



RED CELL TRANSFUSIONS: IS LESS ALWAYS BEST?

How Confident Are We That Restrictive Transfusion Strategies Should Be The Standard Of Care Default Transfusion Practice?

ERİTROSİT TRANSFÜZYONU: DAHA AZI HER ZAMAN EN İYİSİ MİDİR?

Varsayılan Transfüzyon Uygulamasında, Kısıtlayıcı Transfüzyon Stratejilerinin Standart Olması Gerektiğinden Ne Kadar Eminiz?

Alıntı: doi: 10.1111/trf.16429

YAZARLAR: Allison Mo, Simon J. Stanworth, Jake Shortt, Erica M. Wood, Zoe K. McQuilten

ÖZETLEYEN: Dr. Ceren ÇEVİK

1- Kısıtlı transfüzyon yaklaşımlarının gerekçesi ve hemoglobin 7g/dL olarak varsayılan eritrosit transfüzyon sınırı

Hasta kan yönetimi (PBM), Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği (ISBT) tarafından, “Transfüzyona ihtiyaç duyabilecek hastaların bakımında, kan ve kan ürünlerinin uygun kullanımında hastayı kararların merkezine koyan kanıta dayalı ve multidisipliner bir yaklaşım” olarak tanımlanmıştır. PBM'nin amacı hasta bakımını iyileştirmek ve transfüzyon uygulamasıyla ilişkili sonuçları optimize etmektir. PBM kılavuzlarının çoğu, önlenebilir transfüzyonları ve ilişkili riskleri azaltmak amacıyla kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin kullanımını teşvik etmektedir. Önceki yaygın uygulama, eritrosit (RBC) transfüzyonu için 10 g/dL'ye yaklaşan yüksek hemoglobin (Hb) transfüzyon eşikleri kullanmak iken, 1990'ların sonlarından itibaren yapılan klinik deneyler, akut ve yoğun bakım hastaları için daha düşük eşiklerin zarara neden olmadığını göstermiştir. Çoğu klinik durum için standart olarak 7 g/dL'lik eritrosit transfüzyon eşiğini benimseme ortaya çıkmıştır. Örneğin, Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) çalışması, belirli alt gruplarda (kronik hastalar ve 55 yaşın altındaki hastalar) kısıtlayıcı stratejinin olası üstünlük ve 30 günlük mortalitede hiçbir farkı olmadığını göstermiştir. Bu, 12.587 hastayla yapılan ve 31 randomize çalışmanın incelendiği 2016 Cochrane derlemesi ile daha da desteklenmiştir. Bu derleme, 9-10 g/dL Hb eşiğine kıyasla, Hb 7-8 g/dL kısıtlayıcı bir eşikte RBC transfüzyonunun, 30 günlük mortaliteyi veya diğer sonuçları olumsuz etkilemediğini (tromboembolizm, inme ve kardiyak olaylar gibi) bulmuştur.



Sonuç olarak, kısıtlayıcı Hb eşikleri (tipik olarak <7 veya 8 g/dL), hemodinamisi stabil hastalar için klinik uygulamada yaygın olarak benimsenmiştir. Ayrıca, başarılı bir "kısıtlayıcı" transfüzyon programı göstergesi olarak RBC kullanımı ve transfüzyon oranları, artık hükümetler ve sağlık hizmetleri tarafından kalite performans göstergesi olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda randomize çalışmaya dayanan bu öneriler çok sağlam görünmekle birlikte, deneylerin daha yakından incelenmesi, bulguları sınırlayan birçok zorluğu ortaya koymuştur. Bu yazıda, daha az transfüzyonun her zaman en iyi olup olmayacağı sorusunu keşfetmek için bu sorun ve sınırlamalar ele alınmıştır.

2- Kısıtlayıcı transfüzyon önerilerini destekleyen kanıt sınırlamaları

Cochrane incelemesini ve onun 2018 güncellemesi bir dizi sınırlamayı vurgulamaktadır. Bunlar, bulguların tüm hasta alt gruplarına genellenebilir olup olmadığı, ayaktan hastalarda yapılan çalışmaların eksikliği ve mortalite dışındaki sonuçların önemi şeklindedir. Ek olarak, kısıtlayıcı ve serbest transfüzyon stratejilerini tanımlayan Hb değerlerinin keyfi olarak seçilmesi, hastalardaki heterojenite ve kör çalışma eksikliğinden kaynaklanabilecek potansiyel önyargı dahil olmak üzere bir çok metodolojik sorun tanımlanmıştır. Bu potansiyel sorunlar, 2018 PBM Frankfurt Uzlaşma Konferansı'nın önerilerinde açıkça vurgulanmış olup, şimdi sırasıyla tartışılacaktır.

3- Kısıtlı transfüzyon stratejileri tüm klinik alt gruplar için geçerli olmayabilir

Birçok kanıt, birçok klinik ortamda kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisinin genel güvenliğini desteklemektedir. 2016 Cochrane incelemesi, kısıtlayıcı ve serbest transfüzyon stratejileri için 30 günlük mortalitede hiçbir fark göstermese de, çeşitli hasta grupları için klinik denge hala devam etmektedir. Dahil edilen 31 araştırmanın çoğu cerrahi, yoğun bakım veya travma ortamlarındaydı. Yazarlar, sık transfüzyon yapılan şu klinik alt gruplarda sağlam verilerin azlığının vurgulamıştır: Akut koroner sendrom, akut miyokard enfarktüsü (AMI; sadece iki çalışma), nörolojik bozukluklar, trombositopeni, onkolojik-hematolojik maligniteler (sadece iki çalışma, ikisi de akut lösemide), kemik iliği yetmezliği, yoğun kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar. Bu gruplardaki güncel çalışmalar, kısıtlayıcı eşiklerle olası zararlar hakkında soruları da gündeme getirmiştir. Örneğin; vasküler cerrahi geçiren hastalarda yapılan bir çalışma, daha düşük Hb eşğinde (<8 g/dL'ye karşı <9.7 g/dL) transfüzyonla daha yüksek ölüm ve vasküler

komplikasyon oranları göstermiştir. Kafa travması hastalarında yapılan bir başka çalışmada, serbest transfüzyon grubunda daha düşük mortalite ve daha iyi nörolojik iyileşme gösterilmiştir.

Farklı hasta alt gruplarının, anemi ve transfüzyona farklı patofizyolojik yanıtları olması muhtemeldir. Bu durum, Cochrane incelemesindeki iki alt grubun sonuç farklılıklarına yansımıştır: AMI hastalarına kıyasla gastrointestinal (GI) kanaması olanlar (akut GI kanaması ve travmaya bağlı kanama dahil). Bunlar, kısıtlayıcı ve serbest transfüzyon eşikleri için 30 günlük mortalitede fark olan tek alt gruplardır. GIS kanama alt grubunda (3 çalışmada 1522 hasta), muhtemelen daha düşük yeniden kanama riskinden dolayı, kısıtlayıcı stratejide 30 günlük mortalite %25 daha düşük olarak ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, AMI'lı hastalarda (2 çalışmada 154 hasta), kısıtlayıcı grubun 30 günlük mortalitesi daha yüksektir.

4- Kardiyak hastalığı olanlarda kanıtlar ve sorular

Kalp hastalığı olanlarda anemiye fizyolojik yanıt, travma veya kanama nedeniyle akut anemisi olan hastalardan çok farklı olabilir. Anemi, kalp debisinde kompensatuar bir artışa neden olur. Bununla birlikte, kronik şiddetli anemi, hipotansiyon ile birlikte periferik vazodilatasyon ve artan nörohormonlar nedeniyle uzun süreli sol ventrikül disfonksiyonuna ve yeniden şekillenmeye yol açabilir. Bu da artmış plazma volümü ve kardiyak iş yükü ile sonuçlanır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, anemi veya kritik hastalık sırasında dokulara oksijen sağlama konusunda düşük rezerv ve sınırlı yeteneklere sahiptir. Miyokardiyal oksijen sunumu, ateromatöz hastalıklarla daha da bozulur. Kardiyovasküler hastalığı olan yoğun bakım hastalarının dörtte biri, çoğunluğu oksijen arz-talep dengesizliğinden kaynaklanan AMI yaşar. Ayrıca, çoğu yaşlı olan ve düzenli transfüzyon desteği gerektiren miyelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda, aneminin kendisi kötü kardiyovasküler sonuçların bağımsız bir göstergesidir.

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, transfüzyon hastalarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. 2018 Cochrane incelemesi, kalp ameliyatı geçiren 8645 hastayı ve kardiyovasküler hastalığı olan 8898 hastayı içeren araştırmaları belirleyerek, kalp cerrahisi geçiren hastalarda; kısıtlayıcı transfüzyon stratejisinin serbest strateji ile karşılaştırıldığında, sağkalım ve diğer klinik sonuçlarda fark olmaksızın güvenli olduğunu bulmuştur. O zamandan beri, güncel çalışma verileri de yayınlanmış; kalp ameliyatı geçiren 5243 hastada kısıtlayıcı ve serbest stratejinin ölüm, AMI, inme veya böbrek yetmezliği sonuçları için 6 aylık sonuçlarda hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Ancak daha önce belirtildiği gibi, AMI'li hastalarda yeterli



kanıt yoktur. Cochrane incelemesine dahil edilen iki küçük araştırma (toplamda 154 hasta), serbest transfüzyon grubunu destekleyen bir mortalite oranı göstermiştir. Yapılan ayrı bir metaanalizde (non-cerrahi kardiyovasküler hastalığı olan 3033 hastayı içeren 11 çalışma) kısıtlayıcı stratejide, serbest stratejiyle yönetilen hastalara kıyasla daha yüksek akut koroner sendrom riski bulunmuştur. Toplamda, bu şüpheli bulgular AMI'li hastalarda süregelen bir belirsizliğin olduğunu ve bu alanda daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. AMI ve anemisi olan 668 hastada yakın zamanda yayınlanan Akut Miyokard Enfarktüsülü Hastalarda Restriktif ve Liberal Transfüzyon Stratejileri (REALITY) çalışması, kısıtlayıcı stratejinin majör kardiyak advers olaylar için serbest stratejiden (Hb eşiği <8g/dL'ye karşı <10g/dL) üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Klinik üstünlük için daha büyük bir araştırmanın daha fazla yanıt sağlayacağı umulmaktadır.

5- Hematolojik maligniteli hastalarda kanıtlar ve diğer sorular

Yüksek transfüzyon ihtiyaçlarına rağmen, 2017 Cochrane incelemesinde vurgulandığı üzere, yoğun kemoterapi/radyoterapi veya kemik iliği transplantasyonu (KİT) hastalarında kısıtlayıcı ve serbest transfüzyon eşiklerini araştıran az sayıda çalışma vardır. 30 veya 100 günlük mortalite, kanama veya hastanede kalış süresi üzerinde çok az fark olduğu veya hiç etkisi olmadığına dair düşük kaliteli kanıtlar mevcuttur. Otolog veya allojenik KİT uygulanan 300 hastada 7 ile 9 g/dL'lik Hb eşiklerini karşılaştıran TRIST çalışmasında, klinik sonuçlarda veya yaşam kalitesi (QoL) skorlamasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma, yoğun kemoterapi alan hematoloji hastalarında kısıtlayıcı transfüzyon eşiklerini değerlendirmeye yönelik bugüne kadarki en büyük çalışma olup, değerli bilgiler sağlamıştır. Çalışmanın sınırlamaları ise, QoL skorlamasını etkileyebilecek hastalar olması, çalışmanın kör olmasını ve hastaların genel olarak düşük bir komorbiditesi olmasıdır. Düşük komorbidite muhtemelen KİT için "uygun" hastaların seçilmesini yansıtmaktadır. PBM 2018 Uluslararası Uzlaşma Konferansı, hematoloji ve onkoloji ortamındaki düşük kaliteli kanıtları vurgulamış ve bu tür hastalarda daha fazla araştırma yapılmasını önermiştir.

6- Ayaktan tedavi hastalarında kronik transfüzyon kanıtları

Cochrane incelemesinde vurgulandığı gibi, kronik transfüzyona bağımlı ve/veya eşlik eden kemik iliği yetmezliği olan hastalar, akut transfüzyon gerektirenlere göre farklı transfüzyon



gereksinimlerine sahiptir. Ayrıca, hematolojik durumlar (hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezliği ve hemoglobinopatiler dahil) toplam eritrosit transfüzyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. İngiltere’de toplam eritrosit transfüzyonlarının %27’sinin ve Avustralya’da de %33’ünün hematoloji/onkoloji hastalarına verildiğini gösterilmiştir.

ABD transfüzyon veritabanı, 2 yıl boyunca ayaktan tedavi gören 25.939 hastaya yapılan eritrosit transfüzyonunun (69.726 yatan hastada), çoğunluğunda hematolojik hastalık (n=8206, %32) veya neoplazm (n=7013, %27) olduğunu kaydetmiştir. Tüm hematolojik endikasyonlar içinde en fazla eritrosit ünitesini MDS’li hastalar almıştır. MDS’li hastalar genellikle yaşlıdır, medyan yaş 79’dur ve komorbid durumlar sıktır. MDS hastaların yarısından fazlasının en az bir eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olur ve üçte biri transfüzyona bağımlıdır.

Birçok PBM kılavuzu, MDS’de yeterli kanıt bulunmadığını kabul eder ve bu durumda Hb eşikleri hakkında hiç bir öneride bulunmaz, yalnızca anemi semptomlarını hafifletmek için transfüzyon önerileri sunar. Ülkeler arasında farklılık gösterse de, Avrupada en yaygın eşik 8 g/dL’dir. Yakın tarihli araştırmalar, klinisyenlerin çoğunun transfüzyon bağımlı MDS hastalarında kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisi (tipik olarak Hb < 8 g/dL’de transfüzyon ve transfüzyon sonrası Hb 9-10 g/dL’yi hedefi) kullandığını göstermiştir. Anemili MDS hastalarının sağkalımı genel olarak azalmıştır, gözlemsel bir çalışmada MDS’li kadınlarda Hb<8 g/dL, erkeklerde <9 g/dL olanlarında, çoğunlukla kardiyak ölüm nedeniyle daha yüksek mortalite gösterilmiştir. Ayrıca, kronik transfüzyon alan MDS hastalarında daha yüksek Hb eşığının sağkalımı iyileştirip iyileştirmeyeceği ve Hb hedefinin ne olması gerektiği belirsizdir.

Farklı hastalıklarda örneğin, orak hücreli anemisinde kılavuzlar, transfüzyonun potansiyel komplikasyonları göz önüne alınarak, spesifik bir Hb eşığıne transfüzyon yapmak yerine hastanın Hb düzeyi, orak Hb yüzdesi ve klinik durumunun dikkate alınmasını önermektedir. Kısıtlayıcı transfüzyon eşiklerinin belirlenmesinde hasta ve hastalık özelliklerini dikkate alan bireyselleştirilmiş yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

7- Transfüzyon çalışmalarında daha fazla klinik ölçütlerine ihtiyaç: Yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyon ve sağlık ekonomisi

Klinik transfüzyon çalışmalarında birincil ölçüt olarak; kısa ve orta vadeli mortalite (30-100 günlük), kanama oranları, enfeksiyon, tromboembolik olaylar, hastanede kalış süresi yaygın olarak kullanılır. Çalışmaların çoğu akut, kritik bakım veya cerrahi ortamlarda yapıldığından, bunlar klinik olarak son derece alakalıdır. Ancak, Cochrane ve diğer incelemelerde vurgulandığı



gibi, farklı hasta grupları için başka sonuç ölçütleri daha uygun olabilir. Örneğin, MDS'li yaşlı hastalarda, yaşam kalitesi (QoL) ve fiziksel işlevi sürdürmek/iyileştirmek gibi sonuçların da ele alınması önemlidir. MDS hastalarının, genel popülasyondan daha kötü QoL sonuçları ve semptomlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Transfüzyon bağımlılığı, bozulmuş sağlık durumunun bağımsız bir göstergesidir ve anemi daha kötü QoL ile ilişkilidir. Bununla birlikte, MDS'de QoL'yi birincil ölçüt olarak bildiren çok az transfüzyon çalışması vardır. Kullanılan araçların heterojenliği ve uygulandıklarında farklı zaman noktaları göz önüne alındığında, QoL sonuçlarını karşılaştırmak şu anda zordur. Ayrıca, MDS denemelerinde yaygın olarak kullanılan QoL araçları MDS'ye özgü değildir ve MDS ile ilgili tedavilerin ve semptomların etkisini tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle, Myelodisplazide Yaşam Kalitesi Ölçeği (QUALMS) gibi hastalığa özgü daha yeni araçlar daha uygun olabilir. Gelecekteki çalışmalar, daha fazla hastalığa özgü ölçümler kullanmayı ve çalışmalar arasında standardizasyonu dikkate almalıdır.

RBC transfüzyonunun hastaların fiziksel fonksiyonları üzerindeki etkisi de yeterince tanımlanmamıştır. Bu alana artan bir ilgi vardır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, ayaktan transfüzyon alan 208 hastayı ileriye dönük olarak incelemiş ve yaklaşık %70'inde 6 dakikalık yürüme testi ve yorgunluk puanlarında iyileşmeler olduğunu bulmuştur. Gelecekteki çalışmalar ayrıca sarkopeni (düşük kas kütlesi ve işlevi) değerlendirmesini dikkate almalıdır. Yaşlılarda daha sık görülen ve bozulmuş yaşam kalitesi, artan mortalite ilişkili olan sarkopeni, bir el dinamometresi kullanılarak el kuvvetiyle test edilmektedir. Anemiyle ilişkili olmakla birlikte, bu duruma transfüzyonun etkisi belirsizdir.

Ayrıca RBC transfüzyonunun amacı doku ve oksijenasyonu iyileştirmek olsa da, bunu araştırmak için çok az çalışmada teknolojik cihazlar kullanmıştır. Teknolojik gelişmelere rağmen transfüzyonu yönlendirmek için hala tek bir biyobelirtece (Hb) güvenilmesi şaşırtıcıdır. Yeterince kullanılmayan diğer sonuç ölçütleri niteliksel sonuçlardır. Nitel araştırma yöntemleri, bu konuları daha derinlemesine araştırmak için gelecekteki klinik çalışmalarda değerli olabilir. Örneğin, klinisyenlerin obstetrik ortamda tek eritrosit ünitesi transfüzyonuna yönelik tutumlarını ve uygulamayı etkileyen iç/dış faktörleri değerlendirdikleri çalışmalar transfüzyon uygulamasında politika değişikliğiyle sonuçlanabilir.

Kan transfüzyonunda gelecekteki klinik araştırmalarda, sağlık ekonomisi analizlerini dahil etmek gerekecektir. Sağlık ekonomisi, kronik transfüzyon yapılan ve ayaktan tedavi gören gruplarda farklı olabilir. Kardiyak cerrahide TITRe 2 denemesi, serbest ve kısıtlayıcı gruplar

arasında toplam maliyetlerde önemli bir fark olmadığını bildirmiştir. MDS hastalarında yapılan REDDS denemesinde, 12 haftalık tedavi süresi boyunca serbest grup kısıtlayıcı gruba kıyasla iki kat daha fazla RBC ünitesi kullanmıştır. Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının detaylı maliyetlendirmesinde, bir eritrosit ünitesinin ürün maliyetinin, transfüzyon uygulamasının toplam maliyetinin yarısından daha azını oluşturduğu tahmin edilmiştir. Transfüzyonun doğrudan maliyetinin (kan maliyeti, hastane/personel maliyetleri, tanı testleri ve hastaların ulaşım masrafları) yanı sıra, anemi semptomları veya transfüzyon tedavisi nedeniyle azalan üretkenlik ve QoL maliyetleri gibi dikkate alınması gereken başka önemli dolaylı maliyetler de vardır. Farklı ülkelerdeki sağlık modellerindeki farklılıklar göz önüne alındığında, transfüzyon uygulamasının sağlık ekonomisi analizleri tüm ülkeler için genellenemeyebilir. Ancak bu bilgiler, yerel yetkililerin analizlerini gerçekleştirmelerine ve sağlık ekonomisi analizleri için bir başlangıç noktası olarak yardımcı olabilir.

8- Transfüzyon denemeleriyle ilgili diğer metodolojik konular

Cochrane incelemesi, transfüzyon denemelerinin körlüme olmaması sorununu gündeme getirmiştir. Mortalite zor bir son noktadır bu nedenle bir taraf lehine olmaya daha az duyarlıdır. Ancak yaşam kalitesi, fiziksel performans gibi diğer sonuçları etkileyebilir. Katılımcıları veya klinisyenleri transfüzyona kör etmek zor görünse de, REDDS çalışması katılımcıların Hb düzeyine başarılı bir şekilde körlendiğini göstermiş ve hastaların çoğu kendilerine tahsis edilen transfüzyonu doğru tahmin edememiştir. Araştırmalara dahil edilen hastaların heterojenliği de bir diğer sorundur. “Standart” transfüzyon yönetimi, son yıllarda yaygın olarak daha düşük Hb eşiği kullanımına doğru gelişmiştir. Gelecekteki klinik araştırmalar tedavilerde önemli bir fark olmadığını gösterirse, klinisyenler kısıtlayıcı stratejilerin tüm hastalar için serbest stratejilere göre daha üstün (veya eşdeğer) olduğunu algılayabilir.

9- Tartışma: Daha azı her zaman en iyisi midir?

Son birkaç yılda PBM'de birçok ilerleme kaydedilmiştir, ancak kronik transfüzyon yapılan hastalarda, yüksek miktarda kan kullanımına rağmen hala klinik çalışma ve kanıtlar azdır. Bu tür hastalarda, kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri gibi mevcut uygulamaların optimal olup olmadığı belirsizdir. Sonuç olarak gerçek PBM sadece kullanılan kan birimi sayısı ile ilgili değildir, aynı zamanda doğrudan hastaya odaklanmalı ve transfüzyon yönetimini optimize etmek için hastanın yaşam kalitesini ve hasta tercihlerini içermelidir.