

## Report dalla Consensus Conference

### "Impiego della rHu Epo in chirurgia ortopedica elettiva"

**Francesco Mercuriali\***  
**in collaborazione con il**  
**Gruppo di lavoro della**  
**Consensus Conference**  
**\*Servizio di Immunologia**  
**e Trasfusionale, Istituto**  
**Ortopedico Gaetano Pini,**  
**Milano**

Una corretta gestione del sangue in chirurgia elettiva è premessa indispensabile per garantire l'autosufficienza nazionale, oggi messa a rischio sia dalla carenza di donatori che dal continuo aumento di richiesta di sangue.

La problematica del buon uso del sangue è stata discussa e approfondita nell'ambito della Consensus Conference sull'*Impiego della rHu Epo in chirurgia ortopedica elettiva*, che si è tenuto a Stresa lo scorso 22 gennaio con la partecipazione di chirurghi, anestesisti e trasfuzionisti. Una corretta politica trasfusionale all'interno di ogni struttura, infatti, deve essere frutto dell'accordo tra questi specialisti che, insieme, devono scegliere le strategie più opportune da adottare per risparmiare sangue. A Stresa la riflessione si è dunque incentrata sulle strategie alternative all'uso di sangue allogeneo, sui loro limiti sia di carattere clinico che economico e sulla possibilità di ottimizzarle tramite l'espansione della massa eritrocitaria circolante.

#### LE DIFFICOLTÀ DI GESTIONE DELLA RISORSA SANGUE

Dati dell'Istituto Ortopedico milanese Gaetano Pini (30 mila pazienti e 50 mila unità trasfuse) dimostrano che l'utilizzo del sangue in chirurgia ortopedica elettiva può essere certamente ottimizzato. Di qui la necessità di pianificare la condotta trasfusionale e di personalizzare il fabbisogno garantendo al paziente la strategia trasfusionale più opportuna con un rapporto costo/efficacia accettabile.

Nell'ambito della Consensus Conference di Stresa è stata sottolineata l'opportunità di personalizzare il fabbisogno trasfusionale. Questo dato dipende da due variabili: la perdita perioperatoria e la quantità di sangue che il paziente può tollerare di perdere prima che sia necessario ricorrere alla trasfusione. Dati questi due parametri, il fabbisogno trasfusionale è rappresentato dalla differenza tra la perdita prevista e quella tollerata.

È possibile anche incidere su questo dato riducendo le perdite con alcuni provvedimenti, come la correzione di eventuali alterazioni coagulatorie del paziente, l'ottimizzazione delle tecniche anestesologiche e l'impiego di tecniche chirurgiche meno invasive (Tab. I) e delle tecniche di recupero intra- e post-operatorio.

**Tab. I. Misure per ridurre le perdite ematiche intra- e post-operatorie**

- Correzione di eventuali difetti congeniti e/o acquisiti della coagulazione
- Adozione di tecniche chirurgiche meno invasive
- Utilizzo di tecniche anestesologiche ottimali
- Accurata emostasi intraoperatoria
- Utilizzo di farmaci procoagulanti
- Impiego di collanti topici (colla di fibrina, gel piastrinico)
- Ricorso alle tecniche di emodiluizione
- Impiego delle tecniche di recupero perioperatorio delle perdite ematiche

**FOCUS ON: IL CALCOLO DEL FABBISOGNO TRASFUSIONALE**

Il calcolo delle perdite operatorie (Tab. II) è difficile e delicato: i sistemi tradizionali, basati sul peso delle garze e sul riscontro dei volumi aspirati dal campo operatorio o raccolti dai drenaggi del periodo post-operatorio, non si sono rivelati attendibili. Anche la stima delle perdite riferite dal chirurgo e dall'anestesista, riportata sulla cartella anestesiológica, non è abbastanza precisa. L'approccio più adeguato consiste nel calcolare la differenza tra la massa eritrocitaria circolante prima dell'intervento e quella al quinto giorno dall'operazione, quando il paziente si è stabilizzato dal punto di vista volemico e, generalmente, non richiede più trattamento trasfusionale.

La massa eritrocitaria circolante si calcola tenendo presente età, peso ed ematocrito del paziente. Al valore ottenuto (differenza tra massa eritrocitaria circolante prima e a 5 giorni dall'intervento) va poi aggiunto il volume di sangue trasfuso durante quest'intervallo di tempo, espresso in mL di eritrociti.

Si tratta di un calcolo facilmente ottenibile per le unità allogene: la maggior parte dei centri trasfusionali, infatti, registra il contenuto di eritrociti di ogni unità. Per le unità autologhe, invece, il contenuto di eritrociti si

ottiene conoscendo il volume di sangue prelevato e l'ematocrito del paziente al momento della donazione. Infine, per le unità recuperate e lavate, è sufficiente conoscere il numero di cicli di recupero e l'ematocrito medio dopo il ciclo di lavaggio.

In questo modo è possibile stabilire il valore di perdita perioperatoria per ciascun intervento e persino per ciascuna équipe chirurgica che esegue l'intervento.

*Il calcolo della perdita tollerata*

Questo parametro rappresenta il volume di sangue che il paziente può perdere prima di raggiungere un valore di ematocrito tale da rendere necessaria la trasfusione. La perdita tollerata dipende dalla massa eritrocitaria circolante e dai valori di ematocrito e di emoglobina compatibili con le condizioni cliniche del paziente. Così, pazienti giovani e in buone condizioni potranno tollerare valori di ematocrito relativamente bassi, mentre per pazienti più anziani o con patologie respiratorie o cardiocircolatorie concomitanti i valori di Hct dovranno essere mantenuti più elevati. La perdita tollerata si calcola secondo una formula precisa (Tab. III).

**Tab. II.** Formule per il calcolo delle perdite ematiche perioperatorie ed esempio di applicazione.

Perdita ematica perioperatoria = Riduzione della massa eritrocitaria circolante (C-RBC mass) dal preintervento al 5° giorno postoperatorio + volume di RBC trasfusi;  
 = C-RBC mass<sub>preintervento</sub> - C-RBC mass<sub>5°giorno postop.</sub> + mL di RBC trasfusi,

dove:

C-RBC-mass (in L di RBC) = Volume Ematico Circolante (VEC) × Hct;

VEC = se femmina =  $0,3561 \times \text{altezza (m)}^3 + 0,0338 \times \text{peso (kg)} + 0,1833$

se maschio =  $0,3669 \times \text{altezza (m)}^3 + 0,03219 \times \text{peso (kg)} + 0,6041$

Per cui:

Perdita ematica perioperatoria = VEC (Hct<sub>preintervento</sub> - Hct<sub>5°giorno postop.</sub>) + mL RBC trasfusi

**Esempio**

Uomo di 72 Kg, altezza 1,72 m, Hct preintervento: 0,36; Hct il 5° giorno postoperatorio: 0,29; trasfuso nel periodo con 2 unità autologhe di 400 g con ematocrito di 0,40 e 0,38, rispettivamente; VEC =  $[0,3669 \times (1,72)^3] + [0,03219 \times (72)] + 0,6041 = 4,789$

$$\begin{aligned} \text{Perdita ematica perioperatoria} &= 4,789 \times (0,36 - 0,29) + (400 \times 0,4 + 400 \times 0,38) \\ &= 4,789 \times 0,07 + (0,160 + 0,152) \\ &= 0,335 + 0,312 \\ &= 0,647 \text{ L di RBC} \end{aligned}$$

Tab. III. Formula per il calcolo delle perdite ematiche tollerate ed esempio di applicazione.

Perdita ematica tollerata = Volume di eritrociti che il paziente può perdere prima di raggiungere un valore di ematocrito (Hct) minimo accettabile

$$\text{Perdita ematica tollerata (L di RBC)} = (\text{VEC} \times \text{Hct}_{\text{operatorio}}) - (\text{VEC} \times \text{Hct}_{\text{minimo accettabile}})$$

dove:

VEC = Volume Ematico Circolante

Hct<sub>minimo accettabile</sub> = valore di Hct minimo che si ritiene il paziente possa raggiungere compatibilmente con le sue condizioni cliniche.

#### Esempio:

Donna di 41 anni in buone condizioni generali, peso 61 Kg altezza 1,70 m; Hct preintervento: 0,42; Hct minimo accettabile: 0,27;

$$\text{VEC} = [0,3561 \cdot (D2/100)^3] + [0,03308 \cdot E2] + 0,1833 = 3,951 \text{ L}$$

$$\text{Perdita ematica tollerata} = 3,951 \times (0,42 - 0,27)$$

$$= 3,951 \times 0,15$$

$$= 0,592 \text{ L di RBC}$$

## I LIMITI DELLE STRATEGIE ATTUALI

Dalla discussione è emerso che le tecniche attualmente in uso (predeposito e recupero intra- e post-operatorio) presentano limiti di carattere sia clinico che economico che vanno ad aggiungersi alle controindicazioni all'uso di sangue allogenico. In particolare, i dati Simti e Side dimostrano che l'attuale utilizzo del sangue autologo e delle sue metodiche di raccolta non è sempre sufficiente e, soprattutto, se non correttamente applicato, può avere un rapporto costo/efficacia non favorevole.

### Le controindicazioni al sangue allogenico

Il sangue allogenico non è più sufficiente a garantire l'autosufficienza nazionale: paradigmatico, a questo proposito, l'esempio dell'Emilia Romagna, storicamente una delle Regioni più ricche di donatori. Lo scorso anno in Emilia, nonostante un aumento di donazioni del 3,5% dovuto ad una massiccia campagna promozionale, l'incremento di consumo del 4,8% ha creato un divario tra richiesta e disponibilità di sangue. Un divario che in questa regione è solo dell'1,3%, ma in altre supera il 15% ed è destinato ad aumentare.

Nel corso del 1999 molti Paesi hanno denunciato problemi di approvvigionamento, tanto che il 6-10% degli ospedali ha dovuto posticipare interventi di chirurgia elettiva per carenza di sangue. In Italia la riduzione dei donatori volontari, negli ultimi cinque anni, è stimabile intorno al 9%.

I motivi sono diversi: scarsa sensibilizzazione della popolazione, mancanza di campagne promozionali ad hoc, ma anche aumento dei costi e diminuzione del numero di donatori compatibili ogni volta che viene introdotto un

nuovo test o un nuovo criterio di selezione per rendere il sangue più sicuro.

A fronte del calo di donazioni si assiste ad un imponente aumento del fabbisogno di sangue. Tra i motivi sono stati ricordati l'innalzamento dell'età media della popolazione e, di conseguenza, l'aumento della frequenza di patologie oncologiche e cardiovascolari e ortopediche, che richiedono interventi chirurgici invasivi.

Oltre all'effettiva carenza di sangue da donatore non vanno sottovalutati i rischi comportati dalle trasfusioni allogene. Nonostante i test di terza generazione abbiano ridotto notevolmente i rischi rispetto al passato, rimane un rischio residuo (Tab. IV).

La trasfusione allogena non è associata solo a rischi infettivi. L'alloimmunizzazione, per esempio, rende difficile e costoso il reperimento di sangue compatibile in caso di successive trasfusioni e può causare gravi reazioni emolitiche, febbrili o allergiche che possono complicare il decorso post-operatorio prolungando l'ospedalizzazione.

Tab. IV. Rischio di trasmissione di infezioni epatiche e da HIV per unità di sangue trasfusa.

Rischi della trasfusione di sangue		
RISCHI	1985-1990	1990-1995
HIV	1:40.000	1:225.000-150.000
Epatite	1:50-1:200	HBV 1:200.000 HCV 1:3.300
HTLV I e II	?	1:50.000
Febbre, Orticaria	1:200	1:100
Reazioni emolitiche	1:25.000	1:6.000

In letteratura è inoltre ampiamente documentato l'effetto immunodepressivo della trasfusione che condiziona una maggior incidenza di infezioni post-operatorie. L'uso di sangue allogenico, infatti, riduce la capacità dell'organismo di reagire agli insulti esterni e numerosi autori ritengono che l'immunosoppressione indotta da trasfusione allogenica possa essere responsabile di precoci recidive tumorali.

#### *Le difficoltà legate all'autotrasfusione*

La riflessione sulle problematiche legate all'impiego di sangue allogenico ha portato alla discussione delle possibili alternative di cui è stata valutata l'efficacia.

Tra le strategie alternative alla trasfusione allogenica, le tecniche di autotrasfusione svolgono un ruolo di primaria importanza; l'autotrasfusione può essere realizzata ottenendo il sangue autologo prima dell'intervento (predeposito ed emodiluizione normovolemica perioperatoria), oppure durante e dopo l'intervento recuperando il sangue dalla ferita chirurgica o dai drenaggi (recupero intra- e post-operatorio).

Durante la Consensus Conference di Stresa sono stati evidenziati alcuni limiti, sia clinici che economici, di queste tecniche.

#### *Predeposito*

Consiste nel prelievo di unità di sangue autologo prima dell'intervento. Un esperimento pilota condotto già all'inizio degli anni '80 presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini mirato a valutare la produzione di nuovi eritrociti con predeposito ha dimostrato che sono necessari circa 20 giorni perché si ricostituisca un'unità di sangue. Più precisamente, in pazienti sottoposti a prelievo di tre unità di sangue a distanza di tre giorni l'una dall'altra, occorrono 15-20 giorni per ricostituire la quota di RBC persi con il primo prelievo, pari a circa 200 mL. Il predeposito è pertanto utile solo se può venire eseguito circa tre settimane prima dell'intervento.

Tra i criteri di esclusione al predeposito vi sono un ematocrito inferiore a 34% e una situazione cardiovascolare o respiratoria compromessa. Il predeposito deve poi essere limitato ai casi in cui la probabilità di trasfusione sia superiore al 20%. Questa tecnica, dunque, risente di alcune limitazioni:

- la necessità di programmare accuratamente gli interventi;
- il breve periodo di conservabilità delle unità di sangue;
- le condizioni cliniche ed ematologiche del paziente.

Di recente, inoltre, l'efficacia del predeposito in termini di rapporto costo/beneficio è stata messa in discussione a causa dell'elevato costo, in quanto, in molti casi, se la metodica non è correttamente applicata, vengono raccolte unità autologhe in eccesso che poi non vengono utilizzate.

#### *Recupero perioperatorio delle perdite ematiche*

Si tratta di limitare la perdita di sangue raccogliendo il sangue durante l'intervento e nelle prime ore successive, concentrando gli eritrociti, lavandoli con soluzione fisiologica e reinfondendo un prodotto costituito da eritrociti sospesi in soluzione fisiologica.

A seconda dell'intervento, questa tecnica consente di recuperare dal 35 al 55% della perdita totale; la quantità dipende da numerose variabili tra cui la rapidità dell'emorragia, l'accuratezza del chirurgo nel limitare l'uso di garze e dell'aspiratore e la pressione di aspirazione (che non dovrebbe superare i 100 mmHg). Il recupero di sangue intra- e post-operatorio ha un rapporto costo/efficacia favorevole solo negli interventi in cui la perdita è elevata.

#### *Emodiluizione isovolemica pre-operatoria*

Consiste nel prelievo, immediatamente prima dell'intervento, di una quantità di sangue tale da ridurre l'ematocrito del paziente fino ad un valore prestabilito. Contemporaneamente, vengono reinfusi colloidali e/o cristalloidi per mantenere il paziente in condizioni di normovolemia. Durante l'intervento il sangue è più diluito e la perdita di eritrociti sarà dunque inferiore.

L'emodiluizione isovolemica pre-operatoria, tuttavia, è efficace solo se l'Hct viene ridotto drasticamente (20-25 punti percentuali) e la perdita intra-operatoria elevata. Il suo uso è dunque limitato a pazienti giovani in buone condizioni cardiorespiratorie o anziani a basso rischio di ischemia miocardica, con perdite superiori a 2 litri.

## **L'IMPIEGO DI ERITROPOIETINA**

L'analisi e la riflessione sulle tecniche attualmente in uso per la gestione del sangue ha portato a sottolineare i limitati vantaggi pratici e gli elevati costi del recupero intra- e post-operatorio e del predeposito e ha focalizzato l'attenzione sull'impiego di eritropoietina, il farmaco in grado di ridurre il fabbisogno di sangue incrementando la massa eritrocitaria circolante. Il trattamento con eritropoietina, infatti, aumenta la massa eritrocitaria circolante in breve

tempo (1g/dL di emoglobina per settimana di trattamento) e, quindi, il volume di sangue che il paziente può tollerare di perdere. Può inoltre consentire di evitare prelievo, gestione e somministrazione di unità di sangue evitando quei rischi che neanche la trasfusione autologa riesce ad eliminare e cioè la contaminazione batterica, una non corretta conservazione o l'errore trasfusionale.

Riprendendo quanto già emerso in ambito internazionale (Roundtable of Expert in Surgery Blood Management: Seminars in Haematology, vol. 33, n. 2, 1996) a Stresa è stato ribadito il ruolo della rHu Epo per ottimizzare i programmi di autodonazione riducendo il tempo di ricostituzione degli eritrociti prelevati (vedi riquadro Focus On: rHu Epo) e garantendo l'efficacia stessa della metodica altrimenti limitata ad una blanda emodiluizione incapace di consentire guadagni significativi in termini di riduzione del fabbisogno trasfusionale del paziente candidato a interventi di chirurgia maggiori.

È ormai dimostrato che i salassi ripetuti, pur condizionando una caduta dell'ematokrito intorno al 30%, non costituiscono uno stimolo efficace alla produzione di EPO endogena.

Si è, inoltre, discusso della nuova strategia d'impiego di rHu Epo senza predeposito per incrementare la massa eritrocitaria circolante e consentire al paziente di tollerare una maggiore perdita ematica perioperatoria.

L'espansione perioperatoria della massa eritrocitaria è emersa quale soluzione auspicabile per il futuro in particolare al fine di evitare le problematiche di ordine pratico ed altresì i limiti intrinseci che la procedura di predeposito comporta quando correttamente applicata.

In quei casi poi in cui ritardare l'intervento per consentire l'autodonazione (pazienti candidati ad interventi di cardiocirurgia o chirurgia oncologica) potrebbe significare esporre il paziente a rischi maggiori, l'espansione della massa eritrocitaria circolante risulta l'unica alternativa proponibile all'uso del sangue allogeneico, permettendo al paziente di tollerare una maggiore perdita ematica ed altresì la rapida ricostituzione degli eritrociti persi durante l'intervento.

La conferma è data dalle numerose esperienze oramai riportate nella letteratura internazionale<sup>1</sup> che hanno comportato il riconoscimento di questa strategia quale indicazione specifica per la preparazione del paziente ortopedico candidato a chirurgia elettiva (G.U. 13 giugno 2000, n. 136, Suppl. Ord., pp. 11-14).

La Consensus di Stresa è stata altresì l'occasione per la presentazione di un protocollo di studio sull'utilizzo perioperatorio della rHu Epo volto a valutare gli effetti del farmaco nell'aumentare la produzione eritrocitaria totale e l'incremento di valori di emoglobinemia nel periodo perioperatorio.

Lo studio in aperto, multicentrico, coinvolgerà 300 pazienti candidati ad intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore (protesi dell'anca e del ginocchio) che presentino nel periodo pre-operatorio un valore di emoglobina (Hb) compreso tra 10 g/dl e 13 g/dl con un fabbisogno trasfusionale previsto maggiore o uguale a 2 unità di sangue. I pazienti riceveranno, nelle 2 settimane precedenti l'intervento, 3 somministrazioni di rHu Epo alla dose fissa settimanale di 40.000 UI in associazione a una terapia con ferro orale.

Se lo studio confermerà i risultati riportati dalla letteratura internazionale in termini di sicurezza e produzione globale di eritrociti, i risultati potranno essere utilizzati oltre che per rivedere criticamente le attuali strategie trasfusionali per la riduzione del ricorso al sangue allogeneico da parte del chirurgo ortopedico anche, o forse soprattutto, per la ottimizzazione del rapporto costo beneficio delle varie metodiche ad oggi in uso.

## BIBLIOGRAFIA

- De Andrade JR et al.  
*Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to epoetin alfa in orthopaedic surgery.*  
Am J Orthop 1996;25:533-542.
- Faris PM et al.  
*The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation.*  
The Journal of Bone and Joint Surgery 1996;78A:62-72.
- Canadian Orthopaedic Perioperative erythropoietin Study Group.  
*Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement.*  
Lancet 1993;341:1127-1232.
- Messmer K.  
*Consensus Statement: using epoetin alfa to decrease the risk of allogeneic blood transfusion in the surgical setting.*  
Seminars in Hematology 1996, vol. 33, n. 2, Suppl 2, pp. 78-80.

## FOCUS ON: RHU EPO

L'eritropoietina (EPO) è un fattore di crescita obbligatorio di natura glicoproteica che regola, con meccanismo ormonale, la proliferazione, differenziazione e la maturazione dei precursori eritroidi del midollo in relazione alle condizioni di fabbisogno d'ossigeno. In condizioni fisiologiche, la produzione di EPO, che nell'adulto avviene prevalentemente a livello renale, viene stimolata dall'ipossia tissutale attraverso un meccanismo di feedback.

L'EPO agisce selettivamente sui progenitori eritroidi, in particolare sugli stipti cellulari più maturi (CFUe ed eritroblasti) ed in misura minore sulle unità eritroidi meno mature (BFU-E). Le principali funzioni dell'EPO sono:

- recluta i progenitori eritroidi immaturi e li commissiona
- garantisce la sopravvivenza dei progenitori eritroidi evitando l'apoptosi
- stimola la differenziazione e la maturazione in eritrociti

L'efficacia di eritropoietina è condizionata da due fattori: la modalità di somministrazione e la supplementazione di ferro per via endovenosa.

### *Modalità di somministrazione*

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di rHu Epo per via sottocutanea consente di ottenere la stessa efficacia clinica della somministrazione per via endovenosa, ma a dosaggi inferiori. In particolare, uno studio condotto presso il Gaetano Pini ha evidenziato che la somministrazione di eritropoietina per via sottocutanea, associata a supplementazione marziale per via endovenosa, consente di utilizzare dosaggi di oltre il 55% inferiori e ottenere gli stessi risultati che si hanno con la somministrazione endovenosa in termini di stimolazione dell'eritropoiesi e volume di sangue autologo predepositato.

### *Supplementazione marziale*

Il trattamento marziale è necessario in quanto l'eritropoiesi indotta da rHu Epo sposta rapidamente il ferro dai depositi alla massa eritrocitaria circolante; è dunque consigliabile monitorare lo stato del ferro e garantire un adeguato supporto marziale. La supplementazione più adeguata è per via endovenosa alla dose di 100-200 mg di ferro elementare ad ogni somministrazione di rHu Epo.

### *Linee guida uso EPO da Messmer<sup>4</sup>*

#### *RHu Epo e programma di predeposito*

Il trattamento con rHu Epo è indicato per i pazienti con bassa volemia o con un valore di ematocrito non adeguato per permettere la partecipazione o il completamento di un programma di donazione di sangue autologo. Il protocollo di trattamento maggiormente utilizzato prevede la somministrazione sottocutanea di rHu Epo 100-150 U/kg 2 volte alla settimana per 3 settimane in associazione ad una terapia marziale per via orale o endovenosa. Altri regimi terapeutici possono essere utilizzati in funzione del tempo a disposizione per il programma di predeposito e della strategia trasfusionale adottata.

#### **Tab. V. Indicazioni all'uso di rHuEpo.**

- Pazienti con limitata massa eritrocitaria circolante candidati ad interventi che richiedano 2-3 unità di sangue
- Pazienti candidati ad interventi chirurgici con elevato fabbisogno trasfusionale (>5 unità)
- pazienti in cui il predeposito non sia possibile per motivi clinici o perché è sconsigliabile ritardare l'intervento
- Pazienti che rifiutano la trasfusione
- Pazienti con fenotipo raro o con anticorpi eritrocitari irregolari che rendono difficile il reperimento di sangue compatibile