεις.

Τα λάθη δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, όπως η λανθασμένη σήμανση του δείγματος ή η μετάγγιση σε άλλον ασθενή, ευθύνονται για την πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων. Η διερεύνησή τους από την υπηρεσία αιμοδοσίας περιλαμβάνει την εξέταση των προ και μετά την μετάγγιση δειγμάτων για αιμόλυση και την επανάληψη της τυποποίησης του αίματος του ασθενούς· την άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (DAT), γνωστή και ως άμεση δοκιμασία Coombs, στο δείγμα μετά τη μετάγγιση· την επανάληψη της διασταύρωσης του μεταγγιζόμενου προϊόντος· και τον έλεγχο όλων των βιβλίων για σφάλματα καταγραφής. Η DAT ανιχνεύει την παρουσία αντισώματος ή συμπληρώματος συνδεδεμένου με τα RBC *in vivo*¹⁷.

Όψιμες αιμολυτικές και ορολογικές αντιδράσεις από μετάγγιση: Οι όψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση (DHTR, delayed hemolytic transfusion reactions) δεν είναι εντελώς αποτρέψιμες. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίζονται

σε ασθενείς προηγουμένως ευαισθητοποιηθέντες σε αλλοαντιγόνα RBC, οι οποίοι είχαν αρνητικό τον έλεγχο για αλλοαντισώματα εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων των αντισωμάτων. Όταν ο ασθενής λαμβάνει στη μετάγγιση αίμα θετικό για το αντιγόνο, η αναμνηστική απόκριση οδηγεί στην πρώιμη παραγωγή αλλοαντισώματος που προσκολλάται στα RBC του δότη. Το αλλοαντίσωμα είναι ανιχνεύσιμο 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη μετάγγιση και η DAT μπορεί να γίνει θετική λόγω των κυκλοφορούντων RBC του δότη που είναι επικαλυμμένα με αντίσωμα ή συμπλήρωμα. Τα μεταγγιζόμενα και επικαλυμμένα με αλλοαντίσωμα ερυθροκύτταρα καθαίρονται από το εξωαγγειακό δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Αυτές οι αντιδράσεις ανιχνεύονται συνηθέστερα στο εργαστήριο της αιμοδοσίας, όταν ένα μεταγενέστερο δείγμα του ασθενούς αποδειχθεί θετικό στον έλεγχο για αλλοαντίσωμα ή βρεθεί νέο αλλοαντίσωμα σε έναν προσφάτως μεταγγισθέντα ασθενή.

Συνήθως δεν απαιτείται καμία ειδική θεραπεία, αν και μπορεί να χρειαστούν επιπλέον μεταγγίσεις RBC. Οι όψιμες ορολογικές αντιδράσεις από μετάγγιση είναι όμοιες με τις DHTR, αφού η DAT είναι θετική και ανιχνεύεται αλλοαντίσωμα· η κάθαρση όμως των RBC δεν αυξάνεται¹⁶.

Πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση από μετάγγιση (FNHTR)

Η συχνότερη αντίδραση που σχετίζεται με μετάγγιση κυτταρικών στοιχείων του αίματος είναι η πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση (FNHTR, febrile nonhemolytic transfusion reaction). Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ρίγη και άνοδο της θερμοκρασίας κατά 1°C ή περισσότερο. Η FNHTR διαγιγνώσκεται όταν αποκλειστούν άλλα αίτια πυρετού στον μεταγγιζόμενο ασθενή. Στις εν λόγω αντιδράσεις μεσολαβούν αντισώματα κατά λευκοκυττάρων και αντιγόνων HLA του δότη· γι' αυτό, αυξημένο κίνδυνο πιστεύεται ότι διατρέχουν οι πολλαπλά μεταγγιζόμενοι ασθενείς και οι πολύτοκες γυναίκες. Μολονότι είναι πιθανό να βρεθούν αντισώματα στον ορό του λήπτη, συνήθως δεν γίνεται έλεγχος, λόγω της ήπιας φύσης των περισσότερων FNHTR. Η χρήση προϊόντων αίματος κατόπιν λευκαφαίρεσης μπορεί να εμποδίσει ή να καθυστερήσει την ευαισθητοποίηση έναντι των λευκοκυτταρικών αντιγόνων, και έτσι να ελαττώσει τη συχνότητα αυτών των εμπύρετων επεισοδίων. Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα κατά τη συντήρηση των συστατικών του αίματος μπορεί να οδηγήσουν σε FNHTR· έτσι, η λευκαφαίρεση πριν από την

αποθήκευση μπορεί να παρεμποδίσει αυτές τις αντιδράσεις. Η συχνότητα και η σοβαρότητα αυτών των αντιδράσεων μπορεί να ελαττωθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες αντιδράσεις με την προληπτική, χορήγηση ακεταμινοφαίνης ή άλλου αντιπυρετικού παράγοντα¹⁴.

Αλλεργικές αντιδράσεις: Οι κνιδωτικές αντιδράσεις έχουν σχέση με πρωτεΐνες του πλάσματος που υπάρχουν στα μεταγγιζόμενα παράγωγα. Οι ήπιες αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά με την προσωρινή διακοπή της μετάγγισης και τη χορήγηση αντιισταμινικών (διφαινυδραμίνη, 50 mg από το στόμα ή ενδομυϊκώς). Η μετάγγιση μπορεί να ολοκληρωθεί μετά την υποχώρηση των σημείων και/ή των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στη μετάγγιση πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά αντιισταμινικό. Για τους υπερβολικά ευαίσθητοποιημένους ασθενείς μπορεί να πλυθούν τα κυτταρικά στοιχεία για να απομακρυνθούν τα κατάλοιπα του πλάσματος.

Αναφυλακτική αντίδραση: Πρόκειται για σοβαρή αντίδραση που εμφανίζεται μετά τη μετάγγιση ολίγων μόνο mL προϊόντος αίματος. Τα συμπτώματα και σημεία είναι δύσπνοια, βήχας, ναυτία και έμετος, υπόταση, βρογχόσπασμος, απώλεια της συνείδησης, αναπνευστική ανακοπή και καταπληξία. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της μετάγγισης, διατήρηση της ενδοφλέβιας γραμμής και χορήγηση επινεφρίνης (0,5 έως 1,0 mL διαλύματος 1:1000 υποδορίως). Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν γλυκοκορτικοειδή.

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια IgA διατρέχουν κίνδυνο αναφυλακτικών αντιδράσεων από μετάγγιση πλάσματος. Γι' αυτόν τον λόγο, τα άτομα με σοβαρή ανεπάρκεια IgA πρέπει να λαμβάνουν μόνο πλάσμα άνευ IgA και με πλυμένα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αναφυλακτικές ή επαναλαμβανόμενες αλλεργικές αντιδράσεις στα στοιχεία του αίματος πρέπει να ελέγχονται για ανεπάρκεια IgA.

Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή: Η νόσος εκ της δράσης του μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (GVHD, graft-versus-host disease) είναι μία συχνή επιπλοκή της αλλογενούς μεταμόσχευσης προγονικών κυττάρων κατά την οποία λεμφοκύτταρα του δότη επιτίθενται στον ανοσοανεπαρκή ξενιστή που αδυνατεί να τα εξουδετερώσει. Η σχετική με τη μετάγγιση GVHD επιτελείται

μέσω των Τ λεμφοκυττάρων του δότη, τα οποία αναγνωρίζουν τα HLA αντιγόνα του ξενιστή ως ξένα και εκλύουν ανοσιακή απόκριση, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με την ανάπτυξη πυρετού, με χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα, διάρροια και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Η GVHD μπορεί να προκληθεί επίσης όταν παράγωγα του αίματος που περιέχουν βιώσιμα Τ λεμφοκύτταρα μεταγγιστούν σε ανοσοανεπαρκείς λήπτες ή σε ανοσοϊκανούς λήπτες που έχουν κοινά HLA αντιγόνα με τον δότη (π.χ. δότης από την οικογένεια). Εκτός από τα προαναφερόμενα κλινικά χαρακτηριστικά της GVHD, η σχετιζόμενη με μετάγγιση GVHD (TA-GVHD, transfusion-associated GVHD) χαρακτηρίζεται από απλασία του μυελού και παγκυτταροπενία. Η TAGVHD, παρότι πολύ σπάνια, είναι πολύ ανθεκτική στη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, στα οποία περιλαμβάνονται γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και μυελοκαταστροφική θεραπεία που ακολουθείται από μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται εντός 8 έως 10 ημερών και ο θάνατος επέρχεται 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη μετάγγιση.

Η TA-GVHD μπορεί να προληφθεί με ακτινοβολήση των κυτταρικών στοιχείων (ελάχιστο 2500 cGy), πριν από τη μετάγγιση στους ασθενείς που κινδυνεύουν. Τέτοιοι ασθενείς είναι τα έμβρυα που λαμβάνουν ενδομήτριες μεταγγίσεις¹⁶.

Λοιμώξεις που μεταδίδονται με τη μετάγγιση

Σήμερα στη χώρα μας και σε ολο τον ανεπτυγμένο κόσμο το αίμα ελέγχεται για τον ιό της ηπατίτιδας Β, τον ιό της ηπατίτιδας C, τον ιό HIV και για τον ιό HTLV. Επίσης ελέγχεται για το γενετικό υλικό (μοριακός έλεγχος) του ιού της ηπατίτιδας Β, της ηπατίτιδας C και τον ιό HIV.

Ηπατίτιδα Β

Οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Η νόσος μεταδίδεται δια της παρεντερικής οδού όπως μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων αίματος, καθώς και χρησιμοποίηση μολυσμένων συρίγγων, με τη σεξουαλική επαφή και από τη νοσούσα ή φορέα μητέρα στο παιδί μέσα στη μήτρα ή κατά την περιγεννητική

περίοδο. Για τον έλεγχο της οξείας φάσης της νόσου αναζητούνται οι δείκτες HbsAg και το anti-HBc IgM. Για τον έλεγχο του μολυσματικού σταδίου μετά την οξεία φάση της νόσου αναζητούνται οι δείκτες HbsAg και HbeAg. Για τον έλεγχο των φορέων της νόσου αναζητούνται οι δείκτες HbsAg και το anti-HBc. Υπάρχουν περίπου 300 εκατομμύρια ασυμπτωματικοί φορείς του ιού ανά τον κόσμο και αυτό έχει μεγάλη σημασία για τη μετάδοση της νόσου. Περίπου το 5-10% των μολυνθέντων ατόμων παραμένουν φορείς²¹.

Ηπατίτιδα C

Οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Μεταδίδεται με τη μετάγγιση του αίματος και αποτελεί την μεγαλύτερη αιτία (80%) της παρεντερικώς μεταδιδόμενης ηπατίτιδας. Επίσης μεταδίδεται με την χορήγηση παραγώγων αίματος ή μεταξύ χρηστών ναρκωτικών. Η διάγνωση γίνεται με τον έλεγχο των αντισωμάτων στον ορό των ασθενών με την μέθοδο ELISA.

Ο ιός HIV (Human Immunodeficiency syndrome) ή ιός του AIDS.

Ο ιός του AIDS μεταδίδεται δια της παρεντερικής οδού όπως μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων αίματος, με τη σεξουαλική επαφή, με τη χρήση μολυσμένων συρίγγων και με τη κάθετος μετάδοση. Ο ιός προσβάλλει τα T4-βοηθητικά λεμφοκύτταρα με αντιγόνο CD4 το οποίο δρα σαν υποδοχέας για τον ιό, τα B-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η προσβολή των κυττάρων αυτών τα οποία αποτελούν μέλη του δικτύου της άνοσης απάντησης του οργανισμού έχει σαν αποτέλεσμα την ανοσοανεπάρκεια. Η διάγνωση ρουτίνας του AIDS γίνεται με τον έλεγχο των αντισωμάτων με τη μέθοδο ELISA. Η μέθοδος χρησιμοποιείται για το μαζικό έλεγχο δειγμάτων. Μπορεί όμως να μας δώσει ένα μικρό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, γι' αυτό τα θετικά δείγματα πρέπει να επιβεβαιώνονται. Η επιβεβαίωση γίνεται με τη μέθοδο Western blot η οποία είναι πιο ειδική από την ELISA.

Ανθρώπινος T λεμφοτρόπος ιός (HTLV) τύπου I: Ανιχνευτικοί έλεγχοι για HTLV-I και II εκτελούνται σε όλο το προσφερόμενο αίμα. Ο HTLV-I σχετίζεται με τη λευχαιμία/ λέμφωμα των ενηλίκων από T κύτταρα και με την τροπική σπαστική παραπάρεση σε μικρό μέρος των μολυσμένων ατόμων (Κεφ. 172). Ο κίνδυνος λοίμωξης από HTLV-I μέσω μετάγγισης είναι 1 ανά 641.000 μεταγγίσεις. Ο HTLV-II δεν έχει συσχετιστεί σαφώς με καμία νόσο.

Παρβοϊός B-19: Τα παράγωγα και προϊόντα αίματος που προέρχονται από δεξαμενή πλάσματος μπορούν να μεταδώσουν τον εν λόγω ιό, αιτιολογικό παράγοντα του λοιμώδους ερυθήματος, ή πέμπτης νόσου, στα παιδιά. Ο παρβοϊός B-19 παρουσιάζει τροπισμό για τα ερυθροειδή πρόδρομα κύτταρα και αναστέλλει τόσο την παραγωγή, όσο και την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. Σε άτομα με υποκείμενη αιματολογική νόσο, όπως π.χ. δρεπανοκυτταρική νόσο ή θαλασσαιμία, μπορεί να προκληθεί αληθής ερυθροκυτταρική απλασία, υπό μορφή είτε οξείας απλαστικής κρίσης είτε χρόνιας αναιμίας με βράχυνση της επιβίωσης των RBC. Το έμβρυο οροαρνητικής γυναίκας διατρέχει τον κίνδυνο να αναπτύξει ύδρωπα από αυτόν τον ιό. Ο έλεγχος με NAT έχει μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης από μετάγγιση.

Επιμόλυνση από βακτήρια: Τα περισσότερα βακτήρια δεν αναπτύσσονται καλά στις χαμηλές θερμοκρασίες· έτσι, τα RBC και FFP δεν αποτελούν συνήθεις εστίες βακτηριακής επιμόλυνσης. Ωστόσο, μερικά gram-αρνητικά βακτήρια, κυρίως είδη *Yersinia* και *Pseudomonas*, μπορούν να αναπτυχθούν σε 1° έως 6°C. Τα συμπυκνωμένα αιμοπετάλια, τα οποία διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου, είναι πιο πιθανό να επιμολυνθούν από μικροοργανισμούς του δέρματος, όπως gram-θετικούς μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των αρνητικών για πηκτάση σταφυλόκοκκων²².

Οι λήπτες αίματος που έχει μολυνθεί από βακτήρια μπορεί να αναπτύξουν πυρετό και ρίγη, που εξελίσσονται σε σηπτική καταπληξία και ΔΕΠ. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν αιφνιδίως, εντός λεπτών από την έναρξη της μετάγγισης, ή μετά από αρκετές ώρες. Η έναρξη των συμπτωμάτων και σημείων συχνά είναι αιφνίδια και κεραυνοβόλος, κάτι που διακρίνει τη βακτηριακή επιμόλυνση από μία FNHTR. Οι αντιδράσεις, ιδίως εκείνες που έχουν σχέση με gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, είναι αποτέλεσμα των εισαγόμενων ενδοτοξινών που έχουν σχηματιστεί εντός του μολυσμένου αποθηκευμένου προϊόντος.

Όταν υπάρχει υποψία επιμολυσμένων μεταγγίσεων (δηλαδή επί αιφνίδιας ανάπτυξης καταπληξίας), η μετάγγιση πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η θεραπεία αποβλέπει στην υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς. Η εργαστηριακή διερεύνηση πρέπει να περιλαμβάνει καλλιέργειες όλων των μη μεταγγισθέντων προϊόντων, μαζί με τους συνήθεις

ελέγχους της τράπεζας αίματος και τις ορολογικές εξετάσεις. Η κάλυψη με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος πρέπει να αρχίσει αμέσως, και κατόπιν να τροποποιηθεί με βάση την καλλιέργεια και την ευαισθησία.

Άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες Διάφορα παράσιτα, όπως εκείνα που προκαλούν ελονοσία, πυροπλάσμωση και νόσο του Chagas, μπορούν να μεταδοθούν σπανίως με τη μετάγγιση αίματος. Η μετανάστευση και τα ταξίδια των αιμοδοτών μπορούν να αλλάξουν τη συχνότητα αυτών των σπανίων λοιμώξεων. Ο ιός του Δυτικού Νείλου μπορεί να μεταδοθεί με τη μετάγγιση. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στη μετάδοση μίας μετάγγισης είναι η νόσος Lyme και η παραλλαγή της νόσου Greutzfeld - Jakob. Επειδή οι εν λόγω λοιμώξεις μπορεί να αποβούν θανατηφόρες, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στον μεταγγιζόμενο ασθενή όταν υπάρχουν οι αντίστοιχες κλινικές συνθήκες¹⁶. Οι ανεπιθύμιστες αντιδράσεις κατά τις μεταγγίσεις συνοψίζονται στον πίνακα 1.5.1, ενώ στο παράρτημα 1 με τον πίνακα 1.5.2 παρατίθενται οι αλγόριθμοι διερεύνησης και αντιμετώπισής τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5.1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μετάγγισης

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Οξείες ανοσολογικές<ul style="list-style-type: none">- Οξεία αιμολυτική αντίδραση- Πυρετικές μη-αιμολυτικές αντιδράσεις (FNHTRs)- Ουρτικάρια- Αναφυλλακτική αντίδραση- Σύνδρομο TRALI• Οξείες μη-ανοσολογικές<ul style="list-style-type: none">- Βακτηριδιακή επιμόλυνση- Υπερφόρτωση κυκλοφορίας- Αιμόλυση από φυσικά αίτια- Υπόταση που συνδέεται με την χρήση φίλτρων σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ACE- Αερώδης εμβολή, Υποθερμία | <ul style="list-style-type: none">• Επιβραδυνόμενες ανοσολογικές<ul style="list-style-type: none">- Αλλοανοσοποίηση έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων- Επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις- HLA και HPA-αλλοανοσοποίηση- TA-GvHD ο Πορφύρα μετά μετάγγιση (PTP)- Ανοσοτροποποίηση• Επιβραδυνόμενες μη ανοσολογικές<ul style="list-style-type: none">- Μετάδοση λοιμώξεων (ιοί, παράσιτα, και ενδεχομένως prion)- Υπερφόρτωση με σίδηρο |
|---|--|

| ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5.2. Αλγόριθμος διερεύνησης και αντιμετώπισης αντίδρασης μετά μετάγγιση παραγώγων αίματος | | | | | | Ενέργειες και προτεινόμενη αντίδραση |
|---|---|--|--|--|---|---|
| Σημεία και συμπτώματα | Ειδοποίηση αιμοδοσίας και αποστολή | Έλεγχος που γίνεται στην αιμοδοσία | Πιθανή αιτιολογία | Ένταξη συμπτωμάτων | | <ol style="list-style-type: none"> 1. Διακοπή της μετάγγισης 2. Διατήρηση της φλέβας με N/Σ 0,9% 3. Έλεγχος ζωτικών σημείων 4. Επανελέγχος των στοιχείων ασθενούς και ασκού 5. Ειδοποίηση θεράποντος γιατρού 6. Ειδοποίηση αιμοδοσίας Κατόπιν οδηγιών του γιατρού |
| Πυρετός (138°C) & ↑ από 1°C από την αρχική θερμοκρασία) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 38°C <39°C χωρίς άλλα συμπτώματα | <ul style="list-style-type: none"> • Μόνο γραπτή αναφορά της αντίδρασης | Κανένας | Πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση (FNHTR) | Κατά τη διάρκεια της μετάγγισης και συνήθως προς το τέλος | <ul style="list-style-type: none"> • Αντιπυρετικά και ανάλογα με την εικόνα επανέναρξ της μετάγγισης • Μετά από δύο τουλάχιστον επεισόδια χορήγηση αντιπυρετικών πριν τη μετάγγιση και χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων |
| | <ol style="list-style-type: none"> 2. <39°C με άλλα συμπτώματα, όπως ρίγος, υπόταση ή 3. >39°C | <ul style="list-style-type: none"> • Γραπτή αναφορά της αντίδρασης • Αποστολή δείγματος του ασθενούς και του ασκού με τη συσκευή μετάγγισης • Καλλιέργεια αίματος • Εξέταση ούρων | Ομάδα ABO-Rh Έμμεση Coombs Άμεση Coombs Καλλιέργεια ασκού | Βακτηριδιακή επιμόλυνση (BACT) ή Οξεία αιμολυτική αντίδραση (AHTR) | Συνήθως κατά τα πρώτα 15 λεπτά, αλλά μπορεί και αργότερα | <ul style="list-style-type: none"> • Η μετάγγιση δεν ξαναρχίζει • Παρακολούθηση ζωτικών σημείων και αντιπυρετικά • Εάν υπάρχει υποψία BACT άμεση χορήγηση αντιβιοτικών • Πεθιδίνη επί έντονου ρίγους • Εάν η αιμοδοσία διαβεβαιώσει ότι πρόκειται για AHTR έλεγχος PT, aPTT, γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, LDH • Θεραπεία: Βλέπε Πίνακα 3 |
| Ουρτικάρια (κνίδωση ή εξάνθημα) | <ol style="list-style-type: none"> 4. <2/3 του σώματος χωρίς άλλα συμπτώματα | <ul style="list-style-type: none"> • Μόνο γραπτή αναφορά της αντίδρασης | Κανένας | Ήπια αλλεργική αντίδραση | Κατά τη διάρκεια της μετάγγισης και συνήθως προς το τέλος | <ul style="list-style-type: none"> • Αντιισταμινικά και ανάλογα με την εικόνα επανέναρξ της μετάγγισης • Μετά από δύο τουλάχιστον επεισόδια χορήγηση αντιισταμινικών πριν τη μετάγγιση • Η μετάγγιση δεν ξαναρχίζει • Χορήγηση αντιισταμινικών με ή χωρίς κορτικοειδές πριν τη μετάγγιση, ενώ για μελλοντικές μεταγγίσεις ενδέχεται να απαιτούνται προϊόντα φτωχά σε πλάσμα και πλυμένα ερυθρά • Η μετάγγιση δεν ξαναρχίζει • Αδρεναλίνη • Πιθανόν να απαιτούνται ειδικά προϊόντα στο μέλλον • Έλεγχος IgA και (anti-IgA) |
| | <ol style="list-style-type: none"> 5. >2/3 του σώματος χωρίς άλλα συμπτώματα Με <ol style="list-style-type: none"> 6. Δύσπνοια/ Αναπνευστική ανεπάρκεια | <ul style="list-style-type: none"> • Γραπτή αναφορά της αντίδρασης • Αποστολή δείγματος του ασθενούς και του ασκού με τη συσκευή μετάγγισης + <ul style="list-style-type: none"> • Ακτινογραφία θώρακος • Εξέταση ούρων | Ομάδα ABO-Rh Έμμεση Coombs Άμεση Coombs Καλλιέργεια ασκού Αναφυλακτική αντίδραση | Σοβαρή αλλεργική αντίδραση | Συνήθως σύντομα μετά την έναρξη της μετάγγισης | |
| Δύσπνοια (SOB, ↓ O2Sats) | Με <ol style="list-style-type: none"> 7. Υπέρταση Και/ή <ol style="list-style-type: none"> 8. Υπόταση | <ul style="list-style-type: none"> • Γραπτή αναφορά της αντίδρασης • Αποστολή δείγματος του ασθενούς και του ασκού με τη συσκευή μετάγγισης + <ul style="list-style-type: none"> • Ακτινογραφία θώρακος • Εξέταση ούρων | Ομάδα ABO-Rh Έμμεση Coombs Άμεση Coombs Καλλιέργεια ασκού | Υπερφόρτωση κυκλοφορίας TRAU ή AHTR BACT | Συνήθως μετά τη μετάγγιση <ul style="list-style-type: none"> • Εντός 6 ωρών από την μετάγγιση • Συνήθως κατά τα πρώτα 15 λεπτά, αλλά μπορεί και αργότερα | <ul style="list-style-type: none"> • Η μετάγγιση δεν ξαναρχίζει • Χορήγηση διουρητικών, O₂ • Σε επόμενες μεταγγίσεις: αργός ρυθμός μετάγγισης (1 ml/Kg/hr) και διουρητικά • Η μετάγγιση δεν ξαναρχίζει • Θεραπεία ανάλογα με τη διάγνωση |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. (Πηγή :Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία)

1.6 Περιοριστική στρατηγική μεταγγίσεων σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας

1.6.1. Ο ρόλος των ερυθρών στην οξυγόνωση των ιστών

Το αίμα παρέχει οξυγόνο στους ιστούς, και η μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του οξυγόνου είναι δεσμευμένη με την αιμοσφαιρίνη (Hgb) στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Έτσι, η αναιμία μειώνει την παροχή οξυγόνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς χωρίς καρδιολογικά και αναπνευστικά προβλήματα είναι σε θέση να αυξήσουν τη διανομή οξυγόνου στους ιστούς αυξάνοντας την καρδιακή παροχή σε ένα εύρος συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης (Hb)²³.

Η παροχή οξυγόνου καθορίζεται από τη φόρμουλα :

DO₂= cardiac output x arterial oxygen content

DO₂= καρδιακή παροχή x περιεκτικότητα αρτηριακού οξυγόνου

Όπου DO₂ είναι η παροχή οξυγόνου.

Σε υγιείς ασθενείς η παροχή οξυγόνου μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση της καρδιακής παροχής (αυξημένος καρδιακός ρυθμός σε ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους και αυξημένος όγκος παλμού σε ασθενείς υπό αναισθησία). Σε βαρέως πάσχοντες, η DO₂ μπορεί να γίνει περισσότερο εξαρτώμενη από την περιεκτικότητα του αρτηριακού οξυγόνου, ενώ η αξιοποίηση του οξυγόνου μπορεί να γίνει παθολογικά εξαρτώμενη της DO₂. Η τελευταία παθολογική συσχέτιση της αξιοποίησης με την παροχή του οξυγόνου και ιδίως του αρτηριακού οξυγόνου μπορεί να οφείλεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις αρτηριακού γαλακτικού οξέος και σε αλλαγή στην κλίση του δείκτη απόδοσης οξυγόνου. Ο προσδιορισμός του επιπέδου Hb που είναι επαρκής σε επιμέρους κλινικά σενάρια ήταν ο στόχος ενός μεγάλου αριθμού κλινικών και τυχαιοποιημένων μελετών²⁴. Σε κατάσταση ηρεμίας, υπάρχει ένα μεγάλο απόθεμα στην απόδοση οξυγόνου, δεδομένου ότι ο ρυθμός παροχής κανονικά υπερβαίνει το ρυθμό κατανάλωσης τέσσερις φορές. Έτσι, αν ο ενδοαγγειακός όγκος διατηρείται κατά τη διάρκεια της αιμορραγίας όπως επίσης και η καρδιαγγειακή κατάσταση δεν βλάπτεται, η παροχή οξυγόνου θεωρητικά θα είναι επαρκής μέχρι ο αιματοκρίτης να πέσει κάτω από 10 τοις εκατό, λόγω

μεγαλύτερης καρδιακής παροχής, μετατόπισης προς τα δεξιά της καμπύλης διαχωρισμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης, και η αυξημένη εξαγωγή οξυγόνου μπορεί να αντισταθμίσει τη μείωση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (βλ. Πίνακα 1.6.1.1). Οι προβλέψεις αυτές επιβεβαιώθηκαν σε μια μελέτη όπου υγιή άτομα που σε ανάπαυση υποβλήθηκαν σε οξεία ισοογκαιμική μείωση της Hb τους σε 5 g / dL (ισοδύναμο με αιματοκρίτη περίπου 15 τοις εκατό). Αν και μερικά άτομα εμφάνισαν ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) που συνάδουν με ισχαιμία του μυοκαρδίου, υπήρχε μικρή ένδειξη ανεπαρκούς παροχής οξυγόνου, και η πτώση της αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε με σταδιακές αυξήσεις του όγκου παλμού και της καρδιακής συχνότητας (και ως εκ τούτου, της καρδιακής παροχής) και τέλος υπήρχε μια προοδευτική μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Ο καρδιακός ρυθμός βρέθηκε να αυξάνει γραμμικά σε απόκριση προς την οξεία ισοογκαιμική αναιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η γνωστική λειτουργία που μετράται από το χρόνο αντίδρασης και άμεσης μνήμης μειώθηκε όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ελαττώθηκε κάτω από 5 έως 6 g / dL. Οι προηγούμενες εκτιμήσεις αντιπροσωπεύουν τη βέλτιστη κλινική ανταπόκριση σε υγιείς ενήλικες. Ωστόσο, η μετάγγιση αίματος αφορά συνήθως ασθενείς με υποκείμενα συνοδά νοσήματα, και υπάρχουν ανησυχίες ότι οι μηχανισμοί αντιστάθμισης μπορεί να μειωθούν σε βαρέως πάσχοντες και ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο²⁵.

Πίνακας 1.6.1.1 Κατώτατα όρια για μετάγγιση RBC σε ενήλικες

| Κατάσταση | Κατώτατο όριο Hgb για μετάγγιση |
|---|---------------------------------|
| Συμπτωματικοί ασθενείς (π.χ., μυοκαρδιακή ισχαιμία, ταχυκαρδία) | 10 g/dL*[1,2] |
| <i>Ενδοноσοκομειακοί ασθενείς</i> | |
| Προϋπάρχουσα ασθένεια στεφανιαίας αρτηρίας | 8 g/dL*[2] |
| Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο | 8 to 10 g/dL•[2,3] |
| Καρδιακή ανεπάρκεια | 7 to 8 g/dL• |
| Μονάδα εντατικής θεραπείας (αιμοδυναμικά σταθερός) | 7 g/dL*[4,5] |
| Γαστρεντερική αιμορραγία (αιμοδυναμικά σταθερός) | 7 g/dL*[6] |
| Μη καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς | 8 g/dL*[1] |
| <i>Καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς</i> | 7 to 8 g/dL*[7] |
| <i>Περιπατητικοί ασθενείς εξωτερικών ιατρείων</i> | |
| Ογκολογικοί ασθενείς υπο θεραπεία | 7 to 8 g/dL• |
| Ανακουφιστική φροντίδα | Ανάλογα με τα συμπτώματα |

Έχει υποστηριχθεί στο παρελθόν ότι αυτό θα μπορούσε να δικαιολογήσει την προφυλακτική μετάγγιση με σκοπό τη διατήρηση της Hgb στα 10 g / dL. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να στηρίζουν αυτή την τοποθέτηση. Αντίθετα, πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι σε σύγκριση με το στόχο τιμής Hb στα 10 g / dL, τιμές -στόχοι Hgb από 7 έως 8 g / dL συνδέονται με ισοδύναμα ή καλύτερα αποτελέσματα σε πολλούς πληθυσμούς ασθενών²⁷.

Επιπτώσεις της αναιμίας στη νοσηρότητα και θνησιμότητα : Ενώ πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και αυξημένης θνησιμότητας, δεν είναι βέβαιο ότι η διόρθωση της αναιμίας θα βελτιώσει τη θνησιμότητα. Οι ακόλουθες μελέτες απεικονίζουν τη βλαπτική επίδραση της σοβαρής μετεγχειρητική αναιμίας²⁷:

Σε μια μελέτη του 1958 σε ασθενείς που αρνήθηκαν μετάγγιση αίματος για θρησκευτικούς λόγους, η πιθανότητα θανάτου αυξήθηκε καθώς η

προεγχειρητική αιμοσφαιρίνη (Hgb) υποχώρησε, και η πιθανότητα θανάτου ήταν πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο

Σε μια ανάλυση της υποομάδας 300 μετεγχειρητικών ασθενών, η τιμή Hgb μεταξύ 7 και 8 g / dL δεν φάνηκε να έχει άμεση αρνητική επίπτωση στη θνησιμότητα, ενώ υπήρχε σαφής κίνδυνος μετεγχειρητικού θανάτου, όταν η αιμοσφαιρίνη έπεσε κάτω από την τιμή 7 g / dL [14]. Σε αυτή τη μελέτη, η 30-ημερών ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς με διάφορα επίπεδα μετεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης ήταν ως ακολούθως:

- Hgb 7.1 ως 8.0 (n = 99) – 0%
- Hgb 5.1 ως 7.0 (n = 110) – 9 %
- Hgb 3.1 ως 5.0 (n = 60) – 30 %
- Hgb \leq 3.0 (n = 31) – 64 %

Αναδρομική ανασκόπηση μια βάσης δεδομένων με 310.311 βετεράνους > 65 ετών που υποβάλλονταν σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τη σχέση της προεγχειρητικής αναιμίας με τη θνησιμότητα ή τα καρδιακά συμβάματα. Οι αναπροσαρμοσμένες πιθανότητες θανάτου ή τα καρδιακά επεισόδια συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με την προεγχειρητική τιμή αιματοκρίτη. Ακόμη και η ήπια αναιμία (HCT 36,0 έως 38,9) συσχετίστηκε με αύξηση των εκδηλώσεων κατά 10 %, ενώ με πιο σοβαρή αναιμία (HCT 18,0 - 20,9) ο κίνδυνος αυξήθηκε σε 52 %.

Στη μελέτη FOCUS, όπου σε τυχαία επιλεγμένους ασθενείς με αναιμία που υποβλήθηκαν σε ελεύθερα ή περιοριστικά πρωτόκολλα μεταγγίσεων, η συνολική θνησιμότητα για τους ασθενείς που χρειάζονταν μετάγγιση ήταν 42% (841 από 2016 ασθενείς) κατά τη διάρκεια περίπου 3 χρόνων παρατήρησης με μέση ηλικία αυτών των ασθενών τα 82 χρόνια.

Ενώ αυτές και άλλες μελέτες δείχνουν ότι η σοβαρή αναιμία σχετίζεται με κακή έκβαση, τα δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η επιθετική διόρθωση της αναιμίας δεν βελτιώνει απαραίτητα αυτά τα αποτελέσματα. Απαιτούνται κλινικές δοκιμές για να διαπιστωθεί εάν η αναιμία είναι απλώς ένας δείκτης για πιο σοβαρή υποκείμενη νόσο ή η άμεση αιτία των κακών αποτελεσμάτων.

1.6.2 ΟΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Οι κατευθυντήριες γραμμές μεταγγίσεων έχουν εκδοθεί από πολλές επιστημονικές ενώσεις, μεταξύ των οποίων και η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία²⁵:

1. American Society of Anesthesiology
2. British Committee for Standards in Hematology
3. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion
4. Eastern Association for Surgery of Trauma (EAST) and the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine (SCCM)
5. European Society of Cardiology (ESC)
6. Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists
7. AABB (formerly the American Association of Blood Banks)
8. American College of Physicians
9. British Committee for Standards in Hematology (BCSH)²⁶

Σε γενικές γραμμές, οι διαφορετικές κατευθυντήριες γραμμές από τις παραπάνω εταιρείες συγκλίνουν στο να συστήσουν ότι δεν ενδείκνυται μετάγγιση για Hgb > 10 g / dL, αλλά το χαμηλότερο όριο κυμαίνεται από 6 g / dL σε 8 g / dL. Ως παράδειγμα, οι κατευθυντήριες γραμμές της AABB περιλαμβάνουν τις ακόλουθες συστάσεις για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χωρίς ενεργό αιμορραγία:

- Hgb <6 g/dL – Συνιστάται μετάγγιση εκτός από εξαιρετικές περιστάσεις
- Hgb 6 to 7 g/dL – Πιθανό να ενδείκνυται μετάγγιση
- Hgb 7 to 8 g/dL – Η πιθανότητα μετάγγισης θα πρέπει να εξετάζεται σε μετεγχειρητικούς και χειρουργικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο, μετά από αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς
- Hgb 8 to 10 g/dL - Γενικά δεν ενδείκνυται μετάγγιση, με εξαίρεση την πιθανότητα μετάγγισης για ορισμένους πληθυσμούς (π.χ., άτομα με συμπτωματική αναιμία, ή συνεχής αιμορραγία, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ισχαιμία)

- Hgb >10 g/dL – Γενικά δεν συνίσταται μετάγγιση, εκτός από εξαιρετικές περιστάσεις.

Οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν επίσης ότι η απόφαση για μετάγγιση δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αλλά θα πρέπει να ενσωματώνει τα ατομικά χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα του ασθενούς. Η κρίση του κλινικού γιατρού είναι κρίσιμη στην απόφαση για μετάγγιση. Ως εκ τούτου, μετάγγιση RBCs πάνω ή κάτω από το καθορισμένο κατώτατο όριο της αιμοσφαιρίνης μπορεί να υπαγορεύεται από το κλινικό πλαίσιο. Ομοίως, η απόφαση να μην μεταγγίζουν ερυθρά αιμοσφαίρια σε έναν ασθενή με μια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κάτω από τα συνιστώμενα όρια είναι επίσης ένα θέμα που αφορά την κρίση του κλινικού γιατρού²⁷.

1.6.3. Επισκόπηση της περιοριστικής προσέγγισης μεταγγίσεων

Η Βέλτιστη πρακτική της μετάγγισης πρέπει να παρέχει αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια για να βελτιστοποιηθεί το κλινικό αποτέλεσμα αποφεύγοντας όμως τις άσκοπες μεταγγίσεις.

Εξετάζονται πολλοί παράγοντες για να ληφθεί η απόφαση μετάγγισης ασθενούς με αναιμία, και όχι μόνο η παρουσία ή όχι κάποιων συμπτωμάτων ή σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο Hgb. Η τελική απόφαση για μετάγγιση θα πρέπει να ενσωματώνει την κλινική κατάσταση, τη συν-νοσηρότητα, καθώς και τις ατομικές επιθυμίες του ασθενούς. Το επίπεδο Hgb επιλέγεται με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, αλλά απαιτείται και η κρίση του κλινικού γιατρού. Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι δεν έχουν δοκιμαστεί χαμηλότερα όρια Hgb στις περισσότερες κλινικές μελέτες ενώ μπορεί να είναι ανεκτά από πολλούς ασθενείς. Αυτή η προσέγγιση είναι πιο συνεπής με τις κατευθυντήριες γραμμές της AABB²³.

Για τους περισσότερους ασθενείς, προτιμάται η χρήση περιοριστικής στρατηγικής μετάγγισης (δηλαδή, δίνοντας το λιγότερο δυνατό αίμα, μετάγγιση σε χαμηλότερο επίπεδο Hgb, στόχευση σε χαμηλότερα επίπεδα-στόχοι Hgb) αντί για μια πιο ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης (δηλαδή, δίνοντας περισσότερο αίμα ή μεταγγίζοντας με υψηλότερες τιμές Hgb). Για τους περισσότερους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς είτε είναι χειρουργικοί ασθενείς είτε όχι, προτείνεται να εξετάζεται η δυνατότητα μετάγγισης σε Hgb από 7 έως 8 g /

dL, όπου το όριο αυτό βασίζεται στην τιμή που έχει καθοριστεί ως ασφαλής σε κλινικές μελέτες πληθυσμών όμοιων με την κατάσταση του ασθενούς²⁷. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ανεχθούν χαμηλότερο επίπεδα Hgb (βλ. Πίνακα 1.6.3.1)

Πίνακας 1.6.3.1 Μηχανισμοί που αυξάνουν την περιεκτικότητα του αρτηριακού οξυγόνου

| |
|---|
| Αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης → σύνθεση αιμοσφαιρίνης |
| Προς τα δεξιά μετατόπιση της καμπύλης διαχωρισμού οξυαιμοσφαιρίνης → Αυξημένη παροχή O ₂ |
| Μηχανισμοί που αυξάνουν την καρδιακή παροχή |
| Αυξημένος καρδιακός ρυθμός |
| Αυξημένη συσταλτικότητα μυοκαρδίου |
| Μειωμένο ιξώδες αίματος και μειωμένη περιφερική αγγειακή αντοχή |

Η εκτίμηση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση μπορεί να διεξαχθεί ακόμα και 15 λεπτά μετά την μετάγγιση, εφ' όσον ο ασθενής δεν εμφανίζει ενεργή αιμορραγία. Η πρακτική αυτή βασίζεται σε μελέτες που δείχνουν υψηλό βαθμό αντιστοιχίας μεταξύ των τιμών που μετρήθηκαν 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης σε σχέση με μεγαλύτερα διαστήματα.

Μείζονες εξαιρέσεις για την χρήση ενός κατωφλίου 7 έως 8 g / dL περιλαμβάνουν:

- Συμπτωματικούς ασθενείς που μπορεί να μεταγγίζονται με υψηλότερα επίπεδα Hgb για τη θεραπεία των συμπτωμάτων.
- Ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα που δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς σε κλινικές δοκιμές και μπορεί να απαιτούν υψηλότερα όρια για μετάγγιση.
- Η εφαρμογή κατωφλίου μετάγγισης δεν είναι κατάλληλη για τους ασθενείς που χρειάζονται μαζική μετάγγιση, όπως στους πολυτραυματίες, επειδή απαιτείται χρόνος για την σταθεροποίηση των επιπέδων Hgb.

Για την αποφυγή περιττών μεταγγίσεων σε μια αιμοδυναμικά σταθερή

ασθενή συνίσταται η μετάγγιση μίας μονάδας ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ένα χρόνο, παρά πολλαπλών μονάδων εφάπαξ. Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει επίσης να κινηθεί ή να συνεχιστεί η θεραπεία της υποκείμενης κατάστασης που προκαλεί την αναιμία²⁷.

Η προσέγγιση θέσπισης ενός ορίου Hgb από 7 ή 8 g / dL για τους περισσότερους ασθενείς υποστηρίζεται από μια συστηματική ανασκόπηση της ομάδας Cochrane και μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμασιών της μετάγγισης ερυθρών. Η ανασκόπηση της ομάδας Cochrane εντόπισε 19 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τα υψηλότερα σε σχέση με τα κατώτερα όρια μετάγγισης σε ένα σύνολο 6264 χειρουργικών και μη ασθενών (ενηλίκων και παιδιών). Οι δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες αυτές αφορούν μεταγγίσεις που χορηγήθηκαν χρησιμοποιώντας ως έναυσμα για μετάγγιση την τιμή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Οι περισσότερες μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα σε ασθενείς που μεταγγίστηκαν με τιμή Hgb μεταξύ 7 και 10 g / dL, ενώ ειδικά κατώτατα όρια τιμών διαφέρουν για κάθε μελέτη. Σε σύγκριση με τη στρατηγική ελεύθερης μετάγγισης που έχει υψηλότερα όρια, η περιοριστική στρατηγική (με χαμηλότερα όρια) είχε ως αποτέλεσμα τα ακόλουθα³⁰:

- 39% μείωση στην πιθανότητα λήψης μετάγγισης (46% έναντι 84% με σχετικό κίνδυνο 0,61, 95% CI 0,52 - 0,72)
- Λιγότερες μονάδες (1.19) αίματος ή παραγώγων που χορηγήθηκαν
Μια τάση προς χαμηλότερη θνησιμότητα στις 30 ημέρες (σχετικός κίνδυνος = 0,85, 95% CI 0,70-1,03)
- Μια τάση για χαμηλότερο συνολικό ποσοστό μόλυνσης (σχετικός κίνδυνος = 0,81, 95% CI 0,66 - 1,00). Ωστόσο, δεν υπήρχε η διαφορά που παρατηρείται σε πνευμονία.
- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ανάρρωση, ή στην διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή στην ΜΕΘ.
- Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), όταν συμπεριλήφθηκαν όλες οι δοκιμές (σχετικός κίνδυνος = 0,88, 95% CI 0,38 - 2,04).

Ωστόσο, οι δύο μεγαλύτερες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από τις επιπτώσεις της περιοριστικής στρατηγικής μεταγγίσεων σε

σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Στη μελέτη **Transfusion Requirements In Critical Care (TRICC)** με ενήλικες ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, η περιοριστική στρατηγική μετάγγιση συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου -MI (0,7 έναντι 2,9 τοις εκατό, σχετικός κίνδυνος = 0,25, 95% CI 0,07 - 0,88).

Στη μελέτη **Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS)** με ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή με ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, η περιοριστική στρατηγική μετάγγισης συνδέθηκε με μη στατιστικά σημαντικό ποσοστό υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (3,8 έναντι 2,3 %, σχετικός κίνδυνος = 1,65, 95% CI 0,99 - 2,75). Ωστόσο, η θνησιμότητα δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Μια άλλη μετα-ανάλυση συγκέντρωσε τα αποτελέσματα 17 μελετών (από 7456 νοσηλευόμενους ασθενείς). Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ της περιοριστικής και ελεύθερης στρατηγικής μετάγγισης, χρησιμοποιώντας τις συνδυασμένες εκβάσεις όλων των σοβαρών λοιμώξεων και των site-specific λοιμώξεων (risk ratio [RR] 0,92, 95% CI 0,82 - 1,04). Ωστόσο, όταν η μέτρηση των εκβάσεων των λοιμώξεων ήταν περιορισμένη σε όλες τις σοβαρές λοιμώξεις (οκτώ μελέτες, 6033 νοσηλευόμενοι ασθενείς), υπήρξε μείωση του κινδύνου στην περιοριστική έναντι της ελεύθερης στρατηγικής μετάγγισης (RR 0,84, 95% CI 0,73 - 0,96). Επίσης, σε μια υποανάλυση επτά μελετών όπου όλες οι μονάδες RBC ήταν λευκαφαιρεμένες, οι λοιμώξεις ήταν λιγότερο συχνές στην περιοριστική από ό, τι στην ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης (RR 0,83? 95% CI 0,69 - 0,99).

Στοιχεία από την καθημερινή κλινική πράξη, δείχνουν ότι η θνησιμότητα δεν επηρεάζεται αρνητικά από τη χρήση περιοριστικής στρατηγικής μετάγγισης. Ένα ολοκληρωμένο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης αποτελούμενο από 21 νοσοκομεία προέβη σε αναδρομική μελέτη των ηλεκτρονικών ιατρικών φακέλων για 218.056 ασθενείς με Hgb μικρότερη από 10 g / dL που νοσηλεύτηκαν πριν ή μετά τη θέσπιση περιοριστικών κατευθυντήριων γραμμών μετάγγισης. Τελικά, το ποσοστό θνησιμότητας για 30 ημέρες δεν επηρεάστηκε λόγω της περιοριστικής πρακτικής (7,8 έναντι 7,8 %), παρά τη μείωση του αριθμού των

μονάδων που μεταγγίστηκαν (42-31 μονάδες ανά 100 ασθενείς).

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, προτείνεται η περιοριστική στρατηγική μετάγγισης με όρια Hgb από 7 έως 8 g / dL για τους περισσότερους αιμοδυναμικά σταθερούς χειρουργημένους ή όχι ασθενείς, εξαιρώντας εκείνους με οξεία στεφανιαία σύνδρομο.

Για τη θέσπιση του ασφαλέστερου ορίου στην περιοριστική στρατηγική μετάγγισης, προτείνεται η εφαρμογή ειδικών ορίων που είναι όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς τον πληθυσμό των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται σε τυχαιοποιημένη μελέτη, αντί της εφαρμογής ενός ενιαίου ορίου για όλους τους ασθενείς. Η άποψη αυτή βασίζεται στην αναγνώριση ότι διαφορετικοί πληθυσμοί ασθενών μπορεί να έχουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μετάγγισης. Π.χ. η τιμή Hgb 7 g/dL μπορεί να είναι ασφαλέστερη για ασθενής με αιμορραγία στο γαστρεντερικό γιατί μειώνει την πυλαία υπέρταση και μειώνει την πιθανότητα επανααιμορραγίας, ενώ το όριο των 8 g / dL για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο μπορεί να εξασφαλίζει την καλύτερη παροχή οξυγόνου σ' ένα ευάλωτο μυοκάρδιο²⁷.

Παρομοίως, η διάκριση μεταξύ της χρήσης ορίου των 7 g / dL για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και 8 g / dL για αιμοδυναμικά σταθερούς χειρουργημένους ή όχι ασθενείς, στηρίζεται αποκλειστικά στις τιμές που χρησιμοποιούνται σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Δεν ξέρουμε αν αυτοί οι δύο πληθυσμοί (ΜΕΘ και χειρουργημένοι ή μη) είναι βιολογικά διακριτά και έχουν πραγματικά διαφορετικές απαιτήσεις Hgb.

Συμπτωματικοί ασθενής - Σε ορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες με κατώτατα όρια μεταγγίσεων, τα συμπτώματα αναιμίας ήταν ένδειξη για μετάγγιση, ανεξάρτητα από το αν η Hgb ήταν πάνω από το καθορισμένο κατώτατο όριο. Κι αυτό γιατί είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση της συμπτωματικής αναιμίας με μετάγγιση σε όλους τους ασθενείς με Hgb <10 g / dL, ανεξάρτητα από το επίπεδο Hgb, υπό την προϋπόθεση ότι τα συμπτώματα είναι αρκετά σοβαρά και συνδέονται σαφώς με την αναιμία και όχι με την υποκείμενη νόσο.

Τα συμπτώματα της αναιμίας περιλαμβάνουν ισχαιμία του μυοκαρδίου, ορθοστατική υπόταση ή ταχυκαρδία που δεν ανταποκρίνεται στην αποκατάσταση της απώλειας υγρών. Ενώ τα συμπτώματα κόπωσης

προειδοποιούν τον κλινικό ιατρό για την παρουσία της αναιμίας, γενικά όμως δεν θεωρούνται ενδείξεις για μετάγγιση ερυθρών. Η χρόνια αναιμία μπορεί να έχει συμπτώματα όπως ευερεθιστότητα, αδυναμία, και αδυναμία άσκησης. Αυτά τα συμπτώματα όμως είναι μη ειδικά και συχνά δεν θεωρούνται επαρκείς ενδείξεις για μετάγγιση.

Μερικοί ασθενείς δεν θα εκδηλώσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της αναιμίας για διάφορους λόγους (π.χ., μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαβητική νευροπάθεια, αναλγητική θεραπεία). Έτσι, επιπλέον μετρήσεις (π.χ., ECG μεταβολές) μπορεί να είναι χρήσιμες σε ορισμένες περιπτώσεις. Όταν μεταγγίζεται ένας συμπτωματικός ασθενής, είναι σημαντικό να καθοριστεί αν τα συμπτώματα έχουν βελτιωθεί μετά την μετάγγιση, επειδή αυτό μπορεί να καθοδηγήσει την λήψη περαιτέρω αποφάσεων²⁷.

1.7 Περιοριστική στρατηγική ανάλογα με τη διάγνωση και την υποκείμενη νόσο στη ΜΕΘ

1.7.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Το βέλτιστο όριο μετάγγισης κατά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS-δηλαδή, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη) παραμένει ακαθόριστο. Η προτεινόμενη πρακτική σε ασθενείς με ACS είναι να μεταγγίζονται όταν η Hgb είναι <8 g / dL και να εξετάζεται η αναγκαιότητα μετάγγισης όταν η Hgb είναι μεταξύ 8 και 10 g / dL. Αν ο ασθενής έχει συνεχή ισχαιμία ή άλλα συμπτώματα, διατηρείται η τιμή της Hgb ≥ 10 g / dL. Σε ένα σταθερό, ασυμπτωματικό ασθενή, δεν υπάρχουν συστάσεις για μετάγγιση, αν και υπάρχει η τάση να διατηρείται υψηλότερο επίπεδο Hgb με βάση την κρίση του κλινικού γιατρού από την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και την υποκείμενη κατάσταση του ασθενούς²⁷.

Από μια δοκιμαστική μελέτη με 110 ασθενείς με ACS όπου το όριο των 10 g / dL είναι η ασφαλέστερη τιμή για αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με μετάγγιση για τιμή Hgb <8 g / dL (περιοριστική στρατηγική), η μετάγγιση για την αύξηση της Hgb ≥ 10 (ελεύθερη στρατηγική) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επιβίωση σε 30 ημέρες (98 έναντι 87%). Υπάρχει μεταβολή στην

πρακτική της μετάγγισης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI)²⁷.

Σε μια αναδρομική μελέτη όλων των επισκέψεων των ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) CathPCI Registry (2009-2013), το συνολικό ποσοστό της μετάγγισης ήταν 2,14 τοις εκατό. Οι παράγοντες κινδύνου για μετάγγιση είναι: η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η υπέρταση, ο διαβήτης, η προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, πριν από το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή από προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Σε άλλες μελέτες, η χρήση ισχυρής αντιθρομβωτικής αγωγής έχει επίσης ταυτοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου²⁷.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει συνδέσει την ανάγκη για μετάγγιση με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας, μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI). Οι παρακάτω είναι αντιπροσωπευτικές μελέτες²⁷:

- Στη μελέτη British Columbia μεταγγιζόμενων ασθενών με PCI, σε σύγκριση με μη μεταγγιζόμενους, είχε αυξηθεί σημαντικά η θνησιμότητα 30-ημερών (12.6 % έναντι 1,3%) και ενός χρόνου (22.3 % έναντι 3,2 %).
- Δύο ξεχωριστές μελέτες μητρώου- Registry (μια από 17.901 ασθενείς από την Mayo Clinic και άλλη από 10.974 ασθενείς από Νοσοκομείο της Ουάσιγκτον) έδειξαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου με την αύξηση της ανάγκης για μετάγγιση μετά την PCI. Στη μελέτη της Mayo Clinic, αυξημένη θνησιμότητα καταδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μόνο μία ή δύο μονάδες αίματος σε σύγκριση με μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με την παρακολούθηση να εκτείνεται έως και έξι έτη μετά την PCI.
- Στη μελέτη CathPCI Registry των ΗΠΑ (2009-2013), που αναφέρεται παραπάνω, η μετάγγιση συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, και ενδονοσοκομειακό θάνατο (4,5 έναντι 1,8, 2,0 έναντι 0,2, και 12,5 έναντι 1,2 %, αντίστοιχα).

Πιθανοί μηχανισμοί της δυσμενούς έκβασης μετά από μετάγγιση

Οι ασθενείς που έχουν ανάγκη από μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών μετά την PCI έχουν βρεθεί να είναι μεγαλύτερης ηλικίας και να έχουν μεγαλύτερη συννοσηρότητα από μη μεταγγιζόμενους ασθενείς. Η ρύθμιση για αυτά τα χαρακτηριστικά αναφοράς έγινε χρησιμοποιώντας είτε πολυπαραγοντικά μοντέλα ή / και τις τάσεις ανάλυσης και έχουν δείξει ότι η μετάγγιση να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και κατά την μελέτη επιβίωσης ενός έτους. Ενώ οι στατιστικές μέθοδοι δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως τα συμπεράσματα των αναδρομικών μελετών, διάφορες εξηγήσεις, έχουν προταθεί για τη σχέση μεταξύ της μετάγγισης αίματος και της αύξησης θνησιμότητας²⁷:

- Η άνοδος του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης μέσω της μετάγγισης αυξάνει την παροχή οξυγόνου, αλλά μέσω μετρήσεων η οξυγόνωση των ιστών δεν αλλάζει ή, στην πραγματικότητα, μπορεί να μειωθεί. Η αποθήκευση των συμπυκνωμένων ερυθρών μπορεί να οδηγήσει σε παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων και περισσότερο εύθραυστα κυττάρα, επιρρεπή σε αιμόλυση, με μειωμένη δραστικότητα νιτρικού οξειδίου (με αποτέλεσμα λιγότερη αγγειοδιαστολή κατά την αποσύνδεση της παροχής οξυγόνου) και εξάντληση του 2,3-diphosphoglyceric οξέος (που οδηγεί σε μειωμένη απόδοση οξυγόνου στους ιστούς).
- Η μετάγγιση μπορεί να έχει προθρομβωτικό αποτέλεσμα, λόγω της ενίσχυσης του αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου (PAI) -1 κατά την αποθήκευση των συμπυκνωμένων ερυθρών, οξεία απελευθέρωση από τα αιμοπετάλια του συνδέτη CD40 κατά τη διάρκεια της μετάγγισης, απελευθέρωση της διφωσφορικής αδενοσίνης από τις αποθηκευμένες μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, και σχετική ελλείψη σε NO στα προϊόντα αίματος.
- Αιμολυτικές αντιδράσεις και μετάγγιση μεγάλου όγκου (π.χ., διαταραχή της πηκτικότητας, διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της θνησιμότητας.

1.7.2 Καρδιαγγειακή νόσος

Η απόφαση για τη μετάγγιση ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να λαμβάνεται ανάλογα και με τη φύση της καρδιαγγειακής διαταραχής. Π.χ, είναι πιθανό ότι οι ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα απαιτούν διαφορετικά κατώτατα όρια για μετάγγιση από ό, τι ασθενείς με άλλη νόσο ή ασθενείς με σταθερή στεφανιαία αρτηρία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος - ένα κατώφλι μετάγγισης 8 g / dL Hgb υποστηρίζεται από την ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων μελετών που περιελάμβανε ασθενείς με στεφανιαία νόσο²⁷.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS), η οποία διαπίστωσε ότι σε σύγκριση με το κατώτατο όριο των 10 g / dL, η περιοριστική στρατηγική μετάγγισης (μετάγγιση με όριο 8 g / dL ή μετάγγιση υπό συμπτώματα) δεν συνδέθηκε με χειρότερα αποτελέσματα, με εξαίρεση την αύξηση των MI, που ήταν οριακά στατιστικώς σημαντική.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, θεωρούμε το όριο των 8 g / dL ασφαλές για ασυμπτωματικούς ασθενείς ή ασθενείς με ρυθμισμένη στεφανιαία νόσο.

Η μετάγγιση συμπτωματικών ασθενών με στεφανιαία νόσο εξαρτάται από τα συμπτώματα και την κλινική κρίση, και το βέλτιστο κατώτατο όριο για ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα παραμένει απροσδιόριστο³⁹.

1.7.3 Καρδιακή ανεπάρκεια

Αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια (HF) συχνά συνυπάρχουν για διάφορους λόγους (π.χ. σηματοδότηση μέσω κυτοκινών, αναιμία εξ αραιώσεως, θεραπεία για HF). Πολλοί ειδικοί θεωρούν την αναιμία ως δείκτης- υποκατάστατο της φτωχής πρόγνωσης των ατόμων με HF, αντί για θεραπευτικό στόχο. Αυτή η ιδέα υποστηρίχθηκε από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με 2278 ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, στην οποία η αύξηση της συγκέντρωσης από 9-12 g / dL σε 13 g / dL με χρήση ερυθροποιητίνης δεν κατάφερε να βελτιώσει τα αποτελέσματα^{27,28}.

1.7.4 Τραύμα / μαζική μετάγγιση

Η χρήση μαζικής μετάγγισης σε κρίσιμη κατάσταση, σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή δεν μπορεί να καθοδηγείται μόνο από τα επίπεδα Hgb ενώ συχνά το διάστημα για να ληφθούν οι μετρήσεις της Hgb είναι κρίσιμο για τη ζωή του ασθενή.

Η μαζική μετάγγιση, ιστορικά ορίζεται ως η μετάγγιση 10 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε 24 ώρες και είναι επιλογή στη μαζική και ανεξέλεγκτη αιμορραγία. Τέτοιες μεταγγίσεις σχετίζονται με αιμοστατικές και μεταβολικές επιπλοκές. Η μαζική μετάγγιση απαιτεί την επιλογή των κατάλληλων ποσοτήτων και των προϊόντων των συστατικών του αίματος που θα χορηγηθούν, και απαιτεί να ληφθούν υπόψη μια σειρά από ζητήματα, όπως ο όγκος, η οξυγόνωση των ιστών, η διαχείριση της αιμορραγίας και οι ανωμαλίες πήξης, καθώς και οι μεταβολές του ιονισμένου ασβεστίου, καλίου και της οξεοβασικής ισορροπίας. Μια επισκόπηση της προσέγγισης “Advanced Trauma Life Support” στη μαζική μετάγγιση με κρυσταλλοειδή υγρά και συμπυκνωμένα ερυθρά όπως και η προσέγγιση “έλεγχος ζημιάς” προτείνουν χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος σε αναλογία 1: 1²⁷.

Ενώ η θεραπεία υποκατάστασης με πλάσμα, αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν πρέπει γενικά να βασίζεται σε καμιά καθορισμένη φόρμουλα, τα αποτελέσματα από μια σειρά μελετών παρατήρησης υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σοβαρό τραύμα, μαζική αντικατάσταση αίματος και διαταραχές πήκτικότητας έχουν βελτιωμένη επιβίωση όταν η αναλογία των μεταγγιζόμενων μονάδων φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), αιμοπεταλίων και συμπυκνωμένων ερυθρών πλησιάζει το 1: 1: 1 (προσέγγιση ελέγχου ζημιάς - the “damage control” approach)

Η φυσιολογία που υποστηρίζει την 1: 1: 1 (FFP: αιμοπετάλια: RBCs) προσέγγιση προέρχεται από την ύπαρξη οξείας διαταραχής πήκτικότητας κατά το τραύμα και την αραιή φύση των συμβατικών προϊόντων του αίματος. Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ανεξέλεγκτη αιμορραγία και καταπληξία έχουν συνήθως απώλεια από 30 έως 40% του όγκου του αίματος τους. Συμβατική ανάνηψη με κρυσταλλοειδή θα οδηγήσει ταχέως σε περισσότερο από 50% αραιώση των παραγόντων πήξης και σε μείωση της παραγωγής θρομβίνης. Ανάνηψη με FFP, αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια σε αναλογία 1: 1: 1

(αναλογίες ανά μονάδα) σημαίνει ότι το πραγματικό αίμα που δίνεται έχει συγκέντρωση παράγοντα πήξης 65 % του κανονικού, αριθμός των αιμοπεταλίων $88 \times 10^9 / L$, και αιματοκρίτης 29 %. Επειδή το 30 % των αιμοπεταλίων και 10 % των RBC που χορηγείται δεν θα αποδοθεί στην κυκλοφορία, οι θεραπευτικές-πραγματικές τιμές είναι 65 % συγκέντρωση του παράγοντα πήξης στο πλάσμα, αριθμός αιμοπεταλίων $55 \times 10^9 / L$, και αιματοκρίτης 26 %. Έτσι, δίνοντας αποκλειστικά και μόνο τα προϊόντα αίματος, μόλις και μετά βίας διατηρούνται τα επίπεδα πάνω από τα συμβατικά όρια απαίτησης μετάγγισης. Η χορήγηση περισσότερων του ενός προϊόντος από οποιοδήποτε παράγωγο αίματος απλώς αραιώνει τα άλλα δύο, έτσι ώστε όταν δίνονται δύο μονάδες RBC για κάθε μονάδα πλάσματος και αιμοπεταλίων (1: 1: 2) η συγκέντρωση του παράγοντα πήξης στο πλάσμα φτάνει το 52 %, ο αριθμός αιμοπεταλίων στα $55 \times 10^9 / L$, και ο αιματοκρίτης στο 40% και μετά από τις απώλειες που συνδέονται με την αποθήκευση, η συγκέντρωση του παράγοντα πήξης του πλάσματος φτάνει στο 52 %, ο αριθμός αιμοπεταλίων στα $37 \times 10^9 / L$, και ο αιματοκρίτης στο 36 %. Κάθε χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος θα μειώσει περαιτέρω τα τρία συστατικά του αίματος.

Η πιο συνηθισμένη κατάσταση που απαιτεί μαζική μετάγγιση είναι το τραύμα. Άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε μαζική μετάγγιση, όπως η ρήξη κοιλιακού ανευρύσματος της αορτής, η μεταμόσχευση ήπατος, μαιευτικά περιστατικά είναι λιγότερο συχνές. Σε μια ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε σε ένα μεγάλο κέντρο τραύματος κατά τη διάρκεια του έτους 2000, 8 % του συνόλου των νέων εισαγωγών έλαβαν ερυθρά αιμοσφαίρια, 3 % έλαβε περισσότερες από 10 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της εισαγωγής, και 1,7 % έλαβε 10 μονάδες το πρώτο 24ωρο. Πιο πρόσφατα, σε μια πολυκεντρική μελέτη των κέντρων τραύματος για την απάντηση κυτοκινών στη μαζική μετάγγιση αναφέρεται η χορήγηση πλάσματος και αιμοπεταλίων ως πρώτη γραμμή μετάγγισης μείωσε το κλάσμα του συνόλου των ασθενών που έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά (κατά κανόνα 10 μονάδες ερυθρών) κατά 40 %²⁷.

Μαιευτική αιμορραγία - Εγκυμονούσες και ετοιμόγεννες γυναίκες είναι υπερπηκτικές με αντισταθμιστική υπερινωδύλωση. Όταν η αγγειακή διαταραχή οδηγεί σε μαζική αιμορραγία, εκείνες με χαμηλό ινωδογόνο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία

Επίσης σε νόσους του ήπατος – οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή κανονικών παραγόντων πήξης, αλλά και σε παραγωγή μη φυσιολογικών παραγόντων, όπως συμβαίνει σε παράγοντες εξαρτώμενους από δυσλειτουργική βιταμίνη Κ αλλά και σε αποτυχία εκκθάαρσης των θραυσμάτων ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης, που δρουν ως ανταγωνιστικοί αναστολείς των ενζύμων πήξης καταλαμβάνοντας θέσεις πρόσδεσης²⁷.

Στο σύνολό τους, τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι οι περισσότεροι τραυματίες δεν χρειάζονται μαζική μετάγγιση και η τελευταία μπορεί να γίνει με βάση και τα εργαστηριακά, αλλά περίπου το 1,7 % από τους πιο σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς θα χρειαστεί πιο έγκαιρη αντιμετώπιση των διαταραχών της πήκτικότητας που με τη σειρά της μειώνει τη συνολική χρήση του αίματος κάποιες φορές.

Η κατάλληλη φροντίδα απαιτεί γνώση και των δύο μορφών της ανάνηψης και τότε πρέπει να χρησιμοποιηθούν κρυσταλλοειδή αύξησης του όγκου για διόρθωση του ελλείμματος του όγκου του αίματος ώστε να διατηρηθεί σε γενικές γραμμές η αιμοδυναμική σταθερότητα, ενώ η μετάγγιση ερυθρών χρησιμοποιείται για να βελτιωθεί και να διατηρηθεί η οξυγόνωση των ιστών. Κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) περιέχει περίπου 200 κ.εκ. ερυθροκυττάρων και, σε έναν ενήλικα, θα αυξήσει τον αιματοκρίτη κατά περίπου 3 έως 4 ποσοστιαίες μονάδες, εκτός εάν υπάρχει συνεχής αιμορραγία.

Σε κατάσταση ηρεμίας, η απελευθέρωση οξυγόνου είναι κανονικά τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την κατανάλωση οξυγόνου, υποδεικνύοντας την παρουσία ενός τεράστιου αποθέματος. Έτσι, αν ο ενδοαγγειακός όγκος διατηρείται κατά τη διάρκεια της αιμορραγίας και η καρδιαγγειακή κατάσταση δεν είναι μειωμένη, η παροχή οξυγόνου θεωρητικά θα είναι επαρκής μέχρι ο αιματοκρίτης (συσσωρευμένος όγκος κυττάρων) να πέσει κάτω από το 10 %. Αυτό συμβαίνει επειδή η επαρκής καρδιακή παραγωγή μαζί με την αυξημένη εξαγωγή οξυγόνου μπορεί να αντισταθμίσουν τη μείωση στην περιεκτικότητα αρτηριακού οξυγόνου. Ωστόσο, η αύξηση της καρδιακής λειτουργίας απαιτεί περισσότερο οξυγόνο, έτσι ώστε το "κρίσιμο σημείο" όπου η κατανάλωση οξυγόνου γίνεται εξαρτώμενη από την παροχή οξυγόνου να είναι υψηλότερο.

1.7.5 Σηπτική καταπληξία

Περιοριστική μετάγγιση φαίνεται να είναι ασφαλής σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), με πιθανή εξαίρεση των ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο / οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η χρήση ενός ορίου 7 g / dL σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς στη ΜΕΘ υποστηρίζεται από τα δεδομένα της μελέτης Critical Care (TRICC). Αυτή η μελέτη έγινε με τυχαία επιλογή 838 ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, και με αιμοσφαιρίνη λιγότερο από 9 g / dL εντός 72 ωρών από την εισαγωγή τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Έτσι με περιοριστική στρατηγική μετάγγισης (ερυθρά αιμοσφαίρια μεταγγίζονται για συγκέντρωση Hgb <7 g / dL) η τιμή Hgb διατηρήθηκε μεταξύ 7 -9 g / dL ενώ με ελεύθερη στρατηγική (ερυθρά αιμοσφαίρια μεταγγίζονται για Hgb <10 g / dL) η Hgb διατηρήθηκε μεταξύ 10 - 12 g / dL. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 58 χρόνια, και το 82 % των ασθενών ήταν σε μηχανικό αερισμό⁴⁴.

Ωστόσο, τα ποσοστά θνησιμότητας 30 ημερών ήταν χαμηλότερα με την περιοριστική στρατηγική σε δύο προκαθορισμένες υποομάδες:

1. Οι ασθενείς με ηπιότερη κλινική εικόνα (βαθμολογία κατά APACHE II ≤ 20 ? εμφάνισαν θνησιμότητα 9 έναντι 16 %)
2. Οι ασθενείς <55 ετών (θνησιμότητα 6 έναντι 13 %)

Αντίθετα, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, υπήρξε μια αντιστροφή της τάσης σε θνησιμότητα 30 ημερών, με θνησιμότητα 30 ημερών ελαφρώς υψηλότερη για τις περιοριστικές στρατηγικές από ό,τι στην ομάδα της ελεύθερης στρατηγικής (26 έναντι 21 τοις εκατό).

Σημαντικές νοσηρότητες ήταν επίσης χαμηλότερες στην περιοριστική στρατηγική μετάγγισης. Ως παραδείγματα, αναφέρονται τα ποσοστά του εμφράγματος του μυοκαρδίου και πνευμονικού οιδήματος που ήταν χαμηλότερα στην περιοριστική στρατηγική από την ελεύθερη (0,7 έναντι 2,9 % και 5,3 % έναντι του 10,7%, αντίστοιχα).

Η χρήση ενός ορίου 7 g / dL φαίνεται να είναι επίσης ασφαλής σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Από μια μελέτη των αναγκών αίματος (μετάγγιση με τιμή αιμοσφαιρίνης ≤ 7 g / dL ή ≤ 9 g / dL, αντίστοιχα) σε ασθενείς με σηπτικό σοκ (Triss- Transfusion Requirements in Septic Shock trial) όπου έγινε τυχαία επιλογή 998 ασθενών, το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης τελικά καθορίστηκε σε

όρια κάτω από 9 g / dL. Οι ασθενείς μεταγγίστηκαν με μεμονωμένες μονάδες λευκαφαιρεμένων ερυθροκυττάρων. Η θνησιμότητα στις 90 ημέρες ήταν παρόμοια σε άτομα που μεταγγίστηκαν με την περιοριστική και την ελεύθερη στρατηγική (43 έναντι 45 %. Σχετικός κίνδυνος, 0,94, 95% CI 0,78 - 1,09). Ως κριτήρια σήψης χρησιμοποιήθηκαν π.χ., η μόλυνση, η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση, η υπόταση. Άλλες αντιδράσεις (π.χ., ισχαιμικά επεισόδια, αντιδράσεις μετάγγισης, χρήση αγγειοσυσπαστικών ή ινοτρόπου θεραπείας, ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής) ήταν επίσης παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η περιοριστική στρατηγική για τη μετάγγιση ερυθρών είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με τη ελεύθερη σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση στη ΜΕΘ, με πιθανή εξαίρεση των ασθενών με υποκείμενη ισχαιμική καρδιοπάθεια

Σε μια μελέτη με 198 τυχαίους ασθενείς της ΜΕΘ μετά από σοβαρές κοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο, οι οποίοι μεταγγίστηκαν σε κατώτατο όριο αιμοσφαιρίνης 7 ή 9 g / dL ευνοήθηκε η ελεύθερη στρατηγική με το υψηλότερο όριο αιμοσφαιρίνης (9 g / dL). Η έκβαση θνησιμότητας στις 30 ημέρες συμπεριέλαβε τα εξής αίτια θνησιμότητας: εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή, σηπτικό σοκ, οξεία νεφρική βλάβη, αναπνευστική δυσχέρεια, μεσεντερική ισχαιμία, και σηπτικό σοκ. Συμπερασματικά η θνησιμότητα σε αυτή τη μελέτη ήταν μικρότερη στην ομάδα της ελεύθερης στρατηγικής (19 έναντι 36 ασθενών, 20% έναντι 36 %). Ωστόσο, οι μεγαλύτερες TRICC και Triss δοκιμές σε ασθενείς στη ΜΕΘ, όπως και η μελέτη FOCUS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση, ευνοούν την περιοριστική μετάγγιση²⁷.

1.7.6 Οξεία αιμορραγία

Είναι μια ιδιαίτερα απαιτητική κλινική κατάσταση όπου αξιολογούνται τα όρια των μεταγγίσεων κυρίως των συμπυκνωμένων ερυθρών. Για τους ασθενείς με μαζική αιμορραγία ή όποιους είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, η μετάγγιση θα πρέπει να καθοδηγείται από το ρυθμό της αιμορραγίας και την ικανότητα για επίσχεση αυτής, και όχι από την Hgb. Ως εκ τούτου, η μετάγγιση σε οξεία αιμορραγία δεν μπορεί να καθοδηγηθεί από κατώτατα όρια²⁷.

Για τους ασθενείς που αιμορραγούν, αλλά είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, κάποια καθοδήγηση παρέχεται από μια τυχαιοποιημένη μελέτη που πρότεινε μια περιοριστική στρατηγική μετάγγισης ασφαλή για τη ρύθμιση της οξείας αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, όταν δεν υπήρχε πρόσβαση σε ταχεία ενδοσκοπική θεραπεία.

Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη από ένα μοναδικό κέντρο που περιλάμβανε 921 ασθενείς με οξεία αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σε περιοριστική ή ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης (όριο 7 g / dL έναντι 9 g / dL) προσδιόρισε τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία σε 45 ημέρες. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με μαζική αιμορραγία, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιστορικό περιφερικής αγγειακής νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου και ασθενείς με αιμοσφαιρίνη > 12 g / dL. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επείγουσα γαστροσκόπηση εντός έξι ωρών και υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική θεραπεία, όπως προβλέπεται. Σε σύγκριση με τη ελεύθερη μετάγγιση, τα όρια της περιοριστικής μετάγγισης σε αυτούς τους αιμορραγικούς ασθενείς είχαν τα εξής αποτελέσματα :

- Χαμηλότερο ποσοστό ασθενών υποβλήθηκαν σε μετάγγιση (49 έναντι 86 %) και συνολικά λιγότερες μονάδες παραγώγων (μέσος όρος 1,5 έναντι 3,7 μονάδες)
- Λιγότερες επιπλοκές (40 έναντι 48 τοις εκατό)
- Λιγότερες παρεπόμενες αιμορραγίες (10 έναντι 16 %. Σχετικός κίνδυνος 0,62? 95% CI 0,43 - 0,91)
- Λιγότεροι θάνατοι που οφείλονται σε ανεξέλεγκτη αιμορραγία (0,7 έναντι 3,1 %)
- Λιγότεροι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία (5 έναντι 9 %. Σχετικός κίνδυνος 0,55? 95% CI 0,33 - 0,92)

Αυτή η μελέτη εγείρει την πιθανότητα ότι οι ασθενείς με αιμορραγία από άλλες περιοχές (π.χ., γυναικολογική, τραύμα), οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές (π.χ., στεφανιαίοι ασθενείς) και οι οποίοι έχουν πρόσβαση σε ταχεία χειρουργική επέμβαση, με περιοριστική στρατηγική μετάγγισης μπορεί να είναι ασφαλείς και η μετάγγιση μπορεί να σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα. Αναμένονται τυχαιοποιημένες μελέτες που θα καθοδηγούν την πρακτική της μετάγγισης σε ασθενείς με αιμορραγία

1.7.7 Χειρουργημένοι ασθενείς εκτός των καρδιοχειρουργημένων

Αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ισχίου υποδηλώνουν ότι είναι λογικό να χρησιμοποιηθεί ένα χαμηλότερο όριο των 8 g / dL στην περιοριστική στρατηγική μεταγγίσεων για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, με απουσία συμπτωμάτων αναιμίας, ακόμη και σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²⁷.

Το βέλτιστο κατώφλι μετάγγισης για περιεγχειρητική μετάγγιση εξετάστηκε στη μελέτη Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS). Σ' αυτή τη μελέτη εξετάστηκαν τυχαιοποιημένοι 2016 ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με ελεύθερη έναντι περιοριστικής μετεγχειρητικής μετάγγισης μετά από χειρουργική επέμβαση ισχίου. Όλοι οι ασθενείς ήταν ≥ 50 ετών (μέση ηλικία: 82 ετών) με μετεγχειρητική τιμή Hgb < 10 g / dL. Η ελεύθερη ομάδα μετάγγισης έλαβε άμεση μετάγγιση μιας μονάδας συμπυκνωμένων RBC συν επόμενες μεταγγίσεις για να αυξήσει το επίπεδο Hgb > 10 g / dL, όταν έπεσε κάτω από αυτή την τιμή. Η περιοριστική ομάδα μετάγγισης έλαβε εφάπαξ μεταγγίσεις μόνο όταν ανέπτυξε συμπτώματα αναιμίας (που ορίζεται ως πόνος στο στήθος, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία που δεν ανταποκρίνεται στη διόρθωση του όγκου ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ή επί απουσίας συμπτωμάτων, όταν το επίπεδο Hgb έπεσε κάτω από 8 g / dL.

Τα κύρια σημεία αξιολόγησης της μελέτης ήταν ο θάνατος ή η ανικανότητα βαδίσματος σε απόσταση 10 πόδια ή σε ένα δωμάτιο χωρίς βοήθεια με διάρκεια αξιολόγησης 60 ημέρες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν συνδυαστικά αποτελέσματα ενδονοσοκομειακού εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, ή θανάτου ή επικείμενου θανάτου για οποιοδήποτε αιτία. Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Η ελεύθερη και περιοριστική ομάδα είχαν παρόμοια ποσοστά θανάτου ή ανικανότητα βάδισης στα 10 πόδια μη υποβοηθούμενη κατά την αξιολόγηση των 60 ημερών (35,2 έναντι 34,7 %, αντίστοιχα, 95% CI 0,84 - 1,22). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν κατά την παρακολούθηση 30-ημερών.

Η ελεύθερη και περιοριστική ομάδα μετάγγισης είχαν παρόμοια ποσοστά του

σύνθετου τελικού σημείου ανάμεσα σ' ένα οξύ ενδοσσοκομειακό στεφανιαίο σύνδρομο ή σε θάνατο εντός του νοσοκομείου (4,3 έναντι 5,2 %, αντίστοιχα και 99% CI 0,48 - 1,42). Ξεχωριστά, το αποτέλεσμα ήταν χαμηλότερο στην ομάδα των ελεύθερων (2,3 έναντι 3,8%, 99% CI 0,30 - 1,19), ενώ το τελικό αποτέλεσμα του νοσοκομειακού θανάτου ήταν υψηλότερο στην ομάδα των ελευθέρων μεταγίσεων (2,0 έναντι 1,4 %, 99% CI 0,58 - 3,56).

Η θνησιμότητα ήταν παρόμοια για τη ελεύθερη και περιοριστική ομάδα.

Στις 60 ημέρες, τα ποσοστά θανάτου ήταν 7,6 και 6,6 %, αντίστοιχα (99% CI 0,75 - 1,83).

Σε περίπου τρία χρόνια, τα ποσοστά θανάτου ήταν 43 και 41%, αντίστοιχα (95% CI 0,75-1,25).

Τα αίτια του θανάτου, καθώς και το ποσοστό των θανάτων που οφείλονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο, και μόλυνση ήταν συγκρίσιμα μεταξύ της ελεύθερης και της περιοριστικής ομάδας.

Σημαντικές χειρουργικές επεμβάσεις για ενδοκοιλιακά καρκινώματα με αποτέλεσμα την απαίτηση νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας αποτελούν πιθανές εξαιρέσεις. Δε χρησιμοποιούνται φιλελεύθερες στρατηγικές μετάγγισης σε αυτούς τους ασθενείς και αναμένονται πρόσθετες μελέτες³⁰.

Καρδιοχειρουργική - Δύο μελέτες που έχουν αξιολογήσει τα όρια μεταγίσεων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δείχνουν ότι η περιοριστική στρατηγική μετάγγισης με κατώτατο όριο Hgb 8 g / dL φαίνεται να είναι ασφαλής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοπνευμονική παράκαμψη²⁷:

Η πρώτη μελέτη με τυχαία επιλογή 428 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) σε μετεγχειρητική μετάγγιση είτε με Hgb <8 g / dL, ή σε θεσμικό κατευθυντήριο γραμμή της Hgb <9 g / dL. Δεν υπήρχε διαφορά στη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα, ή στην αυτοαξιολόγηση της κόπωσης ή στην αναιμία μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ποσοστά των μετεγχειρητικών μεταγίσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερα για την ομάδα με το χαμηλότερο όριο μετάγγισης (0,9 έναντι 1,4 RBC μονάδων / ασθενή), που ανέρχεται σε εξοικονόμηση 500 μονάδων RBC ανά 1000 CABG.

Στη δεύτερη μελέτη συμπεριλήφθηκαν τυχαίοποιημένοι 502 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοπνευμονική παράκαμψη και αντιμετωπίστηκαν με ελεύθερη ή περιοριστική

στρατηγική μετάγγισης (για να διατηρηθεί ο αιματοκρίτης στο 30 ή 24 %, αντίστοιχα) κατά την χειρουργική επέμβαση και τη μετεγχειρητική περίοδο (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery; TRACS). Τα κύρια σημεία αξιολόγησης ήταν ο θάνατος εντός 30 ημερών από όλα τα αίτια θνησιμότητας, καρδιογενές σοκ, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή οξεία νεφρική βλάβη που απαιτεί αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση. Δεν υπήρχε καμία διαφορά σε αυτά τα σύνθετα σημεία αξιολόγησης μεταξύ των ομάδων (10 % ελεύθερη έναντι 11 % περιοριστική στρατηγική). Ανεξάρτητα από τη στρατηγική μετάγγισης, ο αριθμός των μεταγγίσεων συσχετίζεται με τις κλινικές επιπλοκές και το θάνατο (HR 1.2 για κάθε μονάδα μετάγγισης).

Με βάση αυτές τις μελέτες, ένα περιοριστικό όριο μετάγγισης για να διατηρήσει την Hgb στα 8 g / dL ή τον αιματοκρίτη πάνω από 24 % φαίνεται να είναι ασφαλής σε αυτόν τον πληθυσμό.

1.7.8 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι πολύπλοκη.

Αναιμία έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) <13,0 g / dL για ενήλικες άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η συγκέντρωση Hgb <12,0 g / dL για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες²⁷. Με βάση αυτά τα κριτήρια, σχεδόν το 90 % των ασθενών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) <25 έως 30 mL / min έχουν αναιμία, συχνά με τα επίπεδα Hgb <10 g / dL. Μετά την έγκριση της ανασυνδυσσμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (epoetin alfa, EPO) από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), αυτή και άλλοι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs), έχουν γίνει το πρότυπο της φροντίδας για τη θεραπεία της αναιμίας που παρουσιάζουν οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD). Ως αποτέλεσμα, τα μέσα επίπεδα Hgb και αιματοκρίτη (HCT) σε ασθενείς με ΧΝΑ, ιδίως εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αυξήθηκαν σταθερά μέχρι το 2005. Μέχρι το 2006, το 90 % των ασθενών που διατηρήθηκαν σε χρόνια αιμοκάθαρση στις Ηνωμένες Πολιτείες έλαβαν (ESAs), με μέση τιμή Hgb μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση στα 12,0 g / dL, ενώ τα

δύο τρίτα όλων των ασθενών είχαν επίπεδα Hgb μεταξύ 11 και 13 g / dL. Η αναιμία έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως παράγοντας που συμβάλλει σε πολλά από τα συμπτώματα που σχετίζονται με μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Αυτά περιλαμβάνουν κόπωση, κατάθλιψη, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, δύσπνοια και καρδιαγγειακές συνέπειες, όπως υπερτροφία αριστερής κοιλίας και αριστερή κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία. Είναι, επίσης, συσχετισμένη με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, κυρίως λόγω καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου, με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τη θνησιμότητα σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση. Οι συσχετισμοί, ωστόσο, δεν αποδεικνύουν υπαιτιότητα. Μπορεί, όμως, να αντανakλούν τις υποκείμενες συνθήκες και τη σοβαρότητα της ασθένειας που συμβάλλουν τόσο στη σοβαρότητα της αναιμίας, τόσο σε μειωμένη ανταπόκριση σε ESAs όσο και σε χειρότερη έκβαση.

Επίπεδα στόχοι - Ιδανικά, ο στόχος τιμής αιμοσφαιρίνης (Hgb) ή αιματοκρίτη (HCT) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), που αντιμετωπίζονται με οποιοδήποτε ερυθροποιητικό μέσο θα ορίζεται ως εκείνη η αξία που είναι κλινικά βέλτιστη για κάθε ασθενή, με βάση την ειδική κατάστασή του, όπως το γενικό επίπεδο οργανικής λειτουργίας και συνοδά νοσήματα, όπως η ισχαιμική στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι υπάρχει μικρό όφελος, και ακόμη και πιθανός κίνδυνος, με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τη στόχευση και τη διατήρηση των επιπέδων Hgb > 13 g / dL σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση. Σε καρκινοπαθείς με συνοδό αναιμία, υπάρχει παρόμοια σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων Hgb και αυξημένης συχνότητας εμφάνισης θρομβωτικών και αγγειακών επεισοδίων που φτάνει μέχρι και το θάνατο όταν χρησιμοποιούνται ESA's. Αναγνωρίζουμε ότι το μεγαλύτερο μέρος των αποδεικτικών στοιχείων αφορά κυρίως ασθενείς με ΧΝΑ που είναι > 60 ετών και έχουν σημαντικά συνοδά νοσήματα όπως διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα. Έτσι, μπορεί να μην ισχύει για τους νεότερους, πιο υγιείς ασθενείς. Τα αποτελέσματα από δοκιμές σε ασθενείς με ΧΝΑ έχουν επίσης επεκταθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση.

Η πιο πρόσφατη προειδοποίηση σχετικά με τα ESAs συστήνει ότι οι κλινικοί γιατροί και οι ασθενείς με ΧΝΑ σταθμίζουν τα οφέλη των ESAs για να μειώσουν την ανάγκη μεταγγίσεων έναντι των αυξημένων κινδύνων για σοβαρά, ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια. Το ένθετο δηλώνει ότι, για κάθε ασθενή, θα πρέπει κανείς να εξατομικεύσει τη δοσολογία και την χαμηλότερη δόση του ESA ώστε να είναι αρκετή για να μειώσει την ανάγκη για μετάγγιση. Παρά το γεγονός ότι συνήθως δε επιτυγχάνεται ο στόχος για την Hgb, το ένθετο προβλέπει ότι, για τους ασθενείς με ΧΝΑ που δεν είναι σε αιμοκάθαρση, πρέπει κανείς να εξετάσει την έναρξη της θεραπείας με ESAs μόνο όταν το επίπεδο Hgb είναι <10 g / dL και να μειώσουν ή να σταματήσουν τη δόση αν η επίπεδο Hgb υπερβαίνει τα 10 g / dL. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία ESA όταν το επίπεδο Hgb είναι <10 g / dL και να μειωθεί ή να διακοπεί η δόση αν το επίπεδο Hgb υπερβαίνει τα 11 g / dl.

Για τους περισσότερους ασθενείς σε αιμοκάθαρση, θα χορηγηθούν ESA όταν τα επίπεδα Hgb είναι <10 g / dL, έστω και αν δεν υπάρχουν συμπτώματα που σχετίζονται άμεσα με αναιμία, προκειμένου να μειωθούν οι ανάγκες για μετάγγιση. Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζονται όλοι οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση με ESA. Για ορισμένους ασθενείς σε αιμοκάθαρση, θα αρχίσουμε ESA σε χαμηλότερα επίπεδα Hgb, αν όχι καθόλου, ενώ αρχίζουμε ESA σε υψηλότερα επίπεδα Hgb για άλλους ασθενείς σε αιμοκάθαρση, που έχουν σαφή συμπτώματα της αναιμίας ή άλλα λειτουργικά θέματα ή θέματα ποιότητας ζωής τους σχετιζόμενα με αναιμία. Στους περισσότερους ασθενείς σε αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ESA, διατηρούμε τα επίπεδα μεταξύ 10,0 και 11,5 g / dL. Δεν τίθεται στόχος συγκέντρωσης Hgb > 13 g / dL.

Για τους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υφίστανται αιμοκάθαρση, θα χορηγηθούν ESA όταν τα επίπεδα Hgb είναι <10 g / dL για να διατηρηθούν τα επίπεδα Hgb μεταξύ 10,0 και 11,5 g / dL. Ωστόσο, οι στόχοι της θεραπείας με ESA είναι συγκεκριμένοι ανά ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, είμαστε προσεκτικοί όσον αφορά τα πιθανά συμπτώματα της αναιμίας σε νεότερους ασθενείς, οι οποίοι έχουν ΧΝΑ με λίγα συνοδά νοσήματα, οι οποίοι δεν εκπροσωπούνται στις μελέτες της Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) που αναφέρονται στο ένθετο της συσκευασίας. Μεταξύ αυτών των ασθενών (π.χ., νεότεροι, με λίγα συνοδά νοσήματα) των οποίων τα συμπτώματα της αναιμίας δεν ανταποκρίνονται στα επίπεδα του Hgb 10,0 - 11,5

g / dL, διατηρούμε Hgb επίπεδα > 11,5 g / dL, αφού συζητήσουμε πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη για κάθε ασθενή, αλλά δεν υπερβαίνουμε τα Hgb επίπεδα > 13,0 g / dL.

Η λογική για τον περιορισμό του παραπάνω στόχου Hgb σε 11,5 g / dL, αντί 11,0 g / dL μεταξύ ασθενών με ΧΝΑ που υφίστανται ή δεν υφίστανται αιμοκάθαρση είναι ότι, στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, η τιμή της Hgb για την ομάδα ελέγχου -κοντρόλ ήταν συνήθως ≤ 11.5 g / dL. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα οφέλη των συγκεντρώσεων Hgb μεταξύ 11,5 και 13,0 g / dL. Όπως προαναφέρθηκε, Hgb τιμές > 13 g / dL συνδέονται με δυσμενή έκβαση.

Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής - Υπάρχει τώρα γενική συμφωνία ότι η μερική διόρθωση της σοβαρής αναιμίας σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) και ΧΝΑ μέσω της διαθεσιμότητας παραγόντων διέγερσης ερυθροποίησης (ESA) βελτιώνει φυσιολογικές και κλινικές παραμέτρους και την ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τα πολύ χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hgb) που έπρεπε να αντιμετωπιστούν πριν από τους ESAs. Ωστόσο, τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη διατήρηση διαφορετικών επιπέδων Hgb είναι λιγότερο καλά καθορισμένα.

- Οι κατευθυντήριες γραμμές (KDIGO) από το National Kidney Foundation (NKF) για την αναιμία στη ΧΝΑ είχαν αρχικά δημοσιευθεί το 1997, και αναθεωρήθηκαν το 2001 και το 2006. Η ενημερωμένη έκδοση του 2007 για την τιμή Hgb συνέστησε ότι πρέπει γενικά να είναι στην κλίμακα από 11 έως 12 g / dL σε όλους τους ασθενείς με CKD. Συνέστησε επίσης ότι ο στόχος Hgb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 13 g / dL. Ωστόσο, αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές είχαν εκδοθεί πριν από την τροποποίηση της δοσολογίας από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), η οποία δημοσιεύθηκε το 2011.
- Νεφρική Ανεπάρκεια το 2012: Βελτίωση των παγκοσμίων αποτελεσμάτων από τις κατευθυντήριες οδηγίες (KDIGO) που πρότειναν ότι τα ESAs δεν πρέπει να χορηγούνται σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν

συγκεντρώσεις Hgb ≥ 10 g / dL. Για ασθενή που δεν έχει υποβληθεί σε αιμοκάθαρση με Hgb < 10 g / dL, η απόφαση για να ξεκινήσει ESA θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το ρυθμό μείωσης της συγκέντρωσης Hgb, την προηγούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία σιδήρου, το ρίσκο μετάγγισης, τους κινδύνους που σχετίζονται με την θεραπεία με ESA, και την παρουσία συμπτωμάτων. Μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση, η KDIGO προτείνει την έναρξη ESA όταν η συγκέντρωση Hgb είναι < 10 g / dL.

- Οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO 2012 δείχνουν ότι τα ESA δεν θα πρέπει γενικά να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση συγκεντρώσεων Hgb $> 11,5$ g / dL, και ότι η εξατομίκευση της θεραπείας είναι απαραίτητη καθώς μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν βελτιώσει στην ποιότητα ζωής σε Hgb ≥ 11.5 g / dL. Οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO συνιστούν ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν ESA για να διατηρήσουν Hgb ≥ 13 g / dL.
- Οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO 2012 συνιστούν ότι τα ESA πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή, ή και καθόλου, σε ασθενείς με ΧΝΑ με ενεργή κακοήθεια, ειδικά αν αναμένεται θεραπεία, ή με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ιστορικό κακοήθειας.

Η τρέχουσα πρακτική και οι συστάσεις για την τιμή-στόχο Hgb ή αιματοκρίτη (HCT) κυμαίνεται σε ασθενείς με ΧΝΑ και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αντανάκλουν τις τρέχουσες κανονιστικές πρακτικές, καθώς και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Στην κλινική πράξη, είναι δύσκολο να διατηρηθούν τα ατομικά επίπεδα των τιμών Hgb ενός ασθενή σταθερά για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Ποιότητα ζωής - Βελτιωμένη ποιότητα ζωής και λειτουργικής κατάστασης συνδέεται με την επίτευξη μιας σχεδόν φυσιολογικής ή φυσιολογικής συγκέντρωσης Hgb σε ορισμένες, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες Quality of life²⁷.

- Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις του 2010 κατέληξαν στο ότι η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων για να αυξηθούν τα

επίπεδα Hgb, βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση, την ενέργεια, και τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ΧΝΑ.

- Οφέλη στην ποιότητα της ζωής με μια κανονική συγκέντρωση Hgb παρουσιάζονται στην μελέτη CREATE. Σε σύγκριση με την ομάδα με τιμές Hgb 10.5 έως 11.5 g / dL, οι ασθενείς της ομάδας με επίπεδα 13,0 - 15,0 g / dL Hgb είχαν, στο τέλος του πρώτου έτους, σημαντικά καλύτερη ποιότητα ζωής, και καλύτερη ψυχική υγεία, σωματική λειτουργία, την κοινωνική δραστηριότητα και ζωτικότητα. Η καλή υγεία και η ζωτικότητα διατηρήθηκαν και κατά το δεύτερο έτος της μελέτης.
- Βελτίωση στην ποιότητα ζωής, στις νευρογνωστικές λειτουργίες και στην απόδοση κατά την άσκηση έχει σημειωθεί σε επιπλέον μελέτες με σχεδόν φυσιολογική ή κανονικοποιημένη Hgb. Παρόμοιο όφελος έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με κακοήθεια που έχουν λάβει ερυθροποιητικούς παράγοντες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Η μελέτη NHT των ΗΠΑ τερματίστηκε πρόωρα επειδή η ομάδα είχε κανονικές τιμές έδειξε υψηλότερη θνησιμότητα που γινόταν στατιστικά σημαντική. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη CHOIR ασθενών με ΧΝΑ που πρόκειται να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση. Αυξημένη θνησιμότητα έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με κακοήθεια που έχουν λάβει ερυθροποιητικούς παράγοντες.

Πρόσθετα, είναι δυνατόν, σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα Hgb να περιλαμβάνουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θρόμβωση αρτηριών και φλεβών και υπέρταση²⁷:

- Στη μελέτη TREAT, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου με χορήγηση darbepoetin alfa (101 έναντι 53 ασθενών με εικονικό φάρμακο, HR 1.92, 95% CI 1,38 - 2,68). Σε μια άλλη μελέτη, αυξημένος κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ τυχαίων ασθενών που υποβάλλονταν σε περιστατική αιμοκάθαρση με επίπεδα Hgb από 13,5 - 14,5 g / dL έναντι 9.5 έως 11.5 g / dL.
- Η συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης ήταν υψηλότερη με

φυσιολογικά επίπεδα Hgb στη μελέτη NHT στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρήθηκαν σε άλλες μικρότερες μελέτες.

- Αύξηση θρομβωτικών επεισοδίων έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με κακοήθεια που έχουν λάβει ερυθροποιητικούς παράγοντες.
- Ένας σημαντικός αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν ESA θα αναπτύξει αύξηση της διαστολικής πίεση σε ≥ 10 mmHg. Ωστόσο, καμία διαφορά στην πίεση του αίματος δεν παρατηρήθηκε στα δύο σκέλη της NHT μελέτης στις ΗΠΑ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων Hgb δεν δημιουργεί πρόσθετο κίνδυνο για υπέρταση.
- Μια post-hoc ανάλυση της μελέτης CHOIR, έδειξε ότι υψηλότερη τιμή- στόχος Hgb συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΑ.

Συνολικά, οι δυσμενείς συνέπειες μπορεί να προκύψουν είτε άμεσα από τα υψηλότερα επίπεδα Hgb, είτε ως αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Μπορεί επίσης να υπάρχουν έμμεσες επιπτώσεις που οφείλονται σε υψηλότερες δόσεις ESA, σε επιπλέον ενδοφλέβια (IV) σιδήρου που απαιτούνται για την υποστήριξη των υψηλότερων επιπέδων Hgb (αν και αναπόδεικτο), ή σε μεταβολές της επάρκειας αιμοκάθαρσης.

Το οικονομικό κόστος για τη διατήρηση υψηλότερων επιπέδων Hgb είναι επίσης σημαντικά αυξημένο. Μια έκθεση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διατήρηση τιμής Hgb από 11 έως 12 g / dL με epoetin σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συσχετίστηκε με αυξημένο κόστος ανά αύξηση του ποιοτικού χρόνου ζωής (quality-adjusted life-year -QALY) από \$ 50.000 σε \$ 60.000 σε σχέση με αυτή που σχετίστηκε με επίπεδα τιμών Hgb από 9.5 έως 10.5 g / dL. Το οριακό κόστος ανά QALY που αποκτήθηκε για τη διατήρηση της Hgb στα 14 g / dL, σε σύγκριση με το 12,0 - 12,5 g / dL κλίμακα, εκτιμάται ότι είναι άνω των USD \$ 800.000.

Δόσεις ESA, στοχεύουν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ανταπόκριση λόγω χορήγησης ESA - Παράγοντες που εξηγούν την αυξημένη θνησιμότητα σε υψηλότερα επίπεδα Hgb περιλαμβάνουν την ανικανότητα επίτευξης των επιδιωκόμενων επιπέδων, την απουσία αρχικής απάντησης και ακριβούς επιπέδου-στόχου Hgb, τοξικές επιδράσεις υψηλότερων δόσεων ESA, παρουσία συνοσηρότητας. Η σχετική σημασία αυτών των παραγόντων αξιολογήθηκε με δευτερεύουσες αναλύσεις των μελετών CHOIR, TREAT.

- Σε μια μη κανονικοποιημένη ανάλυση της μελέτης CHOIR, συσχετίστηκε ο αυξημένος κίνδυνος του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ή εγκεφαλικό επεισόδιο) σε τέσσερις μήνες τόσο με την αδυναμία επίτευξης επιπέδων-στόχων όσο και με υψηλότερες δόσεις epoetin (> 20.000 μονάδες ανά εβδομάδα). Ωστόσο, χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο μοντέλο διαπιστώθηκε ότι μόνο υψηλή δόση θεραπείας με epoetin οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου* (HR 1.57, 95% CI 1,04 - 2,36).

Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε μεταξύ ομάδων τόσο με υψηλές όσο και χαμηλές τιμές-στόχους Hgb και ιδιαίτερα μεταξύ εκείνων που αδυνατούν να καταλήξουν σε επίπεδα στόχους Hgb. Δεν υπήρχαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ επιτευχθέντος επιπέδου Hgb και θεραπείας με υψηλές δόσεις. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια ανάλυση εννέα μηνών. Αν και αυτό είναι μια δευτερεύουσα ανάλυση της μελέτης CHOIR, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αυξημένη θνησιμότητα μπορεί να οφείλεται σε υψηλότερες δόσεις ESA και όχι στο υψηλότερο επίπεδο-στόχο της Hgb. Ως εκ τούτου, γενικά προτείνεται ότι η δόση της α-epoetin δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 20.000 μονάδες ανά εβδομάδα σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν είναι σε αιμοκάθαρση, τουλάχιστον μέχρι περαιτέρω μελέτη να αποσαφηνίζει το ζήτημα.

Δεν είναι σαφές αν τα ευρήματα αυτά επεκτείνονται και σε ασθενείς υπό

* **Πρωτεύων σύνθετο τελικό σημείο:** ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο επεισόδιο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού ή νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης.

αιμοκάθαρση. Σε μια μελέτη παρατήρησης ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η δόση της epoetin άλφα που ξεπέρασε τις 30.000 μονάδες ανά εβδομάδα δεν συσχετίστηκε με βλάβες ή οφέλη. Έτσι, η δοσολογία της epoetin άλφα για ασθενείς σε αιμοκάθαρση μπορεί να υπερβαίνει τις 20.000 μονάδες ανά εβδομάδα, αν κρίνεται απαραίτητο. Στους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ή / και δεν διατηρούν τις τιμές Hgb σε επίπεδα-στόχους, παρά τις τόσο υψηλές EPO δόσεις (20.000 μονάδες ανά εβδομάδα), θα πρέπει να αναζητηθεί η αιτία μειωμένης απόκρισης στα ESA.

Περίληψη και συστάσεις

- Η αναιμία έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας που συμβάλλει σε πολλά από τα συμπτώματα που σχετίζονται με μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Η μερική διόρθωση της αναιμίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) βελτιώνει φυσιολογικές και κλινικές παραμέτρους και την ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τα σημαντικά χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hgb) πριν από την διαθεσιμότητα των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA).
- Η θεραπεία της αναιμίας ασθενών υπό αιμοκάθαρση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Προτείνονται στοχευμένα επίπεδα Hgb στην περιοχή 10,0 - 11,5 g / dL στις περισσότερες περιπτώσεις αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης για ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με ESAs(Βαθμός 2C). Στους ασθενείς με επίπεδα Hgb > 11,5 g / dL, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα, όπως η μείωση της δόσης των ESA ή η αύξηση του διαστήματος χορήγησης για να διατηρηθούν τα επίπεδα Hgb στην περιοχή των 10,0 - 11,5 g / dL.
- Μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση με ΧΝΑ που αντιμετωπίζονται με ESA, δεν συνιστώνται επίπεδα Hgb > 13 g / dL (Βαθμός 1B). Hgb στόχους > 13 g / dL συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα.
- Η θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν αποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Για τους περισσότερους απο αυτούς που έχουν συμπτώματα που αποδίδονται σε αναιμία, προτείνεται η έναρξη ESAs όταν το επίπεδο Hgb είναι <10 g / dL (Grade 2C).

Ωστόσο, απαιτείται προσοχή με τα πιθανά συμπτώματα της αναιμίας σε νεότερους ασθενείς, οι οποίοι έχουν ΧΝΑ με λίγα συνοδά νοσήματα, όπου τα συμπτώματα της αναιμίας εμφανίζονται σε υψηλότερα επίπεδα Hgb. Για αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να ξεκινήσει η χορήγηση ESA σε επίπεδα Hgb των 10 g / dL ή ακόμη υψηλότερα, μετά την εκτίμηση πιθανών κινδύνων και ωφέλειας σε κάθε ασθενή.

- Για τους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΑ που δεν είναι σε αιμοκάθαρση και είναι υπό ESA, προτείνεται η διατήρηση των επιπέδων Hgb μεταξύ 10,0 και 11,5 g / dL (Grade 2C). Ορισμένοι κλινικοί θα επιτρέψουν επίπεδο Hgb > 11,5 g / dL για τους νεότερους ασθενείς με ΧΝΑ που έχουν λίγα συνοδά νοσήματα και οι οποίοι έχουν επίμονα, σοβαρά συμπτώματα της αναιμίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα οφέλη των συγκεντρώσεων Hgb μεταξύ 11,5 και 13,0 g / dL.
- Μεταξύ των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση και που αντιμετωπίζονται με ερυθροποιητικούς παράγοντες, δεν συνιστανται επίπεδα Hgb > 13 g / dL (Βαθμός 1B). Επίπεδα Hgb > 13 g / dL συνδέονται με δυσμενή έκβαση.

1.8 Συμπεράσματα για την εφαρμογή περιοριστικής στρατηγικής μεταγγίσεων στη ΜΕΘ

Η αναιμία σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις. Ωστόσο, τυχαίοι-πολημένες κλινικές μελέτες απαιτούνται για να διαπιστωθεί αν η μετάγγιση είναι ωφέλιμη ή επιβλαβής σε ασθενείς με αναιμία.

Υπάρχουν άριστες ενδείξεις κλινικών μελετών όπου η περιοριστική πολιτική μετάγγισης σε συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) από 7 έως 8 g / dL μπορεί να καθοδηγήσει την απόφαση για μετάγγιση στους περισσότερους ασθενείς. Η χρήση των κατώτατων ορίων, σε αυτή τη συγκέντρωση Hgb, που περιορίζουν τη μετάγγιση είναι ασφαλής στους περισσότερους πληθυσμούς ασθενών ενώ μπορεί να βελτιώσει παράλληλα και τα κλινικά αποτελέσματα και να μειώσει τις περιπτές μεταγγίσεις³².

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά πριν τη μετάγγιση. Εάν ο ασθενής είναι σταθερός, μπορεί να μην χρειάζεται μετάγγιση, ακόμη και

όταν το επίπεδο Hgb είναι από 7 έως 8 g / dL

Για τους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με σηπτικό σοκ, προτείνεται μετάγγιση για τη διατήρηση της Hgb > 7 g / dL παρά σε υψηλότερο όριο (Grade 1B). Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός σε Hgb 7 g / dL και λόγω κλινικής αξιολόγησης να μην απαιτείται μετάγγιση.

Για τους περισσότερους χειρουργικούς ή μη ασθενείς οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, καθώς και για τους περιπατητικούς ασθενείς, προτείνεται μετάγγιση αίματος για να διατηρηθεί η αιμοσφαιρίνη ≥ 7 έως 8 g / dL, αντί 10 g / dL, όπου το κατώτατο όριο προκύπτει με βάση την τιμή που καθορίστηκε ως ασφαλής στην κλινική δοκιμή της οποίας το δείγμα μοιάζει περισσότερο με την κλινική κατάσταση του ασθενή. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός σε Hgb <8 g / dL, και λόγω κλινικής αξιολόγησης να μην απαιτείται μετάγγιση.

Εξαιρούνται:

Συμπτωματικοί ασθενείς με Hgb <10 g / dL όπου θα πρέπει να μεταγγίζονται λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας και συμπτωμάτων ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπου έχουν εξατομικευμένη προσέγγιση. Μεταγγίζονται όταν η Hgb είναι <8 g / dL, η μετάγγιση είναι υπό εξέταση όταν η Hgb είναι μεταξύ 8 και 10 g / dL και διατηρείται η Hgb ≥ 10 g / dL σε ασθενή με συμπτώματα ή συνεχιζόμενη ισχαιμία. Σε ένα σταθερό, ασυμπτωματικό ασθενή, είναι άγνωστο πότε γίνεται μετάγγιση, αν και υπάρχει η τάση να διατηρούνται υψηλότερα επίπεδα Hgb ανάλογα με τα συμπτώματα του ασθενούς και την υποκείμενη νόσο. Κάποιοι εμπειρογνώμονες, προτιμούν ένα ελαφρώς χαμηλότερο όριο Hgb για μετάγγιση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ασθενείς που χρειάζονται μαζικές μεταγγίσεις όπως στα τραύματα ή στις αιμορραγίες, δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη στρατηγική των ορίων και της περιοριστικής πολιτικής μετάγγισης.

Η μετάγγιση μπορεί να είναι κατάλληλη στην ανακουφιστική φροντίδα. Μερικά προγράμματα παρέχουν μετάγγιση αίματος για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των καρκινοπαθών.

Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και των επιπέδων Hgb αμέσως μετά τη μετάγγιση μπορεί να γίνει το συντομότερο 15 λεπτά μετά τη μετάγγιση και το

αργότερο 24 ώρες μετά.

Προγράμματα διαχείρισης χορήγησης αίματος σε επίπεδο νοσοκομείου μπορεί να είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση των πρακτικών μετάγγισης και τη μείωση των περιττών μεταγγίσεων, αλλά δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την κλινική κρίση.

2. Σκοπός

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας, λαμβάνουν συχνά μεταγγίσεις αίματος και παραγόντων του. Σύμφωνα με στοιχεία μελετών το πλαίσιο και οι ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες γίνονται αυτές οι μεταγγίσεις είναι συχνά ασαφείς^{26,27}. Πάνω από το 50% των βαρέως πασχόντων ασθενών, κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ, παρουσιάζουν αναιμία λόγω αιμορραγίας ή αιμοαραίωσης. Στο 30% από αυτούς, η αιμοσφαιρίνη εισαγωγής είναι χαμηλότερη από 90 g/L. Μια εβδομάδα μετά την εισαγωγή στην ΜΕΘ το 80% των ασθενών παρουσιάζει αιμοσφαιρίνη χαμηλότερη από 90 g/L, κυρίως λόγω καταστολής της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων από λοιμώξεις. Κατά συνέπεια, περίπου το 80% των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων που πραγματοποιούνται στη ΜΕΘ έχει σαν σκοπό την διόρθωση μιας χαμηλής τιμής αιμοσφαιρίνης και όχι την αντιμετώπιση μιας ενεργού αιμορραγίας²⁶. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι η μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων στις ΜΕΘ σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων ανεπάρκειών οργάνων και ARDS²⁷. Οι ασθενείς, όμως, με ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, κρανιο-εγκεφαλικές κακώσεις, οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή που βρίσκονται στα αρχικά στάδια σηπτικού επεισοδίου πρέπει να διατηρούν μεγαλύτερες τιμές αιμοσφαιρίνης (100 g/L αντί για 70 g/L) και άρα χρειάζονται περισσότερες μεταγγίσεις²⁹.

Στις ΜΕΘ παρουσιάζεται συχνά μέτρια θρομβοκυτταροπενία ($>50 \times 10^9/L$), η οποία συνήθως σχετίζεται με σήψη ή διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Δεν υπάρχουν ακόμα μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες να μπορούν να καθοδηγήσουν την κλινική πρακτική όσον αφορά την μετάγγιση αιμοπεταλίων. Έτσι, πολλές φορές γίνονται προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, χωρίς ο ασθενείς όμως να αιμορραγεί²⁹.

Το 2011, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 13% των βαρέως πασχόντων ασθενών μεταγγίστηκε με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Το 40% από τις μεταγγίσεις αυτές πραγματοποιήθηκε σε μη αιμορραγούντες ασθενείς με φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης και σε υποθεραπευτικές δόσεις. Αυτό είναι συνέπεια του γεγονότος ότι δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τις μεταγγίσεις FFP στις μονάδες εντατικής θεραπείας²⁹.

Γίνεται λοιπόν σαφές ότι ακόμα δεν έχει αποσαφηνισθεί ποιός βαρέως πάσχων ασθενής χρειάζεται μετάγγιση, πότε πρέπει να την κάνει και πότε καλό θα ήταν να την αποφύγει καθώς και η επίπτωση των μεταγγίσεων αυτών σε διάφορους κλινικούς δείκτες στο περιβάλλον του ελληνικού νοσοκομείου. Η συγκεκριμένη καταγραφή θέλει να αποτυπώσει την τακτική που ακολουθούμε στο νοσοκομείο μας την τελευταία πενταετία.

Σκοπός του προτεινόμενου ερευνητικού πρωτοκόλλου είναι η καταγραφή των μεταγγίσεων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και η συσχέτισή τους με διάφορους κλινικούς δείκτες (βλ. παράγοντες έκβασης).

Υλικό- Δείγμα: Το δείγμα της παρούσας μελέτης που εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αγιος Σαββας περιέλαβε συνολικά 402 ασθενείς από τους οποίους οι 217 (54%) ήταν ασθενείς ογκολογικών χειρουργιών, 79 (19,7%) πολυτραυματίες και ΚΕΚ, 21 (5,2%) άτομα με παθήσεις του αναπνευστικού, 18 ασθενείς με αιμορραγία (4,5%) 10 (2,5%) καρδιολογικοί ασθενείς, 3 σηπτικούς ασθενείς(0,7%), και 18 (4,5%) διάφορα άλλα περιστασιακά σύμφωνα με τον πίνακα 2.1.

| Δείγμα ασθενών | |
|------------------------|----------------------|
| Παθήσεις | N (%)ασθενείς |
| Ογκολογικά χειρουργεία | 217 (54%) |
| Καρδιολογικά | 10 (2,5%) |
| Αναπνευστικά | 21 (5,2%) |
| Πολυτραυματίες - ΚΕΚ | 79 (19,7%) |
| Σηπτικά | 3 (0,7%) |
| Αιμορραγίες | 18 (4,5%) |
| Διάφορα | 54 (13,4%) |

Πίνακας 2.1. Κατανομή δείγματος ασθενών της παρούσας μελέτης ανάλογα με την πάθηση.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε αναδρομικά για τα πρώτα εξάμηνα των ετών 2007, 2010 και 2013.

Κριτήρια εισαγωγής: Θα μελετηθούν οι φάκελοι ασθενών

Κριτήρια αποκλεισμού: Κανένα

Παρεμβάσεις: Καμία. Πρόκειται για αναδρομική καταγραφή

Έκβαση: Παραμέτρους έκβασης θα αποτελέσουν η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, το φύλο, το υποκείμενο νόσημα, οι βιοχημικοί δείκτες αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και INR κατά την αίτηση μετάγγισης και στην έξοδο, οι οποίες θα συσχετισθούν με τις χορηγηθείσες μεταγγίσεις.

3. Μεθοδολογία

Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση των βιοχημικών δεικτών κατά την αίτηση για μετάγγιση και κατά την έξοδο χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την *ύπαρξη μετάγγισης* έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

4. Αποτελέσματα

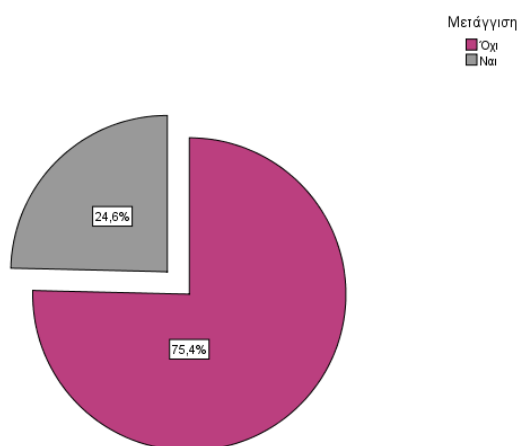
Το δείγμα αποτελείται από 402 ασθενείς με μέση ηλικία τα 57,6 έτη (18,4 έτη). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε αναδρομικά για τα πρώτα εξάμηνα των ετών 2007, 2010 και 2013. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία που αφορούν στη νοσηλεία και τις μεταγγίσεις τους.

Πίνακας 4.1. Ανάλυση του δείγματος ανά φύλο, ηλικία, διάρκεια νοσηλείας και λήψης μεταγγίσεων.

| | | N | % |
|--|----------|-------------|-----------|
| Φύλο | Άντρες | 237 | 59,0 |
| | Γυναίκες | 165 | 41,0 |
| Ηλικία, μέση τιμή (SD) | | 57,6 (18,4) | |
| Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. Εύρος) | | 6,4 (9,1) | 2 (1 - 9) |
| Μετάγγιση | Όχι | 303 | 75,4 |
| | Ναι | 99 | 24,6 |
| Αριθμός μεταγγίσεων*, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. Εύρος) | | 3,7 (4,8) | 2 (1 - 4) |

*αφορά αυτούς που μεταγγίστηκαν (N=99)

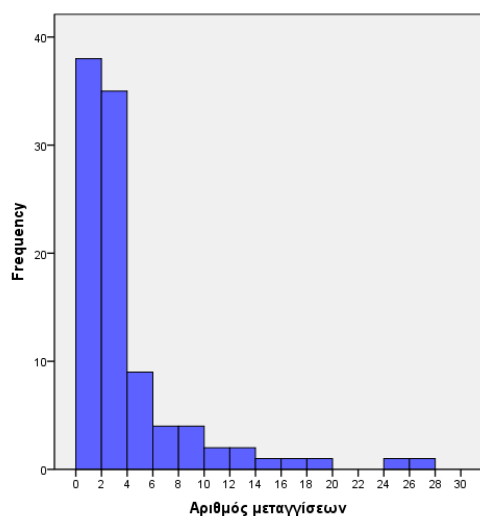
Γράφημα 4.1. Ποσοστό ασθενών που μεταγγίστηκαν.



Στην παρούσα μελέτη το 59,0% των ασθενών ήταν άντρες και η μέση ηλικία των ασθενών που μεταγγίστηκαν είναι 57,6 χρόνια.

Επίσης, η διάμεση διάρκεια νοσηλείας τους ήταν 2 μέρες (1 – 9 μέρες). Το 24,6% των ασθενών μεταγγίστηκαν με το διάμεσο αριθμό μεταγγίσεων να είναι 2 (1-4) (βλ. Πίνακα 4.1).

Γράφημα 4.2. Αριθμός μεταγγίσεων ασθενών και αναλυτικά οι συνδυασμοί των μεταγγίσεων που έκαναν οι ασθενείς.



Πίνακας 4.2. Συνδυασμοί μεταγγίσεων παραγώγων αίματος που έλαβαν οι ασθενείς

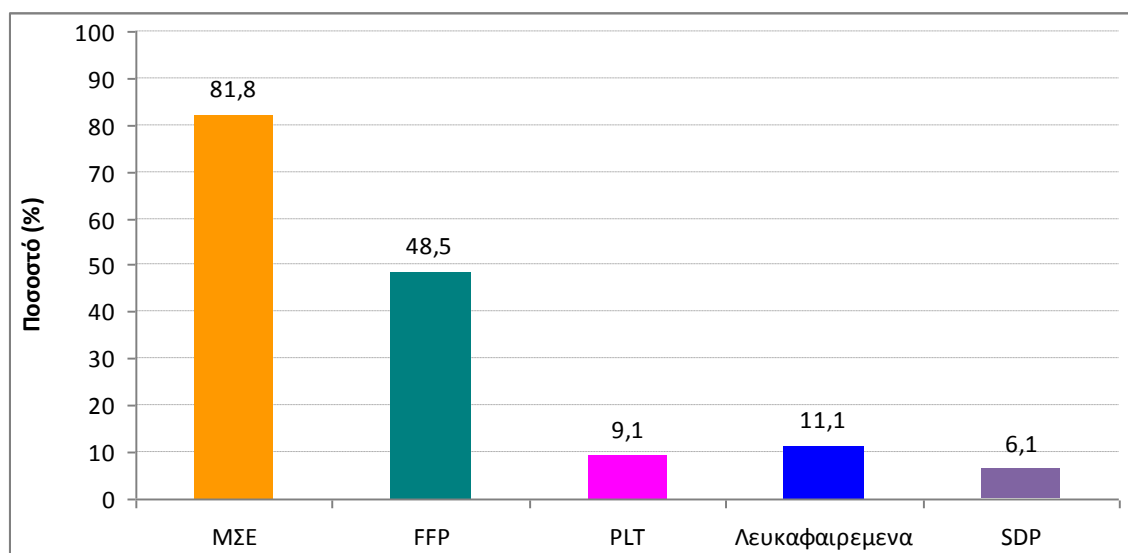
| | N | % |
|-----------------------------|----|------|
| FFP | 17 | 17,2 |
| ΜΣΕ | 48 | 48,5 |
| ΜΣΕ και FFP | 23 | 23,2 |
| ΜΣΕ και ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ | 3 | 3 |
| ΜΣΕ και FFP και ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ | 8 | 8,1 |

Πίνακας 4.3. Είδη παραγώγων κατ' απόλυτο αριθμό (με μέση τιμή και ενδιάμεσο εύρος) που χρησιμοποιήθηκαν στις μεταγγίσεις. (ΜΣΕ: Μονάδα Συμπυκνωμένων Ερυθρών, FFP: Fresh Frozen Plasma, PLT: αιμοπετάλια τυχαίου δότη, Λευκ/να ΜΣΕ : Λευκαφαιρεμένη Μονάδα Συμπυκνωμένων Ερυθρών, SDP: αιμοπετάλια από αιμοπεταλιοαφαίρεση)

| Είδος παραγώγου | N (%) Μονάδων Παραγώγου | Αν ναι, πόσες μονάδες | |
|-----------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (Ένδ. Εύρος) |
| ΜΣΕ | 81 (81,8) | 3,2 (2,8) | 2 (1 - 4) |
| FFP | 48 (48,5) | 5,0 (6,8) | 2 (1,5 - 6) |
| PLT | 9 (9,1) | 13,7 (9,2) | 12 (7 - 16) |
| Λευκ/να ΜΣΕ | 11 (11,1) | 2,5 (1,8) | 2 (1 - 4) |
| SDP | 6 (6,1) | 3,8 (3,5) | 2,5 (1 - 7) |

Στο 81,8% των μεταγγίσεων χρησιμοποιήθηκε ΜΣΕ και στο 48,5% FFP. Επίσης, στο 11,1% των μεταγγίσεων χρησιμοποιήθηκαν λευκαφαιρεμένα ΜΣΕ, στο 9,1% PLT και στο 6,1% SDP. Ο διάμεσος αριθμός μονάδων ΜΣΕ που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μεταγγίσεις ήταν 2 (1 – 4). Επίσης, ο διάμεσος αριθμός μονάδων FFP που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μεταγγίσεις ήταν 2 (1,5 – 6) και ο διάμεσος αριθμός μονάδων PLT που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μεταγγίσεις ήταν 12 (7 – 16). Ακόμα, ο διάμεσος αριθμός λευκαφαιρεμένων ΜΣΕ που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μεταγγίσεις ήταν 2 (1 – 4) και ο διάμεσος αριθμός μονάδων SDP που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μεταγγίσεις ήταν 2,5 (1 – 7).

Γράφημα 4.3. Είδος των παραγώγων ως επί τις εκατό ποσοστό που χρησιμοποιήθηκαν στις μεταγγίσεις.



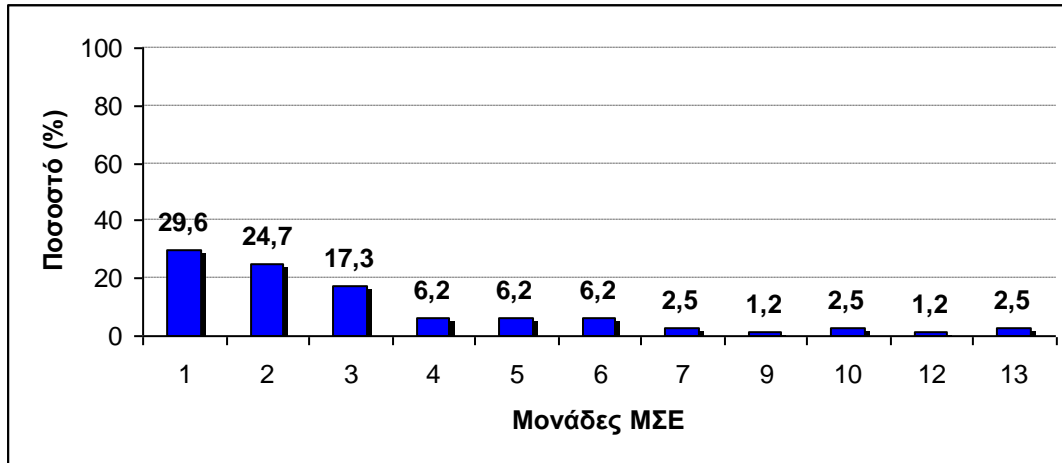
Πίνακας 4.4. Μονάδες παραγώγων που χρησιμοποιήθηκαν στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν.

| | | N(ασθενείς) | %(ασθενείς) | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| Μονάδες ΜΣΕ | 1 | 24 | 29,6 | |
| | 2 | 20 | 24,7 | |
| | 3 | 14 | 17,3 | |
| | 4 | 5 | 6,2 | |
| | 5 | 5 | 6,2 | |
| | 6 | 5 | 6,2 | |
| | 7 | 2 | 2,5 | |
| | 9 | 1 | 1,2 | |
| | 10 | 2 | 2,5 | |
| | 12 | 1 | 1,2 | |
| | 13 | 2 | 2,5 | |
| | Μονάδες FFP | 1 | 12 | 25,0 |
| | | 2 | 18 | 37,5 |
| 3 | | 1 | 2,1 | |
| 4 | | 3 | 6,3 | |
| 5 | | 1 | 2,1 | |
| 6 | | 4 | 8,3 | |
| 7 | | 2 | 4,2 | |
| 11 | | 2 | 4,2 | |

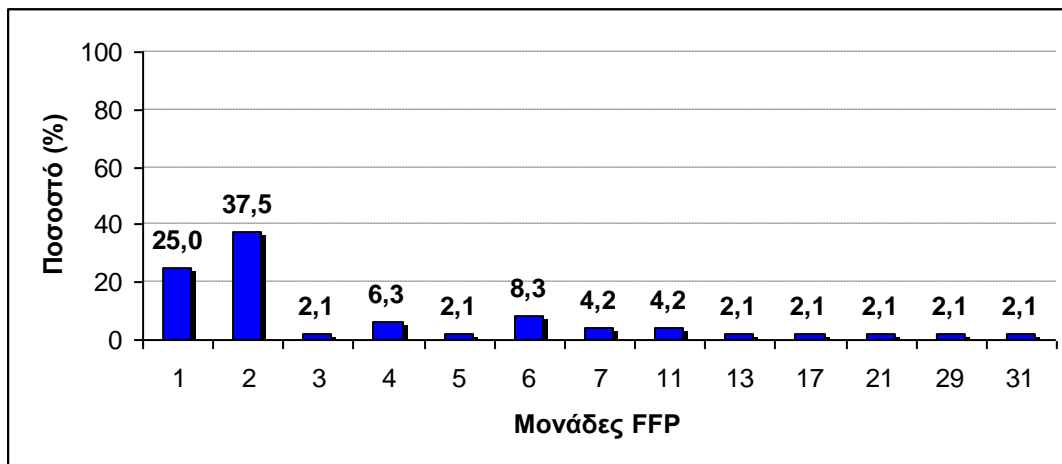
| | | | |
|-------------------------------|----|---|------|
| | 13 | 1 | 2,1 |
| | 17 | 1 | 2,1 |
| | 21 | 1 | 2,1 |
| | 29 | 1 | 2,1 |
| | 31 | 1 | 2,1 |
| Μονάδες PLT | 2 | 1 | 11,1 |
| | 6 | 1 | 11,1 |
| | 7 | 1 | 11,1 |
| | 11 | 1 | 11,1 |
| | 12 | 1 | 11,1 |
| | 13 | 1 | 11,1 |
| | 16 | 1 | 11,1 |
| | 26 | 1 | 11,1 |
| | 30 | 1 | 11,1 |
| Μονάδες Λευκαφαιρεμένα | 1 | 5 | 45,5 |
| | 2 | 2 | 18,2 |
| | 3 | 1 | 9,1 |
| | 4 | 1 | 9,1 |
| | 5 | 1 | 9,1 |
| | 6 | 1 | 9,1 |
| Μονάδες SDP | 1 | 3 | 50,0 |
| | 4 | 1 | 16,7 |
| | 7 | 1 | 16,7 |
| | 9 | 1 | 16,7 |

Το 54,3% των μεταγγίσεων με ΜΣΕ καλύφθηκαν από 2 το πολύ μονάδες. Όμοια, το 62,5% των μεταγγίσεων με FFP καλύφθηκαν από 2 το πολύ μονάδες. Το 45,5% των μεταγγίσεων με λευκαφαιρεμένα ΜΣΕ και το 50% των μεταγγίσεων με SDP καλύφθηκαν με 1 μονάδα.

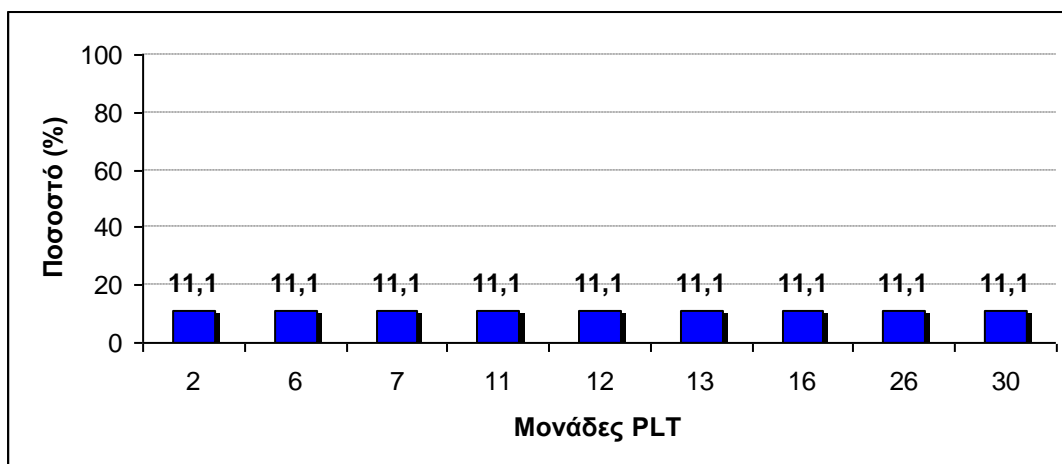
Γράφημα 4.4. Μονάδες ΜΣΕ που χρησιμοποιήθηκαν.



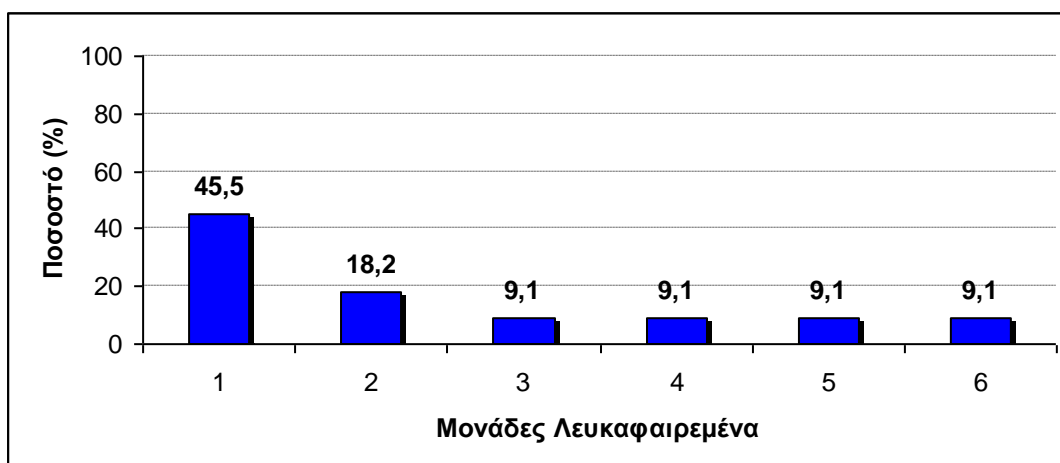
Γράφημα 4.5. Μονάδες FFP που χρησιμοποιήθηκαν.



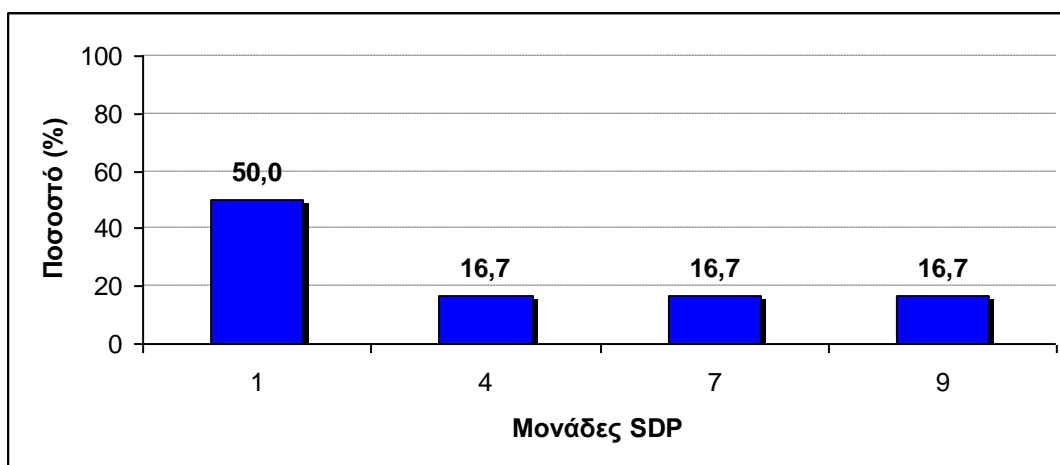
Γράφημα 4.6. Μονάδες PLT που χρησιμοποιήθηκαν.



Γράφημα 4.7. Μονάδες λευκαφαιρεμένων που χρησιμοποιήθηκαν.



Γράφημα 4.8. Μονάδες SDP που χρησιμοποιήθηκαν.



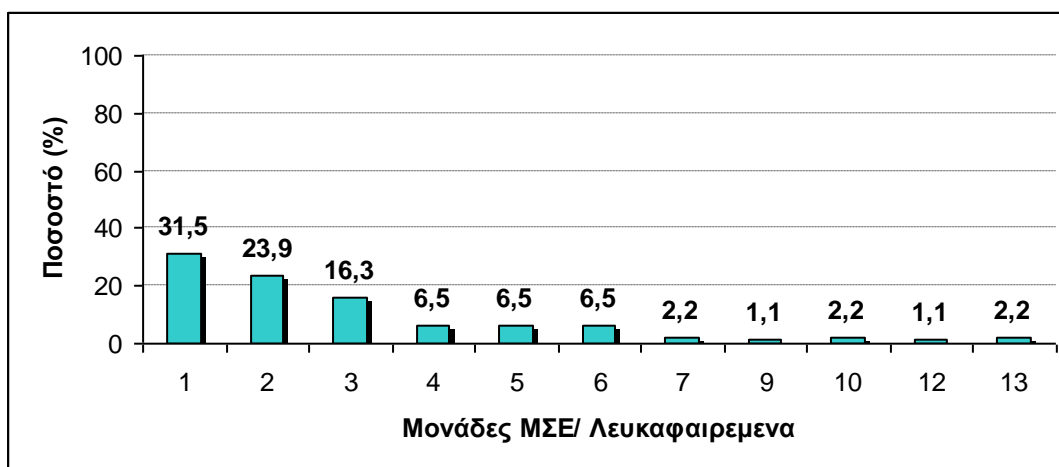
Πίνακας 4.5. Μονάδες παραγώγων συγκεντρωτικά για ΜΣΕ / Λευκ/μένα και PLT / SDP που χρησιμοποιήθηκαν στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν.

| | | N (ασθενείς) | %(ασθενείς) |
|------------------------------------|----|-----------------|-------------|
| Μονάδες ΜΣΕ/ Λευκαφαιρεμένα | 1 | 29 | 31,5 |
| | 2 | 22 | 23,9 |
| | 3 | 15 | 16,3 |
| | 4 | 6 | 6,5 |
| | 5 | 6 | 6,5 |
| | 6 | 6 | 6,5 |
| | 7 | 2 | 2,2 |
| | 9 | 1 | 1,1 |
| | 10 | 2 | 2,2 |
| | 12 | 1 | 1,1 |
| | 13 | 2 | 2,2 |

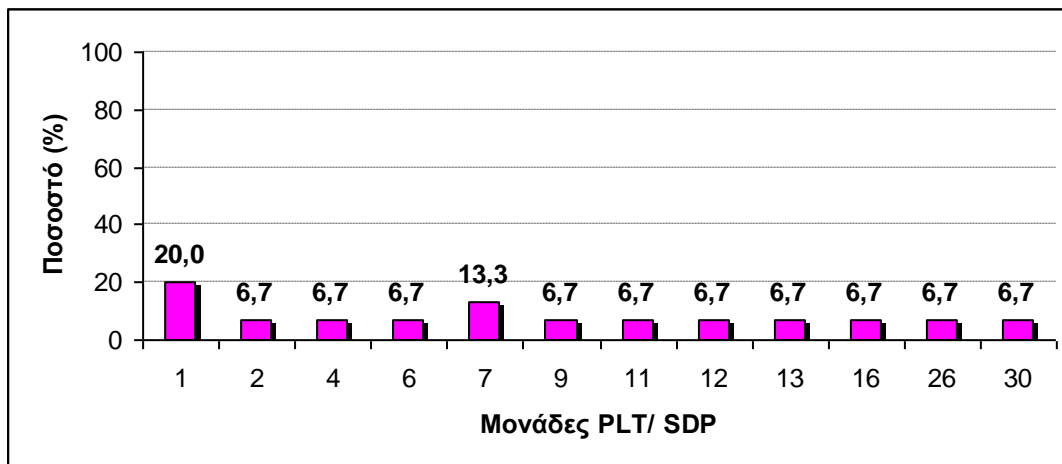
| Μονάδες PLT/ SDP | 1 | 3 | 20,0 |
|------------------|----|---|------|
| | 2 | 1 | 6,7 |
| | 4 | 1 | 6,7 |
| | 6 | 1 | 6,7 |
| | 7 | 2 | 13,3 |
| | 9 | 1 | 6,7 |
| | 11 | 1 | 6,7 |
| | 12 | 1 | 6,7 |
| | 13 | 1 | 6,7 |
| | 16 | 1 | 6,7 |
| | 26 | 1 | 6,7 |
| | 30 | 1 | 6,7 |

Το 55,4% των μεταγγίσεων με ΜΣΕ/ Λευκαφαιρεμένα καλύφθηκαν από 2 το πολύ μονάδες. Το 20,0% των μεταγγίσεων με PLT/ SDP καλύφθηκαν από μία μονάδα, όταν το 50% των μεταγγίσεων με SDP καλύφθηκαν με 1 μονάδα, κάτι αναμενόμενο αφού η μονάδα των PLT έχει μικρότερο yield από την SDP.

Γράφημα 4.9. Μονάδες ΜΣΕ/ Λευκαφαιρεμενων που χρησιμοποιήθηκαν.



Γράφημα 4.10. Μονάδες PLT/ SDP που χρησιμοποιήθηκαν.



Πίνακας 4.6. Διάγνωση ασθενών και ποσοστό μεταγγίσεων και παραγώγων ανάλογα με τη διάγνωση.

| | Σύνολο δείγματος | Μεταγγισ η | ΜΣΕ | FFP | PLT | Λευκαφαι- ρεμενα | SDP |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| Παθήσεις | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Ογκολογικά χειρουργεία | 217 (54) | 31 (14,3) | 20 (64,5) | 19 (61,3) | 1 (3,2) | 3 (9,7) | 0 (0) |
| Καρδιολογικά | 10 (2,5) | 2 (20) | 1 (50) | 1 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Αναπνευστικά | 21 (5,2) | 5 (23,8) | 5 (100) | 2 (40) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Πολυτραυματίες - ΚΕΚ | 79 (19,7) | 40 (50,6) | 37 (92,5) | 15 (37,5) | 5 (12,5) | 5 (12,5) | 2 (5) |
| Σηπτικά | 3 (0,7) | 3 (100) | 2 (66,7) | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 1 (33,3) |
| Αιμορραγίες | 18 (4,5) | 7 (38,9) | 5 (71,4) | 3 (42,9) | 1 (14,3) | 0 (0) | 1 (14,3) |
| Διάφορα | 54 (13,4) | 11 (20,4) | 11 (100) | 6 (54,5) | 1 (9,1) | 2 (18,2) | 2 (18,2) |

Το 54,0% των ασθενών (N=217) ήταν ογκολογικοί και υπεβλήθησαν σε χειρουργείο, από τους οποίους το 14,3% (N=31) μεταγγίστηκε και συγκεκριμένα το 64,5% αυτών (N=20) μεταγγίστηκε με ΜΣΕ και το 61,3% (N=19) με FFP. Ακόμα, το 19,7% των ασθενών (N=79) ήταν πολυτραυματίες – ΚΕΚ (κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις), από τους οποίους το 50,6% (N=40) μεταγγίστηκε και συγκεκριμένα το 92,5% αυτών (N=37) μεταγγίστηκε με ΜΣΕ και το 37,5% (N=15) με FFP.

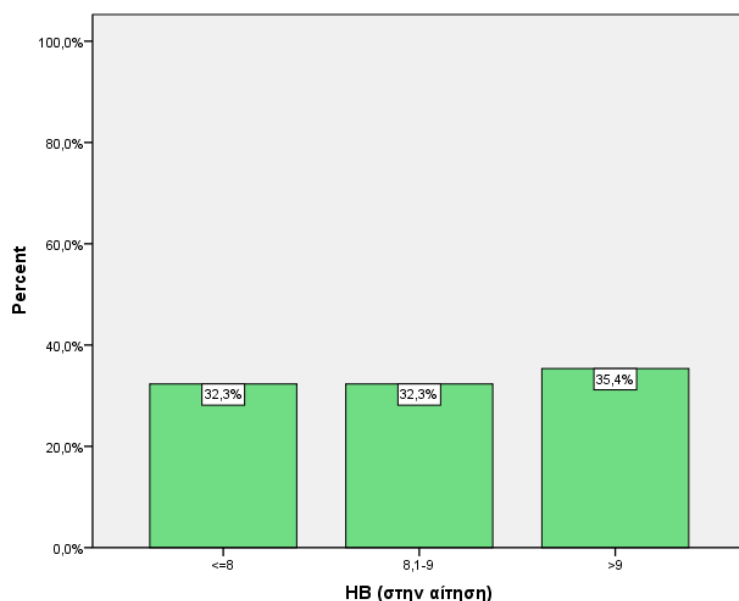
Βιοχημικοί δείκτες

Πίνακας 4.7. Κατώτατα όρια για μετάγγιση RBC σε ενήλικες και αιμοσφαιρίνη των ασθενών που μεταγγίστηκαν κατά την αίτηση για μετάγγιση.

| HB (στην αίτηση) | N | % |
|------------------|----|------|
| ≤8 | 32 | 32,3 |
| 8,1-9 | 32 | 32,3 |
| >9 | 35 | 35,4 |

Το 32,3% των ασθενών που μεταγγίστηκε είχε HB κατά την αίτηση είτε πολύ 8 μονάδες είτε 8,1-9 μονάδες. Ακόμα, το 35,4% των ασθενών που μεταγγίστηκε είχε HB κατά την αίτηση πάνω από 9 μονάδες (βλ. Πίνακα 4.6 & Γράφημα 4.3).

Γράφημα 4.11. Στο γράφημα αυτό δίνεται η αιμοσφαιρίνη των ασθενών που μεταγγίστηκαν κατά την αίτηση για μετάγγιση



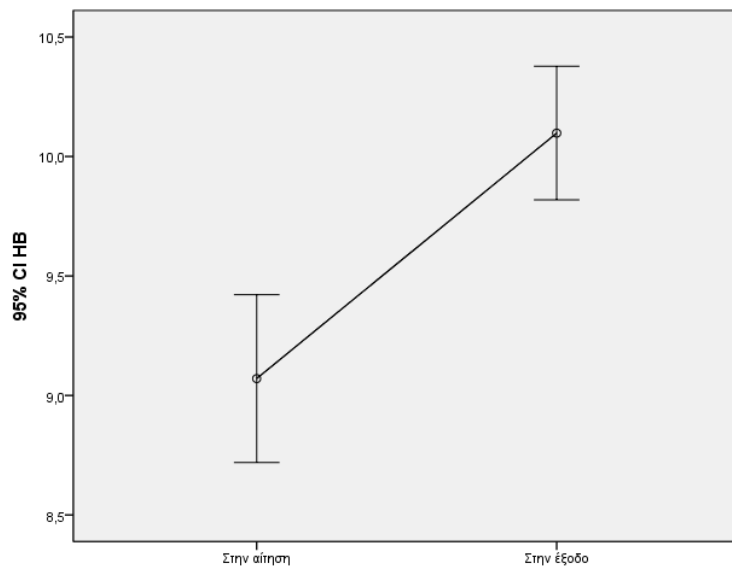
Πίνακας 4.8. Στον πίνακα αυτό δίνονται οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών από την αίτηση της μετάγγισης μέχρι την έξοδό τους.

| | Στην αίτηση | Στην έξοδο | Μεταβολή | P paired t-test |
|-----|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| | Μέση τιμή (SD) | Μέση τιμή (SD) | Μέση τιμή (SD) | |
| HB | 9,07 (1,76) | 10,1 (1,4) | 1,03 (1,75) | <0,001 |
| HCT | 27,86 (5,44) | 30,89 (4,36) | 3,03 (5,62) | <0,001 |

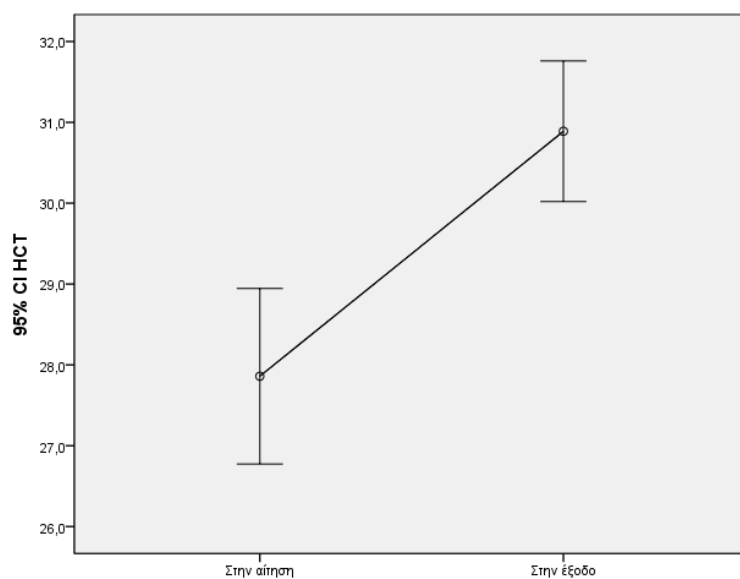
| | | | | |
|------------|-----------------|--------------------|-----------------|------------------|
| PLT | 180,55 (103,62) | 280,78 (174,29) | 100,23 (163,65) | <0,001 |
| INR | 1,32 (0,45) | 1,32 (0,35) | 0 (0,34) | 0,952 |

Υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές των HB, HCT και PLT κατά την έξοδο ενώ οι τιμές του INR δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά (βλ. Πίνακα 4.7, Γραφ. 4.4, 4.5, 4.6).

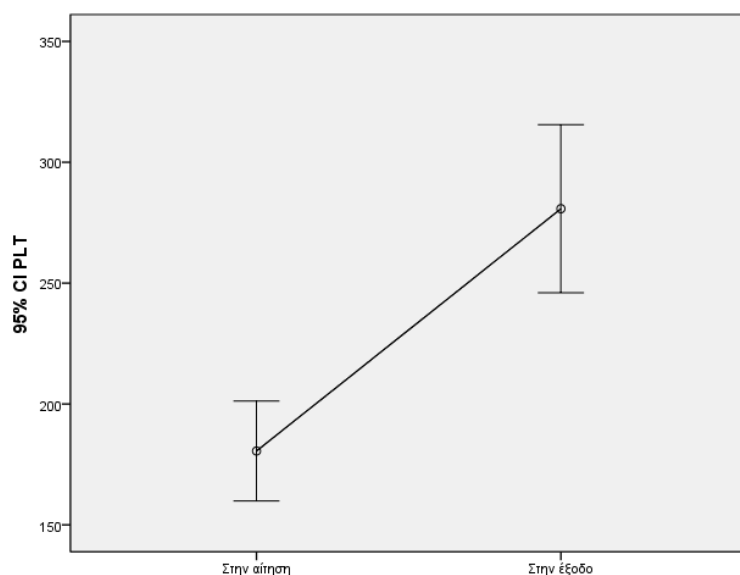
Γράφημα 4.12. Μεταβολή στην τιμή HB των ασθενών.



Γράφημα 4.13. Μεταβολή στην τιμή HCT των ασθενών



Γράφημα 4.14. Μεταβολή στην τιμή PLT των ασθενών.



Συμπερασματικά, λοιπόν, οι μεγαλύτερες ανάγκες σε παράγωγα αίματος αφορούν τα συμπυκνωμένα ερυθρά (RBC, ΜΣΕ, 81,8%). Το αμέσως επόμενο παράγωγο αίματος σε χρήση είναι το FFP (48,5%) που όμως μετά τη χορήγηση του ο δείκτης χορήγησης του INR δε φάνηκε να βελτιώνεται (Πίνακας 4.7). Έτσι εγείρονται ερωτήματα για την ορθολογική χρήση των FFP παραγώγων. Χαμηλές παραμένουν οι ανάγκες για PLT (9,1%) και SDP (6,1%). Για τα τελευταία, είναι καλό να εντατικοποιηθεί η προσέλευση εθελοντών αιμοπεταλιοδοτών, μιας και εξασφαλίζεται καλύτερης ποιότητας προϊόν και μικρότερη επιβάρυνση για το δότη, ενώ υπάρχει μεγαλύτερη ευελιξία στη διαδικασία επιλογής (αποκλεισμός δότη λόγω χαμηλής πίεσης, Hb, χαμηλού σωματικού βάρους, κτλ). Τέλος, τα λευκαφαιρεμένα ερυθρά (11,1%) κρίνονται απαραίτητα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μεταμοσχευμένους και αιματολογικούς με σκοπό την αποφυγή του GVHD, FNHTRs, TRALI, HPA / HLA αλλοανοσοποίησης.

Συσχέτιση της ύπαρξης μετάγγισης με δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.

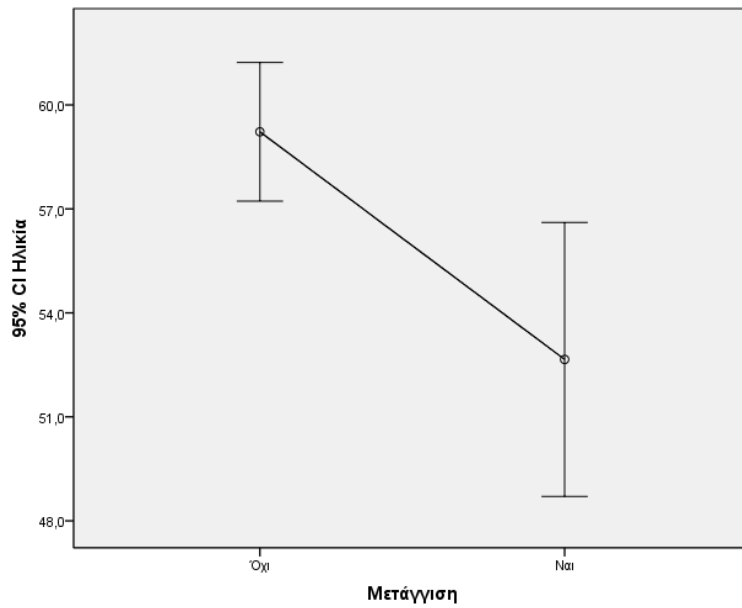
Πίνακας 4.9. Ποσοστά μεταγγίσεων ανάλογα με το φύλο των ασθενών. Επίσης, δίνεται η ηλικία και η διάρκεια νοσηλείας ανάλογα με το αν μεταγγίστηκαν ή όχι.

| | | Μετάγγιση | | | | P |
|--|----------|--------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------|
| | | Όχι | | Ναι | | |
| | | N | % | N | % | |
| Φύλο | Άντρες | 175 | 73,8 | 62 | 26,2 | 0,392* |
| | Γυναίκες | 128 | 77,6 | 37 | 22,4 | |
| Ηλικία, μέση τιμή (SD) | | 59,2 (17,7) | | 52,7 (19,8) | | 0,002+ |
| Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. Εύρος) | | 4,5 (6,0) | 1 (1 - 5) | 12,2 (13,6) | 8 (2 - 19) | <0,001 ++ |

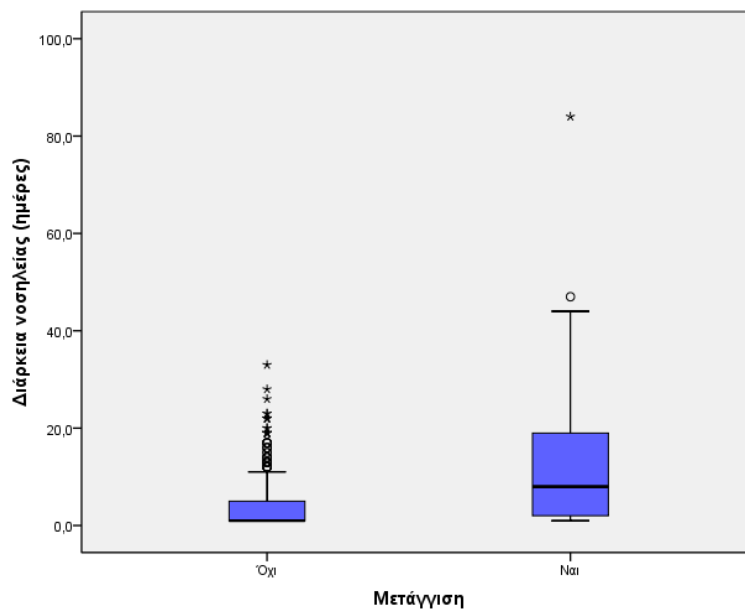
*Pearson's χ^2 test +Student's t-test ++Mann-Whitney test

Το ποσοστό μεταγγίσεων ήταν παρόμοιο σε άντρες και γυναίκες (26,2% και 22,4% αντίστοιχα, βλ. Πίνακα 4.8). Η μέση ηλικία των ασθενών που μεταγγίστηκαν ήταν 52,7 έτη (SD=19,8 έτη), η οποία ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την ηλικία αυτών που δεν μεταγγίστηκαν και ήταν ίση με 59,2 έτη (SD=17,7 έτη). Ακόμα, η διάρκεια νοσηλείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν συγκριτικά με αυτούς που δεν μεταγγίστηκαν (βλ. Πίνακα 4.8, Γραφ. 4.7, 4.8).

Γράφημα 4.15. Συσχέτιση ηλικίας των ασθενών ανάλογα με το αν μεταγγίστηκαν ή όχι.



Γράφημα 4.16. Σχέτιση διάρκειας νοσηλείας των ασθενών ανάλογα με το αν μεταγγίστηκαν ή όχι.



Στη συνέχεια έγινε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη μετάγγισης και ανεξάρτητες το φύλο, την ηλικία και τη διάρκεια διάγνωσης των ασθενών. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 4.10. Stepwise analysis.

| | OR (95% ΔΕ)* | P |
|---------------------------|---------------------|----------|
| Διάρκεια νοσηλείας | 1,10 (1,07 - 1,13) | <0,001 |

*σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Μόνο η διάρκεια νοσηλείας βρέθηκε να σχετίζεται με την ύπαρξη μετάγγισης. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών τόσο αυξάνεται η πιθανότητα μετάγγισης.

Συσχέτιση του αριθμού μεταγγίσεων με δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

Πίνακας 4.11. Αριθμός μεταγγίσεων ανάλογα με το φύλο των ασθενών.

| Φύλο | Αριθμός μεταγγίσεων | | P Mann-Whitney test |
|-------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Μέση τιμή (SD) | Διάμεσος (Ενδ. Εύρος) | |
| Άντρες | 3,8 (4,7) | 2 (1 - 4) | 0,827 |
| Γυναίκες | 3,5 (4,9) | 2 (1 - 3) | |

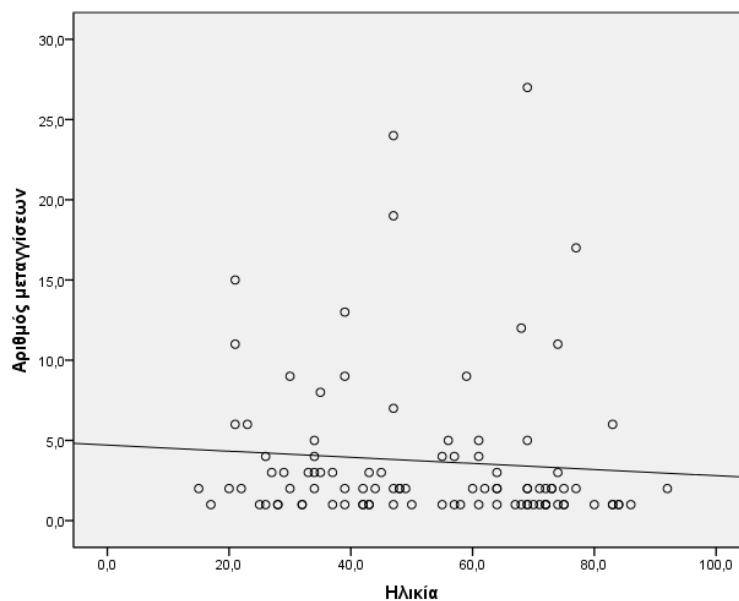
Ο αριθμός μεταγγίσεων ήταν παρόμοιος μεταξύ αντρών και γυναικών.

Πίνακα 4.12. Συντελεστές συσχέτισης του Spearman μεταξύ του αριθμού μεταγγίσεων και της ηλικίας και της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών.

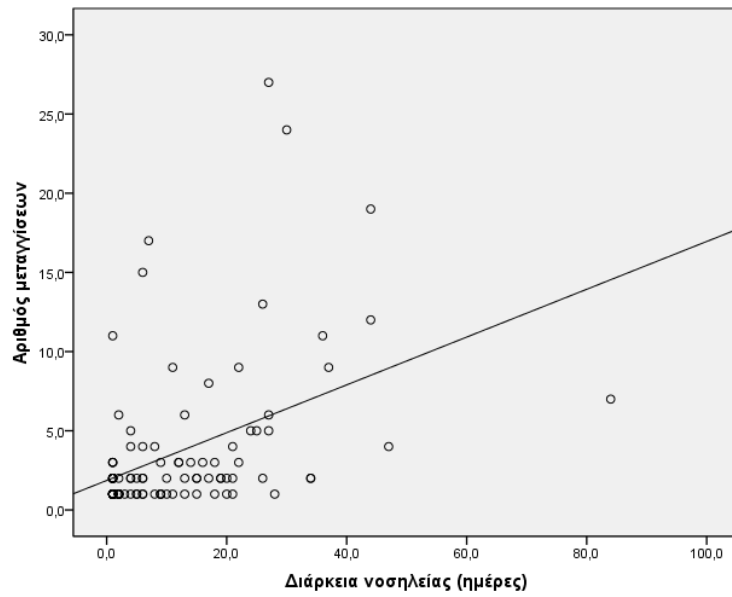
| | | Αριθμός μεταγγίσεων |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Ηλικία | r | -0,21 |
| | P | 0,034 |
| Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες) | r | 0,47 |
| | P | <0,001 |

Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας και του αριθμού μεταγγίσεων των ασθενών. Συνεπώς, όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μειώνεται ο αριθμός των μεταγγίσεων. Αντίθετα, όσο αυξάνεται η διάρκεια νοσηλείας τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των μεταγγίσεων.

Γράφημα 4.17. Συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με τον αριθμό μεταγγίσεών τους.



Γράφημα 4.18. Συσχέτιση της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με τον αριθμό μεταγγίσεών τους.



5. Συζήτηση

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας φαίνεται ότι μεταγγίσθηκε το 24,6% των νοσηλευομένων ασθενών (πίνακας 4.1), ποσοστό το οποίο βρίσκεται στα ίδια, αν όχι σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, και σε χαμηλότερα επίπεδα με τις λίγες αναφορές που υπάρχουν από άλλα ελληνικά νοσοκομεία^{61,62}.

Όπως αναμένεται, το 82,8% των ασθενών που μεταγγίσθηκαν (82 ασθενείς) έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά (πίνακας 4.2). Από αυτούς 48,5% (48 ασθενείς) έλαβαν μόνον συμπυκνωμένα ερυθρά, 23,2% αυτών (23 ασθενείς) έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, 8,1% (8 ασθενείς) έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και αιμοπετάλια πολλαπλών δοτών ή ενός δότη, ενώ 3% των ασθενών (3 ασθενείς) έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά και αιμοπετάλια πολλαπλών δοτών ή ενός δότη.

Αναφορικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης προ μετάγγισης το ένα τρίτο σχεδόν (32,3%) των ασθενών έλαβε μετάγγιση ερυθρών με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω από 8 gr/dl, ακριβώς ίδιο ποσοστό με τιμές αιμοσφαιρίνης 8,1-9 gr/dl, και το υπόλοιπο 35,4% με τιμές αιμοσφαιρίνης πάνω από 9 gr/dl (πίνακας 4.7). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι τα κριτήρια μετάγγισης ερυθρών ήταν μάλλον ελαστικά και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ενδεχομένως θα μπορούσε να μην είχε μεταγγισθεί. Επειδή όμως η μελέτη μας είναι αναδρομική, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με ακρίβεια η κλινική εικόνα των ασθενών που οδήγησε στην απόφαση για μετάγγιση, γι' αυτό και δεν μπορεί με ασφάλεια να εκτιμηθεί η ελαστικότητα των κριτηρίων μετάγγισης.

Όπως φαίνεται από την ανάλυση των δεδομένων μας το 48,5,3% των ασθενών (48 ασθενείς) έλαβαν εκτός των άλλων παραγώγων και πλάσμα, ενώ το 17,2% (17 ασθενείς) έλαβαν μόνον πλάσμα. Δεδομένου του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης, δεν είναι σαφείς οι ενδείξεις χορήγησης του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, ενώ όπως φαίνεται στον πίνακα 4.8 η μέση τιμή του INR πριν τη μετάγγιση και κατά την έξοδο των ασθενών από τη ΜΕΘ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι πιθανότατα τα κριτήρια μετάγγισης του πλάσματος ήταν ελαστικά. Τέλος 11,1% των ασθενών

(11 ασθενείς) έλαβαν αιμοπετάλια, που στην πλειοψηφία τους ήταν ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (πίνακας 4.6).

Το 54% των ασθενών που νοσηλεύθηκε στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης είναι ογκολογικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις και χρειάστηκαν υποστήριξη μετεγχειρητικά. Το ποσοστό αυτό είναι αναμενόμενο λόγω του ειδικού χαρακτήρα του νοσοκομείου. Από τους ασθενείς αυτούς μεταγγίσθηκε με παράγωγα αίματος μόνο το 14,3% (δηλαδή 31/217 ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους υπόλοιπους ασθενείς 79 (19,7%) επί του συνόλου ήταν πολυτραυματίες και οι περισσότεροι είχαν κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Από τους ασθενείς αυτούς μεταγγίσθηκαν οι 40 (50,6%), αριθμός μεγαλύτερος τόσο σε ποσοστό όσο και σε απόλυτο αριθμό σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες ασθενών (πίνακας 4.6).

Η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που μεταγγίσθηκαν συγκριτικά με αυτούς που δεν μεταγγίσθηκαν, ενώ υπάρχει θετική συσχέτιση της μετάγγισης με τη διάρκεια της νοσηλείας στην ανάλυση παλινδρόμησης. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο και συμβατό με άλλες προηγούμενες μελέτες.

Σε αντίθεση με τις άλλες μελέτες, στη μελέτη μας η μέση ηλικία των ασθενών που δεν μεταγγίσθηκαν ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ασθενών που μεταγγίσθηκαν. Το γεγονός αυτό εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στο σημαντικό αριθμό των πολυτραυματιών που έλαβε μετάγγιση και που κατά κανόνα είχαν μικρότερη ηλικία από τους ασθενείς των άλλων ομάδων.

Συμπερασματικά, η αναιμία είναι συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και επιτείνεται κατά την διάρκεια παραμονής των ασθενών στην ΜΕΘ. Παρά την εντατική έρευνα που διεξάγεται τα τελευταία χρόνια διεθνώς για την πρακτική μετάγγισης στους ασθενείς αυτούς, τα δεδομένα από την χώρα μας είναι ελάχιστα. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, αν και αναδρομικά βρίσκονται σε συμφωνία με πολύ πρόσφατα δεδομένα από άλλες χώρες. Επιπλέον υποδηλώνουν ότι ενδεχομένως υπάρχει περιθώριο μείωσης των μεταγγίσεων, αν εφαρμοσθούν αυστηρότερα κριτήρια σχετικά με το επίπεδο της Hb κάτω από το οποίο γίνεται η μετάγγιση. Για τη μετάγγιση του πλάσματος φαίνεται ότι τα κριτήρια δεν είναι σαφή, ενώ ορθολογικότερη πρακτική φαίνεται ότι ακολουθείται

στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω σχεδιασμένες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, που επιπλέον θα διερευνούν τον κίνδυνο της αναιμίας, τα άριστα επίπεδα Hb, τις ενδείξεις μετάγγισης του πλάσματος, καθώς και την σχέση κινδύνου-αποτελεσματικότητας της μετάγγισης όλων των παραγώγων.

6. Περίληψη

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας, λαμβάνουν συχνά μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Σύμφωνα με στοιχεία μελετών το πλαίσιο και οι ενδείξεις βάσει των οποίων γίνονται αυτές οι μεταγγίσεις είναι συχνά ασαφείς. Πάνω από το 50% των βαρέως πασχόντων ασθενών, κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ, παρουσιάζουν αναιμία λόγω αιμορραγίας ή αιμοαραίωσης. Στο 30% από αυτούς, η αιμοσφαιρίνη εισαγωγής είναι χαμηλότερη από 9,0 g/dl. Μια εβδομάδα μετά την εισαγωγή στην ΜΕΘ το 80% των ασθενών παρουσιάζει αιμοσφαιρίνη χαμηλότερη από 9,0 g/dl, κυρίως λόγω καταστολής της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων από λοιμώξεις. Κατά συνέπεια, περίπου το 80% των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων που πραγματοποιούνται στη ΜΕΘ έχει σαν σκοπό την διόρθωση της χαμηλής τιμής αιμοσφαιρίνης και όχι την αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας. Οι ασθενείς, με ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, κράνιο-εγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ), οξέα στεφανιαία σύνδρομα ή που βρίσκονται στα αρχικά στάδια σηπτικού επεισοδίου πρέπει να διατηρούν μεγαλύτερες τιμές αιμοσφαιρίνης (10,0 g/dl αντί για 7,0 g/dl) και άρα χρειάζονται περισσότερες μεταγγίσεις.

Στις ΜΕΘ παρουσιάζεται συχνά μέτρια θρομβοκυτταροπενία ($>50 \times 10^9/L$), η οποία συνήθως σχετίζεται με σήψη ή διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Δεν υπάρχουν ακόμα μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες να μπορούν να καθοδηγήσουν την κλινική πρακτική όσον αφορά την μετάγγιση αιμοπεταλίων. Έτσι, πολλές φορές γίνονται προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, χωρίς ο ασθενής όμως να αιμορραγεί.

Το 2011, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 13% των βαρέως πασχόντων ασθενών μεταγγίστηκε με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Το 40% από τις μεταγγίσεις αυτές πραγματοποιήθηκε σε μη αιμορραγούντες ασθενείς με φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης και σε υποθεραπευτικές δόσεις. Αυτό είναι συνέπεια του γεγονότος ότι η μετάγγιση του FFP δεν γίνεται βάσει των απολύτων ενδείξεών της. Είναι λοιπόν προφανές ότι ακόμα δεν έχει αποσαφηνισθεί ποιος βαρέως πάσχων ασθενής χρειάζεται μετάγγιση, πότε πρέπει να την κάνει και πότε καλό θα ήταν να την αποφύγει, καθώς και η

επίπτωση των μεταγγίσεων αυτών σε διάφορους κλινικούς δείκτες στο περιβάλλον του ελληνικού νοσοκομείου. Η παρούσα μελέτη αποτυπώνει την πρακτική που ακολουθείται στη ΜΕΘ του νοσοκομείου την τελευταία πενταετία.

Συγκεκριμένα, το 59,0% των ασθενών ήταν άντρες και η μέση ηλικία των ασθενών που μεταγγίστηκαν είναι 57,6 χρόνια. Τα δεδομένα αυτά είναι αντίστοιχα με αυτά της βιβλιογραφίας από άλλες χώρες ανεπτυγμένες χώρες, που αγγίζουν το 76% για άνδρες ασθενείς άνω των 65 χρονών. Επίσης, η διάμεση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν 2 μέρες.

Το 55,4% των μεταγγίσεων με ΜΣΕ/ Λευκαφαιρεμένα ΜΣΕ καλύφθηκαν από 2 το πολύ μονάδες. Όμοια, το 62,5% των μεταγγίσεων με FFP καλύφθηκαν από 2 το πολύ μονάδες. Είναι εμφανές λοιπόν ότι η πλειονότητα των περιστατικών καλύπτεται με χορήγηση έως 2 μονάδων ΜΣΕ ή FFP. Το 45,5% των μεταγγίσεων καλύφθηκε με λευκαφαιρεμένα ερυθρά, ενώ το 50% των μεταγγίσεων με SDP καλύφθηκαν με 1 μονάδα.

Το 54,0% των ασθενών (N=217) ήταν ογκολογικοί και υπεβλήθησαν σε χειρουργείο, από τους οποίους το 14,3% (N=31) μεταγγίστηκε. Συγκεκριμένα το 64,5% αυτών (N=20) μεταγγίστηκε με ΜΣΕ και το 61,3% (N=19) με FFP. Ακόμα, το 19,7% των ασθενών (N=79) ήταν πολυτραυματίες με ή χωρίς ΚΕΚ, από τους οποίους το 50,6% (N=40) μεταγγίστηκε. Συγκεκριμένα το 92,5% αυτών (N=37) μεταγγίστηκε με ΜΣΕ και το 37,5% (N=15) με FFP.

Το 32,3% των ασθενών που μεταγγίστηκε είχε Hb κατά την αίτηση κάτω από 8 g/dl, ίδιο ποσοστό είχε Hb από 8,1 έως 9 gr/dl, ενώ το 35,4% αυτών είχε Hb κατά την αίτηση πάνω από 9 gr/dl. Τα ευρήματα είναι ενδεικτικά της ανάγκης εφαρμογής πιο περιοριστικών στρατηγικών μεταγγίσεων για τη ΜΕΘ, δεδομένου ότι το 54% των ασθενών ήταν ογκολογικοί και μόνο το 19,7% πολυτραυματίες.

Συμπερασματικά, λοιπόν, οι μεγαλύτερες ανάγκες σε παράγωγα αίματος αφορούν τα συμπυκνωμένα ερυθρά (ΜΣΕ, 81,8%). Το αμέσως επόμενο παράγωγο αίματος που χρησιμοποιείται είναι το FFP (48,5%), που όμως μετά τη χορήγησή του δε φάνηκε να βελτιώνεται το INR, γεγονός που εγείρει ερωτήματα για την ορθολογική χρήση των FFP μονάδων. Χαμηλές παραμένουν οι ανάγκες για PLT (9,1%) και SDP (6,1%). Για τα SDP χρειάζεται προσέλκυση εθελοντών αιμοπεταλιοδοτών, μιας και εξασφαλίζεται καλύτερης ποιότητας προϊόν και ο ασθενής εκτίθεται σε λιγότερους δότες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Bruce A. "Table 22-1 Blood Cells". *Molecular Biology of the Cell*. NCBI Bookshelf. Ανακτημένο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26919/table/A4143/>, 2012 [πρόσβαση 15-10-2015]
- ² Μηχανή αναζήτησης αίματος. *Αίμα*. Ανακτημένο από: http://www.codecraft.gr/demoz/aimodosia.codecraft.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=28, 2015 [πρόσβαση 15-10-2015]
- ³ Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. *Principles of anatomy and physiology*. Wiley, 2011
- ⁴ Setty, B. Y., Kulkarni, S., & Stuart, M. J. Role of erythrocyte phosphatidylserine in sickle red cell–endothelial adhesion. *Blood*, 99(5), 1564-1571. Ανακτημένο από: <http://www.bloodjournal.org/content/99/5/1564?sso-checked=true>, 2002, [πρόσβαση 15-10-2015]
- ⁵ Gunsilius, E., Petzer, A., Stockhammer, G. U. N., Nussbaumer, W., Schumacher, P., Clausen, J., & Gastl, G. U. N. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology*, 58(2), 169-174, 2000. Ανακτημένο από: <http://www.karger.com/Article/Abstract/12095> [πρόσβαση 15-10-2015]
- ⁶ Mabbott N., Turner M. Prions and the blood and immune system. *Haematologica* 90:542-548, 2005.
- ⁷ Ρούσσος Χ. Εντατική θεραπεία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009
- ⁸ Γαρδίκας ΚΔ. Αντιγονικά συστήματα ερυθροκυττάρων. Στο Γαρδίκας ΚΔ (επιμ). *Αιματολογία* (5η εκδ.) Αθήνα, Γρ. Παρισιάνος, σελ. 530-589, 1989.
- ⁹ Hoffbrand AV and Pettit JE. Blood and blood components. In: Mazz JJ: *Manual of Clinical Hematology* (2nd ed). Boston, Little Brown, pp: 380-401, 1995.

-
- ¹⁰ The Royal Children's Hospital Melbourne. *Blood product transfusions*, 2015. Ανακτημένο από: http://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Blood_product_transfusions/ [πρόσβαση 15-10-2015], 2015
- ¹¹ Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92:1646.
- ¹² Bofhkov LK. Therapeutic apheresis and exchange transfusion. In Goodnight SH and Hathaway WE (eds). *Disorders Hemostasis and Thrombosis. A Clinical Guide*. Mc Graw Hill Lancaster PA, pp: 517-522, 2001.
- ¹³ Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, et al. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121:278.
- ¹⁴ Baron JF et al. The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 94:529, 2002
- ¹⁵ DziK WH et al: Patient safety and blood transfusion: New solutions. *Transfus Med Rev* 17:169, 2003
- ¹⁶ Goodnough LT: Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 31(12 Suppl): 5678, 2003
- ¹⁷ Rubella P et al: A multicenter randomized study of the threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 337:1870, 1997
- ¹⁸ Dodd RY et al. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 42:975, 2002;
- ¹⁹ Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409.
- ²⁰ Tabor E et al. NAT screening of blood and plasma donations: Evolution of technology and regulatory policy. *Transfusion* 42:1230, 2002.

-
- ²¹ Καλκάνη- Μπουσιάκου Ε. Γενική Μικροβιολογία. Εκδόσεις Έλλην – Γ Παρικός και Σια Ε.Ε., 2006
- ²² Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311:1317.
- ²³ Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 2010; 98:2.
- ²⁴ Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113:24
- ²⁵ Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732
- ²⁶ Guidelines on the management of anemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *British Journal of Haematology*, 2003, 160, 445-464.
- ²⁷ Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42:812.
- ²⁸ Clinical Practice Guidelines: Appropriate Use of Red Blood Cells. 2001. http://www.anzsbt.org.au/publications/documents/UseRedBlood_001.pdf (Accessed on September 08, 2011).
- ²⁹ Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J M* 365(26):2453–2462
- ³⁰ Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157:49.
- ³¹ Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372:997
- ³² Roubinian NH, Escobar GJ, Liu V, et al. Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients. *Transfusion* 2014; 54:2678
- ³³ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999.

-
- ³⁴ Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217.
- ³⁵ Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348:1055.
- ³⁶ Hanna EB, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing an invasive strategy according to hemoglobin levels. *Am J Cardiol* 2013; 111:1099.
- ³⁷ Roubinian NH, Escobar GJ, Liu V, et al. Decreased red blood cell use and mortality in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1405.
- ³⁸ Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; 43:235.
- ³⁹ Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159:770;
- ⁴⁰ Kansagara D, Dyer E, Englander H, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159:746.
- ⁴¹ Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA* 2013; 309:83.
- ⁴² Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555.
- ⁴³ Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381.
- ⁴⁴ Preston NJ, Hurlow A, Brine J, Bennett MI. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD009007.
- ⁴⁵ Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter--the new normal. *N Engl J Med* 2014; 371:1459.
- ⁴⁶ Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007; 47:1468.
- ⁴⁷ Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227.

-
- ⁴⁸ Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. *Palliat Med* 1995; 9:307.
- ⁴⁹ Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 2012; 109:55.
- ⁵⁰ Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39:1070.
- ⁵¹ de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 122:29.
- ⁵² Elizalde JI, Clemente J, Marín JL, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997; 37:573.
- ⁵³ Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, et al. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2014; 311:836.
- ⁵⁴ Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368:1210.
- ⁵⁵ Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127:124.
- ⁵⁶ Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;
- ⁵⁷ Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion* 2014; 54:2688.
- ⁵⁸ Elizalde JI, Clemente J, Marín JL, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997; 37:573.
- ⁵⁹ Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, et al. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2014; 311:836.

⁶⁰ Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion* 2014; 54:2688.

⁶¹ Γρουζή Ε.¹, Ευαγγελοπούλου Π.², Τσίγκου Ε.², Τσιτούρας Ε.¹, Μπαλτόπουλος Γ.², Σπηλιωτοπούλου Ι.¹ Εκτίμηση της επίπτωσης της αναιμίας και της πρακτικής μεταγγίσης σε ασθενείς μονάδος εντατικής θεραπείας. 15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004. *Αίμα/Haema (The Journal of the Hellenic Society of Haematology), Volume 7, Supplement, November 2004.*

¹Τμήμα Αιμοδοσίας και ²Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου ΚΑΤ, Αθήνα.

⁶²Ε. Μπούτζουκα¹, Θ. Κατσούλας¹, Ε. Τσίγκου¹, Χ. Ησαΐα¹, Α. Αργυρού², Γ. Μπαλτόπουλος¹. Εκτίμηση της πρακτικής μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών σε μονάδα εντατικής θεραπείας. 15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004.

¹Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και ²Τμήμα Αιμοδοσίας ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»