

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Θνητότητα από υποεκτιμημένες αντιδράσεις μετάγγισης

Μετά την επίτευξη σημαντικής μείωσης στον κίνδυνο μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων, η προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στον υπολειπόμενο κίνδυνο θνητότητας/νοσηρότητας από επιπλοκές της μετάγγισης, όπως οι αιμολυτικές αντιδράσεις, το TRALI, η σήψη και η καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, υποεκτιμημένες επιπλοκές που δεν καταγράφονται στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης, επειδή δεν έχουν συνδεθεί άμεσα με τη μετάγγιση, φαίνεται ότι επιβαρύνουν σημαντικά τη θνητότητα/νοσηρότητα των μεταγγιζόμενων ασθενών. Ερευνητικά προγράμματα και πολυκεντρικές μελέτες αναμένεται να κρίνουν την αποτελεσματικότητα των μέτρων που εφαρμόζονται ήδη και να οδηγήσουν στη θέσπιση νέων που πιθανότατα θα αλλάξουν πάγιες πρακτικές της μεταγγισιοθεραπείας, με στόχο τη μείωση της συνολικής θνητότητας/νοσηρότητας από μετάγγιση.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(6):679-687
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(6):679-687

Α. Γάφου,¹
Ν. Βγόντζα,²
Β. Τσαγκάρη,²
Χ. Βενέτη,²
Α. Αργυρού¹

¹Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας,
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς
«Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα
²Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας,
«Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο
Νέας Ιωνίας, Αθήνα

Mortality from underestimated
blood transfusion reactions

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιπλοκές
Θνητότητα
Μετάγγιση αίματος
Νοσηρότητα
Παράγοντες κινδύνου

Υποβλήθηκε 10.5.2012
Εγκρίθηκε 27.6.2012

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάγγιση παραγώγων αίματος αποτελεί σωτήρια πρακτική για χιλιάδες αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, με τη βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης και την αναπλήρωση των ζωτικών παραγόντων αιμόστασης που προσφέρει σε οξεία φάση. Ωστόσο, τα περισσότερα παράγωγα αίματος (>80% των συμπυκνωμένων ερυθρών [ΣΕ]) μεταγγίζονται προφυλακτικά σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς. Συστάσεις ενδείξεων μετάγγισης που βασίζονται σε καλά τεκμηριωμένες μελέτες σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς υπάρχουν μόνο για τα ΣΕ και για τη χρήση αιμοπεταλίων σε ογκολογικούς ασθενείς.¹⁻⁵ Η μη ενδεδειγμένη μετάγγιση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (ΠΚΠ) ή αιμοπεταλίων παραμένει ακόμη συχνή σε πολλές κλινικές καταστάσεις.⁶

Μέχρι πρόσφατα, δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης αίματος με τυχαιοποιημένες μελέτες σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς και ούτε υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για ικανοποιητική σχέση κόστους-ωφέλειας της προφυλακτικής μετάγγισης.⁷

Μάλιστα, η αποφυγή κάθε μη απαραίτητης μετάγγισης μέσω της προσήλωσης στις υπάρχουσες ενδείξεις παραμένει πρώτη μέριμνα στην κλίμακα των σύγχρονων μέτρων για την εξάλειψη γνωστών αιτιών θνητότητας από μετάγγιση.⁸

Επί πλέον, πληθαίνει συνεχώς η συσχέτιση της μετάγγισης με αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα μέσω μη πλήρως διευκρινισμένων παθογενετικών μηχανισμών. Αν η μετάγγιση ευθύνεται για αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα, πρέπει να οριστούν νέα μέτρα προσανατολισμένα στις παραμέτρους αυτών των παθογενετικών μηχανισμών.

Είναι λοιπόν ουσιώδης η διευκρίνιση της συμβολής παραμέτρων, έστω και μικρών σε μέγεθος συσχέτισης, όπως το φύλο των αιμοδωρητών, η ηλικία και οι βλάβες επεξεργασίας/συντήρησης των παραγώγων που φαίνεται ότι εμπλέκονται σε συχνές επιπλοκές όπως η σήψη ή η υποξυγοναιμία. Οι επιπλοκές αυτές δεν είχαν συνδεθεί μέχρι τώρα με τη μετάγγιση και δεν καταγράφονται στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης. Η λήψη μέτρων έναντι αυτών των παραμέτρων θα έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύ-

τερη μείωση της συνολικής θνητότητας από μετάγγιση σε σχέση με τη θνητότητα που οφείλεται στις ήδη γνωστές αλλά σπάνιες επιπλοκές, π.χ. TRALI.

Στην αξιολόγηση του κόστους-ωφέλειας της μετάγγισης, η μελέτη λοιπόν της συνολικής θνητότητας πιθανόν να έχει περισσότερο κλινικό βάρος.

Παρουσιάζονται τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν σε παραμέτρους αιμοδωρητών, ασθενών και παραγώγων αίματος με έμφαση στη συσχέτισή τους με νοσηρότητα/θνητότητα από επιπλοκές μη καταγραφόμενες από τα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης.

2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Τα ΣΕ μεταγγίζονται με σκοπό τη βελτίωση της ιστικής υποξίας, αν και δεν είναι σαφές ότι η αυξημένη παροχή οξυγόνου μεταφράζεται και σε αυξημένη προσφορά στους ιστούς ή σε αυξημένη ενδοκυττάρια χρήση ούτε ότι η μικροκυκλοφορία σε όλα τα οργανικά συστήματα αντιδρά το ίδιο στη μετάγγιση.⁹ Η μετάγγιση των ασθενών με Hb <10 g/dL ή με Hct <30% ήταν κανόνας στην κλινική πράξη για περίπου πέντε δεκαετίες. Ωστόσο, το 1999 η κλασική μελέτη TRICC αποκάλυψε το μύθο πίσω από αυτή τη δοξασία.¹⁰ Σε 838 ασθενείς από μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ακολουθήθηκαν δύο διαφορετικές στρατηγικές μετάγγισης. Η «περιοριστική» με τιμή Hb μετάγγισης <7 g/dL και η «ελεύθερη» με τιμή Hb <10 g/dL. Στο σκέλος της «περιοριστικής» αγωγής μεταγγίστηκε το 77% των ασθενών με 3 κατά μέσο όρο λιγότερες μονάδες ΣΕ απ' ό,τι οι ασθενείς του σκέλους της «ελεύθερης» μετάγγισης.

Μόνο η υποομάδα των ασθενών με ισχαιμική νόσο έδειξε τάση ελάττωσης της θνητότητας με την «ελεύθερη» στρατηγική.¹¹ Με μοναδική εξαίρεση τη συχνότητα της σηπτικής καταπληξίας, η συχνότητα των υπόλοιπων ενδείξεων νοσηρότητας (πολυοργανική ανεπάρκεια, ημέρες νοσηλείας ή παραμονής στην εντατική, επιπλοκές όπως έμφραγμα μυοκαρδίου ή πνευμονικό οίδημα) συνηγορούσαν υπέρ της «περιοριστικής» τακτικής.

Δεν φάνηκε διαφορά στην παράμετρο «θνητότητα εντός 30 ημερών» (18,7% στο σκέλος της «περιοριστικής» αγωγής συγκρινόμενο με 23,3% της «ελεύθερης», $p=0,11$). Στην παράμετρο «ενδονοσοκομειακή θνητότητα» βρέθηκε οριακά στατιστικώς σημαντική διαφορά (22,2% έναντι 28,1%, $p \geq 0,05$) με απόλυτη διαφορά κινδύνου 5,8% (95% CI: -0,3–11,7%, $p \geq 0,05$). Η διαφορά στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα μεταφράζεται σε ότι για κάθε 16,9 ασθενείς που μεταγγίζονται «ελεύθερα», συμβαίνει 1 θάνατος από μετάγγιση.

3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

3.1. Το φύλο του αιμοδωρητή-οξεία πνευμονική βλάβη (TRALI, ALI)

3.1.1. Πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα. Παρά την έλλειψη καλά τεκμηριωμένων δεδομένων που αφορούν στην παθογένεια του TRALI, οι περισσότερες χώρες έχουν προχωρήσει στον αποκλεισμό του ΠΚΠ από γυναίκες. Το μέτρο βασίστηκε στο γεγονός ότι οι περισσότεροι αιμοδωρητές που εμπλέκονται σε περιστατικά TRALI είναι πολύτεκνες γυναίκες, οι οποίες έχουν ευαισθητοποιηθεί σε πατρικά λευκοκυτταρικά αντιγόνα κατά την κύηση. Βάσει της «ανοσολογικής θεωρίας» για το TRALI, τα κατ'εξοχήν ενοχοποιούμενα παράγωγα είναι το ΠΚΠ και τα αιμοπετάλια, λόγω του μεγάλου όγκου πλάσματος. Από την εφαρμογή του μέτρου και μετά, στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης του Ηνωμένου Βασιλείου (SHOT) και των ΗΠΑ καταδεικνύεται προοδευτική ελάττωση στον ετήσιο αριθμό των περιστατικών TRALI των οφειλομένων σε μετάγγιση ΠΚΠ.^{12,13} Ωστόσο, στα ίδια συστήματα αιμοεπαγρύπνησης η συχνότητα TRALI που αποδίδεται στα ΣΕ παραμένει σταθερή.

Σε ολλανδική μελέτη ανάλυσης περιστατικών TRALI, 21 περιστατικά (43%) θεωρήθηκαν ανοσολογικής αιτιολογίας (ορολογική ασυμβατότητα μεταξύ αντισωμάτων δότη και αντιγόνων ασθενούς).^{14,15} Οι εμπλεκόμενοι δότες ήταν γυναίκες σε ποσοστό 81% και το ΠΚΠ ήταν το εμπλεκόμενο παράγωγο σε ποσοστό 45% των περιπτώσεων. Η χρήση αποκλειστικά ΠΚΠ ανδρών θα είχε οδηγήσει στην αποφυγή εντός των 30 μηνών που διήρκεσε η μελέτη του 24,5% των περιστατικών TRALI και του 30% των θανάτων. Σημειωτέον όμως ότι σε 7 από τους 10 συνολικά θανάτους το εμπλεκόμενο παράγωγο ήταν ΣΕ.

Επίσης, από τις 105 αναφερόμενες περιπτώσεις πιθανού TRALI σε διάστημα ενός έτους στο канаδικό σύστημα αιμοεπαγρύπνησης, η χορήγηση ΠΚΠ εμπλεκόταν σε ποσοστό 21%, ενώ από τους 5 θανάτους μόνο στον έναν εμπλεκόταν ΠΚΠ (20%).¹⁶

Η ελάττωση της θνητότητας λοιπόν από τον αποκλεισμό του ΠΚΠ γυναικών, αν και σημαντική, δεν φαίνεται να είναι του μεγέθους που καταγράφεται στο SHOT.^{17,18}

Ακόμη, λόγω της υψηλής συχνότητας ανεύρεσης λευκοκυτταρικών αντισωμάτων σε πολύτεκνες γυναίκες (17%), η συσχέτιση του TRALI με το γυναικείο φύλο ενδεχομένως έχει υπερεκτιμηθεί στις μελέτες όπου η διάγνωση του TRALI βασιζόταν στην παρουσία λευκοκυτταρικών αντισωμάτων στα εμπλεκόμενα παράγωγα.⁸

Η θεωρία των «δύο κρούσεων» του Silliman ενοχοποιεί για την παθογένεια του TRALI τα βιοδραστικά συστατικά

απότοκα της βλάβης επεξεργασίας/συντήρησης των παραγώγων. Η θεωρία αυτή καλύπτει το φάσμα των περιστατικών TRALI που αποδίδονται σε μετάγγιση ΣΕ ή στις περιπτώσεις όπου δεν εντοπίζονται λευκοκυτταρικά αντισώματα στον αιμοδόχη έναντι των αντίστοιχων αντιγόνων του ασθενούς.¹⁹ Η υποκείμενη οργανική βλάβη του ασθενούς (σήψη, χειρουργική επέμβαση) αποτελεί την πρώτη κρούση, ενώ η μετάγγιση τη δεύτερη κρούση. Ωστόσο, μέτρα στοχευμένα στη θεωρία του Silliman, όπως η χορήγηση νεότερης ηλικίας παραγώγων ή πλυμένων ΣΕ με σκοπό την απομάκρυνση ή την ελαχιστοποίηση των βιοδραστικών μορίων, δεν έχουν τεθεί σε εφαρμογή.

Το TRALI, αν και θεωρείται η δεύτερη συχνότερη αιτία θνητότητας από μετάγγιση (1 επεισόδιο ανά 5.000 μεταγγίσεις παραγώγων, 0,02%), συνολικά ευθύνεται για μικρό αριθμό θανάτων.²⁰ Αντίθετα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) που δεν καταγράφεται στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης ως αντίδραση από μετάγγιση είναι αρκετά συχνότερη απ' ό,τι το TRALI. Στις μελέτες αυτές διερευνήθηκε η εμφάνιση υποκλινικού TRALI (υποξυγοναιμία, κλάσμα $FI_{O_2}/PaO_2 < 300$) 6 ώρες μετά από τη μετάγγιση ΠΚΠ σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε ΜΕΘ και καταγράφηκαν οι παράμετροι που σχετίζονταν με την εμφάνισή του.

Αναλυτικότερα, σε αναδρομική μελέτη σύγκρισης πριν και μετά από το μέτρο αποκλεισμού του ΠΚΠ γυναικών στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2003, σε 211 διαδοχικούς χειρουργικούς ασθενείς ραγέντος ανευρύσματος κοιλιακής αορτής η εμφάνιση ALI και υποξυγοναιμίας ελαττώθηκε κατά 25% ($p < 0,01$) μετά την αποκλειστική χρήση ΠΚΠ ανδρών.²¹

Σε προοπτική τυχαίοποιημένη σουηδική μελέτη, υποξυγοναιμία καταγράφηκε στο 5% των ασθενών της ΜΕΘ και ήταν συχνότερη ($p = 0,01$) μετά από τη μετάγγιση ΠΚΠ πολυτέκνων γυναικών (στο 80% των επεισοδίων).²²

Επίσης, στην προοπτική μελέτη των Gajic et al, υποκλινικό TRALI παρουσίασε το 8% των ασθενών.²³ Ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο με ΠΚΠ γυναικών (>3 μονάδων, φαινόμενο δόσης) παρουσίασαν ελαττωμένη οξυγόνωση (OR: 5,09, 95% CI: 1,37–18,85), περισσότερες ημέρες στον αναπνευστήρα και αυξημένη τάση ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Από τις παραμέτρους των παραγώγων, η παρουσία λευκοκυτταρικών αντισωμάτων έναντι τάξης II HLA αντιγόνων και η συγκέντρωση βιοδραστικών ουσιών συντήρησης (lysophosphatidylcholine) σχετιζόταν με την ανάπτυξη ALI. Από τις παραμέτρους των ασθενών ενοχοποιήθηκε η σήψη και η αλκοολική ηπατοπάθεια.

Σε προοπτική ιαπωνική μελέτη, ALI εμφάνισε το 25% των ασθενών.²⁴ Οι λήπτες αποκλειστικά ΠΚΠ ανδρών εμφάνισαν ελάττωση του κινδύνου υποξυγοναιμίας (OR: 0,219,

$p = 0,022$). Πιθανό TRALI παρουσίασαν 2 ασθενείς (3,6%) που έλαβαν ΠΚΠ ανδρών σε σχέση με 3 ασθενείς (11,1%) που έλαβαν ΠΚΠ και των δύο φύλων. Επίσης, οι παράμετροι των ασθενών που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση υποξυγοναιμίας ήταν η αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η προεγχειρητική ηπατική διαταραχή.

Επίσης, η πρώτη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη (βάση δεδομένων SCANDAT, 92.565 ασθενείς σε 30 σκανδιναβικά νοσοκομεία, ανεξαρτήτως κλινικής κατηγορίας ασθενών), όπως και οι προηγούμενες μελέτες, καταδεικνύει αύξηση της βραχυπρόθεσμης θνητότητας των ασθενών μετά από έκθεση σε ΠΚΠ γυναικών συγκρινόμενη με αυτή από ΠΚΠ ανδρών.²⁵ Το βασικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι η ελάχιστη δυνατή ωφέλεια από την αποκλειστική μετάγγιση ΠΚΠ ανδρών είναι 8,8 λιγότεροι θάνατοι ανά 10.000 μεταγγιζόμενους ασθενείς. Η αύξηση της θνητότητας αποδόθηκε πρωτίστως στις πνευμονικές επιπλοκές λόγω ALI από το ΠΚΠ γυναικών. Τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται να συνηγορούν υπέρ της συμβολής του μέτρου αποκλεισμού χρήσης ΠΚΠ γυναικών στη βελτίωση της ασφάλειας του αίματος.^{19,26}

Όμως, πρόσφατη αναδρομική μελέτη από την ομάδα Duke-Care σε 2.175 καρδιοχειρουργημένους ασθενείς έρχεται να αντικρούσει τις προηγούμενες μελέτες. Η σχετική μελέτη έδειξε λιγότερες πνευμονικές διαταραχές, όπως πνευμονία, ALI, πνευμονικό οίδημα (5,9% έναντι 10,8%, $p = 0,01$) και λιγότερη θνητότητα και ενδονοσοκομειακή νοσηλεία μεγαλύτερη των 10 ημερών, στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν αποκλειστικά με ΠΚΠ γυναικών (9% έναντι 16,4%, $p = 0,002$).²⁶ Στη μελέτη επίσης φάνηκε συσχέτιση του αριθμού των μονάδων ΠΚΠ (φαινόμενο δόσης) με τη «θνητότητα 30 ημερών» (OR: 1,52 ανά επί πλέον μονάδα, $p = 0,0001$).

Η αντιπαράθεση για το φύλο του αιμοδωρητή παραμένει ακόμη ανοικτή. Φαίνεται ότι το γυναικείο ΠΚΠ σχετίζεται σίγουρα με αυξημένη συχνότητα TRALI, καθώς και με άλλες ηπιότερες επιπλοκές αυξημένης συχνότητας οι οποίες μπορεί και να υπερκαλύπτουν το συνολικό κίνδυνο από το TRALI.²⁷ Η αλλαγή πρακτικών της μετάγγισης που σχετίζονται με ήπιες αλλά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη συνολική νοσηρότητα/θνητότητα από εκείνες που στοχεύουν σε σοβαρές αλλά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετάγγισης.

3.1.2. Συμπυκνωμένα ερυθρά. Ο αριθμός των μεταγγίσεων ΣΕ υπερτερεί κατά πολύ εκείνου του πλάσματος και των αιμοπεταλίων.²⁸ Συσχέτιση λοιπόν του φύλου των αιμοδωρητών ΣΕ με αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα ασθενών μετά από μετάγγιση θα είχε πολύ μεγαλύτερη επίπτωση στο συνολικό αριθμό θανάτων. Μελέτη από το πανεπιστημιακό

νοσοκομείο Leiden University Medical Center με 20.000 περίπου μεταγγίσεις ανά έτος, που αφορούσε στην επίπτωση του φύλου του αιμοδωρητή στη θνητότητα από μετάγγιση ΣΕ, δείχνει ότι η ασυμφωνία φύλου μεταξύ αιμοδωρητή και ασθενούς σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.²⁹ Αναλύθηκαν οι μεταγγίσεις όλων των παραγώγων (υπερτερούσαν κατά πολύ τα ΣΕ) από δότες του ίδιου φύλου και καταγράφηκαν οι θάνατοι την πενταετία 2004–2009. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν παράγωγα αποκλειστικά είτε από γυναίκες είτε από άνδρες ($p=0,069$), όπως δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε γυναίκες ασθενείς που έλαβαν παράγωγα αποκλειστικά είτε από γυναίκες είτε από άνδρες αιμοδωρητές ($p=0,836$). Παρατηρήθηκε όμως αυξημένη θνητότητα όταν άνδρες ασθενείς έλαβαν παράγωγα αποκλειστικά από γυναίκες αιμοδωρητές ($p=0,025$). Οι συγγραφείς θέτουν την υποψία ότι για την αυξημένη θνητότητα κατά τη μετάγγιση ανδρών ασθενών με παράγωγα γυναικών αιμοδωρητών πιθανόν να ενοχοποιείται η παράμετρος της παρουσίας αντισωμάτων έναντι ελασσόνων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας.³⁰ Τα αντισώματα αυτά, τα οποία επίσης ενοχοποιούνται για αρνητική έκβαση κύησης και για νόσο ξενιστή μετά από μεταμόσχευση, ανευρίσκονται στο 30% του συνόλου των γυναικών. Παραμένει ανοικτό το ερώτημα και από τους συγγραφείς αν η συσχέτιση ασυμφωνίας φύλου και θνητότητας αντανακλά όντως ένα πραγματικό φαινόμενο ή αποτελεί τυχαίο εύρημα.

3.2. Λευκά αιμοσφαίρια παραγώγου

Η λευκαφαίρεση στοχεύει στη μείωση γνωστών επιπλοκών της μετάγγισης (πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις, μετάδοση CMV λοίμωξης, ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων) που οφείλονται στην ύπαρξη υπολειπόμενων λευκοκυττάρων στα παράγωγα αίματος (ΣΕ και αιμοπετάλια).³² Ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 υπάρχει ανοικτή αντιπαράθεση για τη σχέση κόστους-ωφέλειας της καθολικής λευκαφαίρεσης.

Η τυχαίοποιημένη μελέτη των Van de Watering et al το 1998 σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν λευκαφαιρεμένα και μη λευκαφαιρεμένα ΣΕ σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη σχέση της παρουσίας των λευκοκυττάρων στα παράγωγα με μετεγχειρητικές λοιμώξεις.³² Αντ' αυτού, φάνηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας λευκοκυττάρων και «θνητότητας 60 ημερών» ανεξαρτήτως αιτίας θανάτου (7,8% έναντι 3,5%, $p<0,05$). Η απόλυτη διαφορά στη θνητότητα σημαίνει ότι για κάθε 23,3 μεταγγιζόμενους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μπορεί να συμβεί 1 θάνατος από μετάγγιση μη λευκαφαιρεμένων ΣΕ. Η συσχέτιση αυτή οδήγησε τους συγγραφείς στην υπόθεση ότι η παρουσία λευκοκυττάρων προδιαθέτει σε

πολυοργανική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα. Η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενη μελέτη των ίδιων συγγραφέων.³⁴

Παρά τη δημοσίευση πλήθους δεδομένων όσον αφορά στη σχέση θνητότητας με τα υπολειπόμενα λευκοκύτταρα στα μεταγγιζόμενα παράγωγα, οι μετα-αναλύσεις των αντίστοιχων μελετών δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η αντιπαράθεση για το θέμα της λευκαφαίρεσης παραμένει ανοικτή.^{34–36}

Η ασυμφωνία των συμπερασμάτων μεταξύ των μετα-αναλύσεων έχει αποδοθεί στην ετερογένεια των αναλυόμενων μελετών, στο διαφορετικό σχεδιασμό τους και στην επιλογή μελετών βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων.^{37–39}

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών σε χειρουργικούς ασθενείς εξετάστηκε η επίπτωση της λευκαφαίρεσης στη βραχυπρόθεσμη θνητότητα (έως και 3 μήνες μετά τη μετάγγιση). Ελάττωση στη θνητότητα βρέθηκε μόνο για την ομάδα των καρδιοχειρουργικών ασθενών που μεταγγίστηκαν με λευκαφαιρεμένα ΣΕ (72% ελάττωση στη θνητότητα, συνολικό OR: 1,72, 95% CI: 1,05–2,81, $p=0,05$), χωρίς όμως να αναδεικνύεται συγκεκριμένη αιτία θανάτου ούτε να συσχετίζεται η θνητότητα με πολυοργανική ανεπάρκεια.^{32,33,40–42}

Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνητότητα που καταγράφηκε συνολικά αφορά σε μεγαλύτερο αριθμό θανάτων από τον αναφερόμενο στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης.^{32,33,40}

Σε καναδική μελέτη που εξέτασε τη θνητότητα των ασθενών πριν και μετά από την εφαρμογή του μέτρου της λευκαφαίρεσης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας (από 7% σε 6,2%, $p=0,04$).⁴³ Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η συνοδός μελέτη από τους ίδιους συγγραφείς που αφορούσε σε πρόωρα νεογνά. Η τελευταία έδειξε και ελάττωση της νοσηρότητας λόγω επιπλοκών από διάφορα οργανικά συστήματα.⁴⁴

Μετα-ανάλυση όμως των μελετών σύγκρισης πριν και μετά από το μέτρο της λευκαφαίρεσης δεν απέδειξε συσχέτιση της λευκαφαίρεσης με ελαττωμένη θνητότητα.⁴⁵

Παρά τη συμμετοχή >6.000 ασθενών σε τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχει αποδειχθεί η συμβολή της παρουσίας των λευκοκυττάρων στη θνητότητα από μετάγγιση, ενώ η ήδη υποχρεωτική εφαρμογή του μέτρου της καθολικής λευκαφαίρεσης σε αρκετές χώρες δυσχεραίνει την περαιτέρω διεξαγωγή συγκριτικών μελετών.³⁵

3.3. Ηλικία των μεταγγιζόμενων ερυθρών

Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί ανησυχητικά στοιχεία αύξησης της θνητότητας, σε ποσοστό που κυμαίνεται στο 10–27%, λόγω μετάγγισης ΣΕ με ηλικία συντήρησης >14 ημερών.^{46–49}

Αρκετές από τις προαναφερθείσες μελέτες εμφανίζουν αδυναμίες στο σχεδιασμό. Ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων ανά ασθενή είναι η σημαντικότερη μεταβλητή, η μη καταγραφή της οποίας οδηγεί σε προβλήματα στην ανάλυση δεδομένων.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων αναδρομικών μελετών που λαμβάνουν υπ' όψη τον αριθμό των μεταγγιζόμενων μονάδων ΣΕ ανά ασθενή, το συνολικό OR ήταν μόλις 1,06 (95% CI: 0,98–1,14).⁵⁰

Αναλυτικότερα, η ολλανδική μελέτη των Van de Watering et al, σε 2.732 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, δεν βρήκε συσχέτιση της ηλικίας με τη θνητότητα. Ωστόσο, δεδομένης της συνολικής θνητότητας στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (3,5%), η ανίχνευση μιας κλινικά σημαντικής διαφοράς στη θνητότητα της τάξης μεγέθους του 20% (δηλαδή πτώση θνητότητας στο 2,8%) θα απαιτούσε μελέτη 19.000 ασθενών.⁵¹

Σε μελέτη από την Αυστραλία σε 670 καρδιοχειρουργικούς επίσης ασθενείς δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των ωρών διασωλήνωσης, των ημερών στην εντατική, της νεφρικής ανεπάρκειας ή της θνητότητας.⁵²

Σε σουηδική μελέτη που χρησιμοποίησε τη σκανδιναβική βάση δεδομένων SCANDAT (350.000 ασθενείς μεταξύ 195–2002, >400.000 επεισόδια μετάγγισης) δεν βρέθηκε διαφορά στη «θνητότητα εντός 7 ημερών». Κατά παράδοξο τρόπο και σε αντίθεση με την αντίληψη ότι η επίπτωση ενός βλαβερού συμβάντος εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου, βρέθηκε αύξηση 5% στη «θνητότητα των 2 ετών» για τις μονάδες ηλικίας συντήρησης 30–42 ημερών και αύξηση 3% για την ομάδα των ασθενών που μεταγγίστηκαν με μονάδες μεικτής ηλικίας.⁵³ Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο δόσης και η λευκαφαίρεση δεν είχε επίπτωση στη θνητότητα. Οι ίδιοι οι συγγραφείς απέδωσαν την αύξηση της θνητότητας σε παρεμβολή άλλων παραγόντων που δεν εντοπίστηκαν, και όχι στην ηλικία συντήρησης των ΣΕ.

Αντίθετα, στην канаδική μελέτη 4.933 καρδιοχειρουργικών ασθενών βρέθηκε μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα κατά τη μετάγγιση με ΣΕ ηλικίας συντήρησης <14 ημερών σε σύγκριση με ΣΕ >23 ημερών (OR: 1,48, 95% CI: 1,07–2,05) και καταγράφηκε αύξηση του σχετικού κινδύνου 1,02 για κάθε επί πλέον ημέρα ηλικίας της μονάδας των ΣΕ.⁵⁴

Παρατηρείται όμως μια περίεργη κατανομή των αποτελεσμάτων σε σχέση με την ήπιο προέλευσης της μελέτης.⁵⁵ Οι μελέτες που προέρχονται από την Αμερική συσχετίζουν θετικά τη θνητότητα με τη μεγάλη ηλικία συντήρησης, ενώ οι ευρωπαϊκές δημοσιεύσεις δεν διαπιστώνουν παρόμοια συσχέτιση. Η διηπειρωτική συνεργασία θα βοηθούσε στη

διευκρίνιση της συμμετοχής του τύπου του παραγώγου (πρωτόκολλο φυγοκέντρησης, υλικό ασκού, σύνθεση προσθετικού διαλύματος) στην επίπτωση της ηλικίας συντήρησης στη θνητότητα από μετάγγιση.

Η αλλαγή των πρακτικών μετάγγισης με νεότερα παράγωγα θα έχει σημαντικές επιπτώσεις στο κόστος και στη διαθεσιμότητα των ΣΕ, ιδιαίτερα σε περιόδους με αυξημένες ανάγκες αίματος. Ο μέσος όρος ηλικίας χορήγησης των ΣΕ είναι σήμερα 15–20 ημέρες και η καμπύλη κατανομής της ηλικίας έχει μετατόπιση προς τις νεότερες ηλικίες. Να σημειωθεί ότι με το όριο λήξης των 42 ημερών που ισχύει, το 2,4% των ΣΕ στις ΗΠΑ (περίπου 400.000 μονάδες) καταστρέφονται λόγω υπέρβασης του ορίου λήξης.⁵⁶

Ήδη από τον Ιούλιο του 2008 η Συμβουλευτική Επιτροπή του FDA (Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων) των ΗΠΑ για την ασφάλεια του αίματος συνέστησε την ανάπτυξη κλινικής έρευνας σχετικά με την επίλυση του προβλήματος, θεωρώντας ακόμη πρόωρη την αλλαγή των πρακτικών όσον αφορά στην ηλικία των μεταγγιζόμενων ΣΕ.⁵⁷

3.4. Βλάβες επεξεργασίας/συντήρησης ερυθρών

Η θεωρία των «2 κρούσεων» φαίνεται να ισχύει και για άλλες επιπλοκές της μετάγγισης εκτός του TRALI.¹⁹ Οι Silliman et al προτείνουν ότι η αλλογενής μετάγγιση διεγείρει τα λευκοκύτταρα του ασθενούς και ενεργοποιεί το ενδοθήλιο με μηχανισμό ανάλογο εκείνου του TRALI.^{19,58,59} Υπεύθυνα θεωρούνται τα βιοδραστικά λιπίδια προϊόντα συντήρησης/επεξεργασίας.^{62–66} Τα διεγερμένα λευκά προκαλούν ιστική βλάβη και επιδεινώνουν την πολυοργανική ανεπάρκεια.^{61,62} Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μετάγγισης με την πολυοργανική ανεπάρκεια.^{63–67}

Η παθοφυσιολογία των βλαβών επεξεργασίας/συντήρησης των ερυθρών είναι σύνθετη.^{67–69}

Οι παράμετροι των παραγώγων που εμπλέκονται είναι η περιεκτικότητα σε λευκοκύτταρα, η διάρκεια συντήρησης του παραγώγου, η μεθοδολογία παραγωγής, η σύνθεση του προσθετικού διαλύματος συντήρησης και το φαινόμενο δόσης.

Στην παθοφυσιολογία του φαινομένου συμμετέχει και η υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς. Στους ασθενείς με οριακά αντιρροπούμενη πολυοργανική ανεπάρκεια και με μη επαρκείς εφεδρείες ανοσολογικής και ενδοθηλιακής λειτουργίας, η μετάγγιση παραγώγων με υπολειπόμενη αποτελεσματικότητα φαίνεται ότι έχει σημαντικές επιπτώσεις. Ειδικότερα στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, η εξωσωματική κυκλοφορία, η υποθερμία και η βλάβη επαναιμάτωσης προκαλούν SIRS που αντιρροπείται από εφεδρικούς αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς.

Στον ήδη ενεργοποιημένο καταρράκτη της φλεγμονής, η μετάγγιση διαταράσσει την ισορροπία επιδεινώνοντας περαιτέρω το SIRS.⁷⁰

Τα ισχύοντα κριτήρια ποιότητας για τα ΣΕ (αιμόλυση <1% και επιβίωση >75% 24 ώρες μετά από τη μετάγγιση) ίσως είναι ανεπαρκή για ασθενείς υψηλού κινδύνου και δεν διασφαλίζουν την αποτελεσματική παροχή οξυγόνου, που θεωρείται ο κύριος στόχος της μετάγγισης.

Το ινστιτούτο NHLBI των ΗΠΑ ανακοίνωσε ερευνητικό πρόγραμμα με τον τίτλο «Ανοσοτροποποιητικές, προφλεγμονώδεις και αγγειοκινητικές ιδιότητες των μεταγγιζομένων ερυθρών ως αποτέλεσμα των μεθόδων επεξεργασίας και συντήρησης».⁷¹ Τα θέματα των ερευνητικών πρωτοκόλλων παρατίθενται στον **πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Θέματα στο ερευνητικό πρόγραμμα του NHLBI (ΗΠΑ).

- Η επίδραση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, του σιδήρου και των λιπιδιακών μεμβρανικών επιφανειών στην αναστολή αγγειοδιασταλτικής δράσης του NO και στα αιμοπετάλια του ασθενούς
- Η απώλεια της υποξαιμικής αγγειοδιαστολής του NO μέσω αύξησης της τιμής αιμοσφαιρίνης
- Οι προφλεγμονώδεις, προθρομβωτικές, ανοσοτροποποιητικές, προοξειδωτικές επιπτώσεις των μεμβρανικών επιφανειών
- Η προφλεγμονώδης-προ-οξειδωτική δράση του σιδήρου της αίμης στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα
- Η εξέταση νέων διαλυμάτων συντήρησης και η επίδρασή τους στην αναστολή προσκόλλησης των ερυθρών στα ενδοθηλιακά κύτταρα

Επίσης, τουλάχιστον τέσσερις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη με σκοπό τη διερεύνηση της επίπτωσης της ηλικίας των μεταγγιζομένων ερυθρών στη θνητότητα/νοσηρότητα. Το ινστιτούτο NHLBI άρχισε τη μελέτη RECESS (Red Cell Storage Duration Study) το Νοέμβριο του 2009.⁷² Αντίστοιχη μελέτη στις σκανδιναβικές χώρες θα επεξεργαστεί τα δεδομένα της βάσης SCANDAT.⁷³ Η πολυκεντρική αμερικανική μελέτη ABLE (Age of Blood Evaluation) σε ασθενείς ΜΕΘ αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιανουάριο του 2013, ενώ τρέχει αντίστοιχη μελέτη ARIPI (Age of Red Blood Cells in Premature Infants) για νεογνά.^{74,75}

Τα αποτελέσματα ενδεχομένως να βοηθήσουν στον καθορισμό (α) κλινικά σημαντικών κριτηρίων αποτελεσματικότητας της μετάγγισης, (β) των επιβλαβών βιοδραστικών μορίων και των ασθενών υψηλού κινδύνου ώστε να λαμβάνουν αρνητικά για τα μόρια αυτά παράγωγα, (γ) βελτιστοποιημένων διαλυμάτων συντήρησης και (δ) νέων μεθοδολογιών αναζωογόνησης των ερυθρών μέσω προσθήκης σημαντικών ουσιών πριν από τη μετάγγιση.

4. ΣΤΟΧΟΣ: Η ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Σημαντικό ποσοστό της θνητότητας από μετάγγιση πιθανότατα δεν προέρχεται από τις καταγραφόμενες επιπλοκές στα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης (λοιμώδεις και μη) αλλά από ηπιότερες, υποεκτιμημένες και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετάγγισης που σχετίζονται με το φύλο του αιμοδωρητή, την παρουσία λευκοκυττάρων και την ηλικία μετάγγισης των παραγώγων. Η ολοκλήρωση υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων μελετών αναφορικά με τα επίμαχα ερωτήματα της Ιατρικής των μεταγγίσεων αναμένεται να οδηγήσει σε καθορισμό στοχευμένων ενδείξεων μετάγγισης για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Προς το παρόν, η αποφυγή των μη απαραίτητων μεταγγίσεων παραμένει ο αποτελεσματικότερος τρόπος μείωσης της νοσηρότητας/θνητότητας της μετάγγισης από γνωστές και από υποεκτιμημένες αιτίες.

Στο πρόσφατο συνέδριο του ινστιτούτου NHLBI-NIH (Σεπτέμβριος του 2009) “State-of-the-Science Symposium on Transfusion Medicine and Hemostasis”, 11 από τις 24 προτάσεις τυχαιοποιημένων μελετών αφορούσαν στη διερεύνηση κριτηρίων μετάγγισης: Πέντε αφορούσαν σε ενδείξεις μετάγγισης ΣΕ, 2 αφορούσαν σε ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων και 5 αφορούσαν σε ενδείξεις μετάγγισης πλάσματος. Επιπρόσθετα, 8 προτάσεις αφορούσαν στον καθορισμό χαμηλότερων ουδών μετάγγισης ή στην ασφάλεια αναστολής προφυλακτικών μεταγγίσεων αιμοπεταλίων ή πλάσματος, ενώ 3 μόνο προτάσεις αφορούσαν στη διερεύνηση του πιθανού οφέλους από υψηλότερο ουδό μετάγγισης ή στη μη συντηρητική τακτική προφυλακτικής χορήγησης αιμοπεταλίων ή πλάσματος.⁷⁶

Η εφαρμογή αλγορίθμων μετάγγισης βελτιώνει την αποτελεσματικότητα προς όφελος των ασθενών, ενώ μειώνει ταυτόχρονα και το κόστος της μετάγγισης.⁷⁷⁻⁷⁹

Η προσπάθεια πρέπει να είναι πολυσυστημική. Η αναγνώριση της μετάγγισης ως πιθανής αιτίας νοσηρότητας-θνητότητας (αντίδρασης) εξαρτάται από τη σωστή ενημέρωση του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού, από τις πρακτικές του ισχύοντος συστήματος υγείας και από τη σωστή καταγραφή της αντίδρασης στο σύστημα αιμοεπαγρύπνησης. Το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Αιμοεπαγρύπνησης ήδη συμπληρώνει 6 έτη λειτουργίας και αφορά σε 25 χώρες. Οι αντιπρόσωποι των χωρών το Μάιο του 2009 έθεσαν και πάλι το θέμα του κοινού εντύπου καταγραφής αντιδράσεων (European Union Blood Safety Directive of 2003) για τη συλλογή χρήσιμων επιδημιολογικών δεδομένων.⁸⁰ Η πολυεθνική χρηματοδότηση υψηλής ποιότητας προοπτικών μελετών είναι απαραίτητη για τη δημιουργία

καλά θεμελιωμένων συστάσεων. Η χρήση αλγορίθμων μεταγγίσης βασισμένων σε ισχυρές συστάσεις θα έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή μη απαραίτητων μεταγγίσεων,

που παραμένει και το σημαντικότερο μέτρο το οποίο είναι διαθέσιμο έως σήμερα για τη μείωση της θνητότητας από τη μετάγγιση αίματος.

ABSTRACT

Mortality from underestimated blood transfusion reactions

A. GAFOU,¹ N. VGONTZA,² V. TSAGARI,² C. VENETI,² A. ARGYROU¹

¹Blood Bank, "Agioli Anargyroi" General Anticancer Hospital, Athens, ²Blood Bank, "Konstantopoulou" General Hospital of Nea Ionia, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(6):679–687

As the risk of allogeneic blood transfusion transmitted viruses has been reduced to impressively low levels, scientific efforts have been concentrated on the residual mortality risk from other side-effects of transfusion such as hemolytic reactions, transfusion-related acute lung injury (TRALI), sepsis and transfusion associated cardiac overload. Recent data on complications related to mortality which are not reported to hemovigilance systems are not, however, clearly attributable to transfusion. This is a report of new research programs which are expected to significantly increase knowledge regarding the effectiveness of current transfusion strategies and lead to the development of new strategies, resulting in cost benefit optimization of transfusion practices for the patient.

Key words: Blood transfusion, Morbidity, Mortality, Risk factors, Side-effects

Βιβλιογραφία

- GIBSON BE, TODD A, ROBERTS I, PAMPHILON D, RODECK C, BOLTON-MAGGS P ET AL. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004, 124:433–453
- LIUMBRUNO G, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, PICCOLI P, ROSSETTI G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009, 7:49–64
- MARWAHA N, SHARMA RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci* 2009, 41:127–133
- MURPHY MF, WALLINGTON TB, KELSEY P, BOULTON F, BRUCE M, COHEN H ET AL. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001, 113:24–31
- PALMIERI TL, LEE T, O'MARA MS, GREENHALGH DG. Effects of a restrictive blood transfusion policy on outcomes in children with burn injury. *J Burn Care Res* 2007, 28:65–70
- STRONCEK DF, REBULLA P. Platelet transfusions. *Lancet* 2007, 370:427–438
- DZIK WH. *Blood components to achieve hemostasis for surgery and invasive procedures*. 4th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2009
- VAMVAKAS EC, BLAJCHMAN MA. Blood still kills: Six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev* 2010, 24:77–124
- DEN UIL CA, KLIJN E, LAGRANDE WK, BRUGTS JJ, INCE C, SPRONK PE ET AL. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008, 51:161–170
- HÉBERT PC, WELLS G, BLAJCHMAN MA, MARSHALL J, MARTIN C, PAGLIARELLO G 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, 340:409–417
- HÉBERT PC, YETISIR E, MARTIN C, BLAJCHMAN MA, WELLS G, MARSHALL J ET AL. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001, 29:227–234
- TRIULZI DJ, KLEINMAN S, KAKAIYA RM, BUSCH MP, NORRIS PJ, STEELE WR ET AL. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: Implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009, 49:1825–1835
- SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSIONS. Annual report 2009. SHOT, Manchester, UK, 2009. Available at: <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>
- KLEINMAN S, CAULFIELD T, CHAN P, DAVENPORT R, McFARLAND J, McPHERDAN S ET AL. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004, 44:1774–1789
- VAN STEIN D, BECKERS EA, SINTNICOLAAS K, PORCELIJN L, DANOVIC F, WOLLERSHEIM JA ET AL. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: An observational study. *Transfusion* 2010, 50:213–220
- ROBILLARD P. TRALI, possible TRALI and respiratory complications of transfusion reported to the Canadian Transfusion-Transmitted Injuries Surveillance System. *Transfusion* 2007, 47:A5
- SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSIONS. SShoT. Annual report 2008. SHOT, Manchester, UK, 2008. Available at: <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2008.pdf>

- shotuk.org/wp-content/uploads/2010/03/SHOT-Report-2008
18. TRANSFUSIE REACTIES IN PATIËNTEN. TRIP report 2008. TTRI, The Hague, NL, 2008. Available at: <http://www.tripnet.nl/pages/nl/documents/97400>
 19. SILLIMAN CC. High-volume transfusion from male-only versus female donor plasma and hypoxemia in the critically ill. *Crit Care Med* 2007, 35:1775
 20. TOY P, POPOVSKY MA, ABRAHAM E, AMBRUSO DR, HOLNESS LG, KOPKO PM ET AL. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005, 33:721–726
 21. WRIGHT SE, SNOWDEN CP, ATHEY SC, LEAVER AA, CLARKSON JM, CHAPMAN CE ET AL. Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: The effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 2008, 36:1796–1802
 22. PALFI M, BERG S, ERNERUDH J, BERLIN G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001, 41:317–322
 23. GAJIC O, YILMAZ M, ISCIMEN R, KOR DJ, WINTERS JL, MOORE SB ET AL. Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med* 2007, 35:1645–1648
 24. NAKAZAWA H, OHNISHI H, OKAZAKI H, HASHIMOTO S, HOTTA H, WATANABE T ET AL. Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: A prospective case-controlled study. *Transfusion* 2009, 49:2434–2441
 25. TYNELL E, ANDERSSON TM, NORDA R, EDGREN G, NYREN O, SHANWELL A ET AL. Should plasma from female donors be avoided? A population-based cohort study of plasma recipients in Sweden from 1990 through 2002. *Transfusion* 2010, 50:1249–1256
 26. WELSBY IJ, TROUGHTON M, PHILLIPS-BUTE B, RAMSEY R, CAMPBELL ML, BANDARENKO N ET AL. The relationship of plasma transfusion from female and male donors with outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 140:1353–1360
 27. STAFFORD-SMITH M, LOCKHART E, BANDARENKO N, WELSBY I. Many, but not all, outcome studies support exclusion of female plasma from the blood supply. *Expert Rev Hematol* 2010, 3:551–558
 28. ANONYMOUS. Haemovigilance. *Vox Sang* 2006, 90:207–241
 29. MIDDELBURG RA, BRIËT E, VAN DER BOM JG. Mortality after transfusions, relation to donor sex. *Vox Sang* 2011, 101:221–229
 30. CHRISTIANSEN OB, STEFFENSEN R, NIELSEN HS. The impact of anti-HY responses on outcome in current and subsequent pregnancies of patients with recurrent pregnancy losses. *J Reprod Immunol* 2010, 85:9–14
 31. SWEENEY JD. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? Yes. *Am J Clin Pathol* 2001, 115:666–673
 32. VAN DE WATERING LM, HERMANS J, HOUBIERS JG, VAN DEN BROEK PJ, BOUTER H, BOER F ET AL. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Circulation* 1998, 97:562–568
 33. BILGIN YM, VAN DE WATERING LM, EIJSMAN L, VERSTEEGH MI, BRAND R, VAN OERS MH ET AL. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation* 2004, 109:2755–2760
 34. BLUMBERG N, ZHAO H, WANG H, MESSING S, HEAL JM, LYMAN GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007, 47:573–581
 35. FERGUSSON D, KHANNA MP, TINMOUTH A, HÉBERT PC. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: Two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004, 51:417–424
 36. VAMVAKAS EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: An updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007, 92:224–232
 37. VAMVAKAS EC. Why have meta-analyses of randomized controlled trials of the association between non-white-blood-cell-reduced allogeneic blood transfusion and postoperative infection produced discordant results? *Vox Sang* 2007, 93:196–207
 38. FERGUSSON D, AARON SD, GUYATT G, HÉBERT P. Post-randomisation exclusions: The intention to treat principle and excluding patients from analysis. *Br Med J* 2002, 325:652–654
 39. KUNZ R, GUYATT G. Which patients to include in the analysis? *Transfusion* 2006, 46:881–884
 40. BOSHKOV LK, FURNARY A, MORRIS C, CHIEN G, VAN WINKLE D, REIK R ET AL. Prestorage leukoreduction of red cells in elective cardiac surgery: Results of a double blind randomized controlled trial. *Blood* 2004, 104:112a (abstract)
 41. WALLIS JP, CHAPMAN CE, ORR KE, CLARK SC, FORTY JR. Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. *Transfusion* 2002, 42:1127–1134
 42. NATHENS AB, NESTER TA, RUBENFELD GD, NIRULA R, GERNSHEIMER TB. The effects of leukoreduced blood transfusion on infection risk following injury: A randomized controlled trial. *Shock* 2006, 26:342–347
 43. HÉBERT PC, FERGUSSON D, BLAJCHMAN MA, WELLS GA, KMETIC A, COYLE D ET AL. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003, 289:1941–1949
 44. FERGUSSON D, HÉBERT PC, LEE SK, WALKER CR, BARRINGTON KJ, JOSEPH L ET AL. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA* 2003, 289:1950–1956
 45. VAMVAKAS EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: A meta-analysis of observational “before-and-after” studies. *Vox Sang* 2004, 86:111–119
 46. KOCH CG, LI L, SESSLER DI, FIGUEROA P, HOELTGE GA, MIHALJEVIC T ET AL. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008, 358:1229–1239
 47. WEINBERG JA, MCGWIN G Jr, VANDROMME MJ, MARQUES MB, MELTON SM, REIFF DA ET AL. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. *J Trauma* 2010, 69:1427–1431; discussion 1431–1432
 48. SPINELLA PC, CARROLL CL, STAFF I, GROSS R, McQUAY J, KEIBEL L ET AL. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care* 2009, 13:R151
 49. PETTILÄ V, WESTBROOK AJ, NICHOL AD, BAILEY MJ, WOOD EM, SYRES G ET AL. Age of red blood cells and mortality in the critically

- ill. *Crit Care* 2011, 15:R116
50. VAMVAKAS EC. Purported deleterious effects of "old" versus "fresh" red blood cells: An updated meta-analysis. *Transfusion* 2011, 51:1122–1123
 51. VAN DE WATERING L, LORINSER J, VERSTEEGH M, WESTENDORD R, BRAND A. Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. *Transfusion* 2006, 46:1712–1718
 52. YAP CH, LAU L, KRISHNASWAMY M, GASKELL M, YII M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008, 86:554–559
 53. EDGREN G, KAMPER-JØRGENSEN M, ELORANTA S, ROSTGAARD K, CUSTER B, ULLUM H ET AL. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (CME). *Transfusion* 2010, 50:1185–1195
 54. EIKELBOOM JW, COOK RJ, LIU Y, HEDDLE NM. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J* 2010, 159:737–743.e1
 55. VAN DE WATERING L. Red cell storage and prognosis. *Vox Sang* 2011, 100:36–45
 56. WHITAKER BI, HENRY RA. The 2007 National Blood Collection and Utilization Survey. US Department of Health and Human Services, 2007
 57. JHWHGABAR BA. Letter to Joxel Garcia, Assistant Secretary for Health, US Department of Health and Human Services. The Advisory Committee on Blood Safety USFaDA, 2008
 58. BUX J, SACHS UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007, 136:788–799
 59. KELHER MR, MASUNO T, MOORE EE, DAMLE S, MENG X, SONG Y ET AL. Plasma from stored packed red blood cells and MHC class I antibodies causes acute lung injury in a 2-event *in vivo* rat model. *Blood* 2009, 113:2079–2087
 60. BOTHA AJ, MOORE FA, MOORE EE, KIM FJ, BANERJEE A, PETERSON VM. Postinjury neutrophil priming and activation: An early vulnerable window. *Surgery* 1995, 118:358–364; discussion 364–365
 61. ANDERSON BO, HARKEN AH. Multiple organ failure: Inflammatory priming and activation sequences promote autologous tissue injury. *J Trauma* 1990, 30(Suppl 12):S44–S49
 62. ZALLEN G, MOORE EE, CIESLA DJ, BROWN M, BIFFL WL, SILLIMAN CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock* 2000, 13:29–33
 63. CHIN-YEE I, KEENEY M, KRUEGER L, DIETZ G, MOSES G. Supernatant from stored red cells activates neutrophils. *Transfus Med* 1998, 8:49–56
 64. JOHNSON JL, MOORE EE, OFFNER PJ, PARTRICK DA, TAMURA DY, ZALLEN G ET AL. Resuscitation with a blood substitute abrogates pathologic postinjury neutrophil cytotoxic function. *J Trauma* 2001, 50:449–455; discussion 456
 65. HACHIDA M, HANAYAMA N, OKAMURA T, AKASAWA T, MAEDA T, BONKOHARA Y ET AL. The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1995, 41:M291–M294
 66. GU YJ, DE VRIES AJ, BOONSTRA PW, VAN OEVEREN W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1996, 112:494–500
 67. SPINELLA PC, SPARROW RL, HESS JR, NORRIS PJ. Properties of stored red blood cells: Understanding immune and vascular reactivity. *Transfusion* 2011, 51:894–900
 68. DOCTOR A, STAMLER JS. Nitric oxide transport in blood: A third gas in the respiratory cycle. *Comprehensive Physiology* 2011, 1:541–568
 69. HESS JR. Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci* 2010, 43:51–59
 70. BILGIN YM, BRAND A. Transfusion-related immunomodulation: A second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang* 2008, 95:261–271
 71. GLYNN SA. The red blood cell storage lesion: A method to the madness. *Transfusion* 2010, 50:1164–1169
 72. STEINER ME, ASSMANN SF, LEVY JH, MARSHALL J, PULKRABEK S, SLOAN SR ET AL. Addressing the question of the effect of RBC storage on clinical outcomes: The Red Cell Storage Duration Study (RECESS) (section 7). *Transfus Apher Sci* 2010, 43:107–116
 73. EDGREN G, HJALGRIM H, TRAN TN, ROSTGAARD K, SHANWELL A, TITLESTAD K ET AL. A population-based binational register for monitoring long-term outcome and possible disease concordance among blood donors and recipients. *Vox Sang* 2006, 91:316–323
 74. LACROIX J, HÉBERT P, FERGUSSON D, TINMOUTH A, BLAJCHMAN MA, CALLUM J ET AL. The Age of Blood Evaluation (ABLE) randomized controlled trial: Study design. *Transfus Med Rev* 2011, 25:197–205
 75. FERGUSSON D, HUTTON B, HOGAN DL, LeBEL L, BLAJCHMAN MA, FORD JC ET AL. The age of red blood cells in premature infants (ARIPI) randomized controlled trial: Study design. *Transfus Med Rev* 2009, 23:55–61
 76. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Meeting of competent authorities on tissues and cells: Summary report (SANCO C/6 PL/gcs D(2009)360238), Brussels, 2009
 77. NAPOLITANO LM, KUREK S, LUCHETTE FA, CORWIN HL, BARIE PS, TISHERMAN SA ET AL. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009, 37:3124–3157
 78. DESPOTIS GJ, GRISHABER JE, GOODNOUGH LT. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 1994, 34:290–296
 79. GONZALEZ-PORRAS JR, COLADO E, CONDE MP, LOPEZ T, NIETO MJ, CORRAL M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfus Med* 2009, 19:35–42
 80. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. HaCD-GotCotE. Meeting of competent authorities on tissues and cells: Summary report 2009. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/human_substance/documents/ev_20090527_mi_en.pdf
- Corresponding author:*
- A. Gafou, 32 Ipsilantou street, GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: anthi.gafou@yahoo.com
-