



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΜΕΙΖΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ
ΖΩΗ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ**

2025

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

ICD-10:

D68.4-Επίκτητη ανεπάρκεια παράγοντα της πήξης

D68.3- Αιμορραγική διάθεση που οφείλεται σε κυκλοφορούντα αντιπηκτικά και αντισώματα

D68.9 Διαταραχή της πήξης, μη καθορισμένη

D65.2 Ινωδολυτική αιμορραγία, επίκτητη

D65.9 Σύνδρομο ινωδόλυσης μη καθορισμένης αιτιολογίας

O46.0-Αιμορραγία προ του τοκετού, με διαταραχή της πήξης

O67.0-Αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τοκετού με διαταραχή της πήξης

O72.- Αιμορραγία μετά τον τοκετό (3ου σταδίου τοκετού)

T79.2-Τραυματική δευτεροπαθής ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία

T81.0-Αιμορραγία και αιμάτωμα που επιπλέκουν κάποια ιατρική επέμβαση, που δεν ταξινομούνται αλλού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση της μη αναμενόμενης χειρουργικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας από τραύμα, ή της αιμορραγίας από παθολογικά αίτια είναι πολύπλοκη και αποτελεί μεταβαλλόμενο πεδίο που απαιτεί πολλαπλές αξιολογήσεις και δράσεις. Στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας, πρώτο μέλημα είναι η επίσχεση της αιμορραγίας και δεύτερο μέλημα είναι η μετάγγιση.

Υπάρχει συνεχής προσπάθεια εξεύρεσης νέων εναλλακτικών επιλογών έναντι της μετάγγισης, στο πλαίσιο της επιδίωξης να μειωθεί η περιττή χρήση των προϊόντων αίματος και της εφαρμογής τεκμηριωμένης ιατρικής παρέμβασης. Ως εκ τούτου στον δυναμικό αυτόν τομέα της ιατρικής είναι επιτακτική η παροχή υγειονομικής περίθαλψης από επαγγελματίες υγείας με κλινικά χρήσιμες και επικαιροποιημένες γνώσεις σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της περιγχειρητικής αιμορραγίας. Είναι προφανές ότι η αντιμετώπισή της απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση και οι παρεμβάσεις ξεκινούν από την προεγχειρητική φάση για τον εντοπισμό των ασθενών που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία, όπως η ανίχνευση τυχόν υποκείμενων διαταραχών της πήξης (κληρονομικές ή επίκτητες), η απόσυρση ορισμένων αντιθρομβωτικών φαρμάκων ή η ανίχνευση και θεραπεία της αναιμίας πριν από οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση, (Management of severe peri-operative bleeding, 2023).

Η αιμορραγία αποτελεί την δεύτερη (μετά από τη θανατηφόρα εγκεφαλική βλάβη) αιτία θανάτου σε τραύμα, που είτε προκαλείται σε περίοδο πολέμου, είτε συμβαίνει στην καθημερινότητα (τροχαία ατυχήματα, διαπροσωπική βία, περιστασιακά ατυχήματα, πτώσεις). Το σοβαρό τραύμα αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Από την μελέτη «Risk Factors Study (GBD 2017)» εκτιμάται ότι το τραύμα αντιστοιχεί στο 8%

των συνολικών θανάτων ετησίως. Επιπλέον, μεταξύ των εφήβων ηλικίας 10-24 ετών, τα τροχαία δυστυχήματα, οι αυτοτραυματισμοί και η διαπροσωπική βία είναι οι κυριότερες αιτίες αναπηρίας, ενώ στην ηλικιακή ομάδα 25-49 ετών τα τροχαία κατατάσσονται στην πρώτη θέση. Η μετατραυματική αιμορραγία και οι η διαταραχή της πήκτικότητας που σχετίζεται με το τραύμα παραμένουν οι κύριες αιτίες δυνητικά αποτρέψιμης πολυοργανικής ανεπάρκειας και θανάτου, εάν δεν διαγνωστούν και δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως και κατάλληλα, (The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma, 2023). Οι θάνατοι από μετατραυματική αιμορραγία συμβαίνουν συνήθως το πρώτο 6ωρο από τη διακομιδή στο νοσοκομείο, ενώ το 25% των ασθενών αυτών παρουσιάζει πρώιμη διαταραχή της αιμόστασης κατά την εισαγωγή τους.

Πλην του τραύματος, η μαζική αιμορραγία μετά τον τοκετό αποτελεί κύρια αιτία μητρικής νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ η μαζική αιμορραγία και η μαζική μετάγγιση αποτελούν επιπλοκές που συμβάλλουν σημαντικά στη θνητότητα ασθενών που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Το μεθαιμορραγικό shock προδικάζει μαζική μετάγγιση, η οποία συνοδεύεται από διαταραχή της αιμόστασης, που με τη σειρά της αυξάνει την πιθανότητα θανάτου στη μαζική αιμορραγία. Επομένως όπως είναι προφανές πρόκειται για επείγουσα κατάσταση, που απαιτεί συνεργασία και συλλογική αντιμετώπιση από Αναισθησιολόγους, Χειρουργούς, και την Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, η οποία καλείται να εξασφαλίσει εγκαίρως επαρκές και ασφαλές αίμα για τον ασθενή. Επιπλέον η συμβολή του Αιματολόγου είναι ουσιαστική για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της διαταραχής της αιμόστασης που μπορεί να προκύψει.

Οι παρακάτω οδηγίες επικεντρώνονται **στην πρόληψη και στην διαχείρισης της αιμορραγίας αναφορικά με την μετάγγιση και τη χορήγηση αιμοστατικών παραγόντων**. Δεν υπεισέρχονται σε θέματα υποστήριξης της κυκλοφορίας, οξυγόνωσης και εφαρμογής αναισθησιολογικών τεχνικών, πρωτόκολλα αναζωογόνησης ελέγχου της βλάβης, καθώς και σε οργανωτικά θέματα της ομάδας δράσης, δεδομένου ότι η αντιμετώπιση της αιμορραγίας απαιτεί πολυεπίπεδη και διεπιστημονική προσέγγιση. Ακόμη σε ότι αφορά στα αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα. οι οδηγίες αυτές επικεντρώνονται μόνον στην αντιμετώπιση της μείζονος αιμορραγίας και δεν υπεισέρχονται αναλυτικά σε θέματα περιεγχειρητικής διαχείρισης των φαρμάκων αυτών.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ

Υπάρχουν ποικίλα συστήματα κατηγοριοποίησης της βαρύτητας της αιμορραγίας που έχουν προκύψει κατά κύριο λόγο από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Ευρύτερα αποδεκτή είναι η κατηγοριοποίηση που προτείνεται από την International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)/Scientific and Standardization Committee (SCC) που αποτελεί χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης και προτυποποιημένης καταγραφής των αιμορραγικών συμπτωμάτων.

- **Μείζων αιμορραγία σε μη χειρουργικούς ασθενείς**
 - Θανατηφόρος αιμορραγία, και/ή
 - Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος), και/ή
 - Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

- **Μείζων αιμορραγία σε χειρουργικούς ασθενείς**
 - Θανατηφόρος αιμορραγία, και/ή
 - Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος) που εκτιμάται και από τον χειρουργό, και/ή
 - Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός 24-48 ωρών από την αιμορραγία, και ή
 - Χειρουργική αιμορραγία, η οποία απαιτεί δεύτερη επέμβαση (ανοικτή, αρθροσκοπική, ενδοαγγειακή), είτε προκαλεί αίμαρthro επαρκούς μεγέθους ώστε να επηρεάσει την αποκατάσταση καθυστερώντας την κινητοποίηση, είτε προκαλεί καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία ή εν τω βάθει επούλωση του τραύματος, και/ή
 - Χειρουργική αιμορραγία μη αναμενόμενη και παρατεταμένη ή/και αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, όπως εκτιμάται από τον χειρουργό. Πρέπει να συνυπάρχει πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή ένδειξη για μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, με χρονική απόσταση εντός 24 ωρών.
- **Ελάσσων ή μη μείζων αιμορραγία**
 - Όλες οι μη μείζονες αιμορραγίες θεωρούνται ελάσσονες. Οι ελάσσονες κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε κλινικά σημαντικές και μη
- **Κλινικά σημαντική ελάσσων αιμορραγία**
 - Δεν πληρούνται τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας, αλλά απαιτείται:
 - Νοσηλεία στο νοσοκομείο, ή
 - Κλινική ιατρική αντιμετώπιση ή χειρουργική παρέμβαση, ή
 - Αλλαγή στην αντιθρομβωτική αγωγή

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΑΖΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας, πρώτο μέλημα είναι η επίσχεση της αιμορραγίας και δεύτερο μέλημα είναι η μετάγγιση. Η επίσχεση της αιμορραγίας επιτυγχάνεται αρχικά με την εφαρμογή της αναζωογόνησης ελέγχου της βλάβης, που αποσκοπεί στη χειρουργική αντιμετώπιση των αιτιών της μαζικής αιμορραγίας, ενώ στη φάση αυτή ακολουθείται ο κανόνας της ελεγχόμενης υπότασης, που επιτρέπει επαρκή αιμάτωση των υγιών ιστών, προάγοντας τη δημιουργία σταθερών θρόμβων. Στην πρώτη αυτή φάση πρέπει να προλαμβάνεται ή/και να αντιμετωπίζεται η υποθερμία, η υπασβεστιαιμία και η οξέωση, που επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα αιμοστατική διαταραχή. Η χρήση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων για διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή προκαλούν υπερχλωραιμική οξέωση, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, αιμοαραίωση και πτώση των επιπέδων των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων.

Κύριος στόχος της μετάγγισης, χωρίς την οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ο ασθενής με μαζική αιμορραγία, είναι η αποκατάσταση του απολεσθέντος όγκου αίματος

και της απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς. Η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης καθορίζεται και από τη διατήρηση επαρκούς αιμόστασης, τη δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου, καθώς και τη διατήρηση φυσιολογικής ωσμωτικής πίεσης και φυσιολογικών βιοχημικών παραμέτρων στον ορό. Στον ασθενή που δεν παρουσιάζει μαζική αιμορραγία, η αρχική χορήγηση ισοτονικών κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και συμπυκνωμένων ερυθρών (Red Blood Cells, RBCs) είναι ακόμα και σήμερα ο κανόνας, ενώ η χορήγηση πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFPs) και αιμοπεταλίων (Platelets, PLTs) καθοδηγείται συνήθως από την κλινικοεργαστηριακή εικόνα (αιμορραγική διάθεση, $\text{INR} > 1,5$, $\text{aPTT} > 45'$, ινωδογόνο $< 100 \text{mg/dl}$, αιμοπετάλια $< 50000\text{-}100000/\mu\text{L}$). Παράταση των INR/aPTT και πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων συμβαίνει συνήθως μετά μετάγγιση 12 και 20 μονάδων RBCs αντίστοιχα, πτώση των επιπέδων ινωδογόνου $< 100 \text{mg/dl}$ συμβαίνει σε απώλεια αίματος ίση με 1,42 φορές μεγαλύτερη από τον υπολογιζόμενο όγκο αίματος και πτώση των επιπέδων των παραγόντων πήξης II, V και VII (FII, FV και FVII αντίστοιχα) προκαλείται με απώλεια τουλάχιστον 2 όγκων αίματος. Ωστόσο στον ασθενή με μαζική αιμορραγία είναι προβληματική η αναμονή για μετάγγιση PLTs μέχρι η συγκέντρωσή τους να μειωθεί στο 50% της αρχικής ή για μετάγγιση FFPs μέχρι η συγκέντρωση των παραγόντων πήξης να μειωθεί στο 20-30%. Στους ασθενείς αυτούς είναι αναγκαία η πρώιμη χορήγηση FFPs/PLTs/RBCs λόγω των πρώιμων αιμοστατικών διαταραχών που προαναφέρθηκαν.

Η πρακτική αυτή, που ονομάζεται αιμοστατική αναζωογόνηση, αποτελεί σήμερα την ιδανική στρατηγική στην αντιμετώπιση της μείζονος αιμορραγίας, ενώ αποσκοπεί στην αποκατάσταση των αιμοστατικών διαταραχών παράλληλα με την αποκατάσταση νορμοθεμίας και τη διόρθωση των οξεοβασικών διαταραχών. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αποκατάσταση τόσο του απολεσθέντος όγκου αίματος, όσο και των αιμοστατικών διαταραχών μπορεί να επιτευχθεί με τη μετάγγιση φρέσκου ολικού αίματος (είτε διατηρημένου σε θερμοκρασία δωματίου για < 24 ώρες ή διατηρημένου σε θερμοκρασία 4°C για < 48 ώρες). Όμως η πενιχρή διαθεσιμότητά του και ο ανεπαρκής έγκαιρος έλεγχός του για δυνητικά μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση παθογόνα, καθιστούν τη χρήση του περιορισμένη. Μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες διπλές τυφλές προοπτικές μελέτες, που να υποδεικνύουν τη βέλτιστη χρήση RBCs και λοιπών παραγώγων αίματος στη μαζική αιμορραγία δεν έχουν δημοσιευτεί. Θα μπορούσε κανείς λογικά να ισχυριστεί ότι εφόσον στη μαζική αιμορραγία χάνεται ολικό αίμα, η ιδανική στρατηγική μετάγγισης θα έπρεπε να περιλαμβάνει τη χορήγηση τέτοιας αναλογίας RBCs:FFPs:PLTs, όση υφίσταται στο ολικό αίμα, δηλαδή 1:1:1. Όμως ακόμη και αν τα παράγωγα χορηγηθούν με αυτήν την αναλογία, είναι προφανές ότι δεν θα αποδώσουν *in vitro* και *in vivo* ακριβώς την ίδια περιεκτικότητα σε κυτταρικά στοιχεία και παράγοντες πήξης με έναν ασκό φρέσκου ολικού αίματος.

Προς την κατεύθυνση του καθορισμού της ιδανικής αναλογίας RBCs/FFPs/PLTs στην αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας, έχουν δημοσιευτεί αρκετές αναδρομικές κυρίως (αλλά και προοπτικές) μελέτες τραυματιών που αιμορραγούν τόσο από στρατιωτικά, όσο και από πολιτικά νοσοκομεία με αντιφατικά αποτελέσματα. Για τους λόγους αυτούς δεν υπάρχει συγκεκριμένος αλγόριθμος που να είναι αποδεκτός παγκοσμίως για τη μετάγγιση παραγώγων για την πρόληψη των διαταραχών της αιμόστασης. Ωστόσο φαίνεται ότι τα περισσότερα δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι η σχέση των μεταγγιζόμενων μονάδων RBCs:FFPs πρέπει να είναι κοντά στο 1:1 ή τουλάχιστον 2:1, να αρχίζει ενωρίς, και να συνοδεύεται από μετάγγιση PLTs ώστε ο αριθμός τους να διατηρείται τουλάχιστον πάνω από $50.000/\mu\text{l}$, γεγονός που σε μείζον τραύμα βελτιώνει την επιβίωση (**Grade 1C**), (αλγόριθμος 1). Πιο συγκεκριμένα οι τελευταίες Ευρωπαϊκές Οδηγίες για το τραύμα (2023) συνιστούν τη χορήγηση μονάδων RBCs και FFPs σε αναλογία 2:1 (**Grade 1C**). Επιπλέον οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τα PLTs να διατηρούνται πάνω από

100.000/μl σε πολυτραυματίες και σε τραυματίες με καρανιοεγκεφαλική κάκωση (**Grade 2C**). Η αρχική προτεινόμενη δόση είναι 4-8 μονάδες αιμοπεταλίων τυχαίων δοτών ή μια μονάδα αιμοπεταλίων αφαίρεσης, ή ένας ασκός δεξαμενοποιημένων αιμοπεταλίων, ενώ άλλοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και που ενδεχομένως απαιτούν μετάγγιση πρωιμότερα, είναι αν αναμένεται μεγάλη απώλεια αίματος, καθώς και αν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Τέλος θα πρέπει σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια αίματος και αιμορραγία που βρίσκεται σε εξέλιξη να διατηρούνται τα επίπεδα του ινωδογόνου πάνω από το επίπεδο των 150 mg/dl, ώστε να αποφεύγεται περαιτέρω ελάττωση του από αραίωση ή κατανάλωση.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Αντιϊνωδολυτικά φάρμακα

Η υπερिनωδολυση αποτελεί σημαντική παράμετρο στη διαταραχή της αιμόστασης, ενώ αντίθετα η αντι-ινωδολυτική διαδικασία δυνητική παράμετρο μείωσης της απώλειας αίματος και συνεπώς βελτίωσης της έκβασης της αιμορραγίας λόγω διαταραχής της αιμόστασης. Οι αντιϊνωδολυτικοί παράγοντες μειώνουν την απώλεια αίματος σε ασθενείς τόσο με φυσιολογική όσο και αυξημένη ινωδολυτική απάντηση κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις. Τα λυσινικά αντιϊνωδολυτικά φάρμακα (τρανεξαμικό οξύ και αμινοκαπρικό οξύ) προλαμβάνουν τη σύνδεση του/της πλασμινογόνου/πλασμίνης με το ινώδες και προστατεύουν την αποδόμηση των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ib από την πλασμίνη, διατηρώντας έτσι τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Σε μελέτη ανασκόπησης Cochrane αποδείχθηκε ότι το τρανεξαμικό οξύ μειώνει τις ανάγκες για μετάγγιση περίπου στο ένα τρίτο (RR, 0.61; 95% CI, 0.54-0.70), ενώ το αμινοκαπρικό οξύ έχει παρόμοια αλλά λιγότερο σημαντικά αποτελέσματα (RR, 0.75; 95% CI, 0.54-0.70). Ωστόσο στη μελέτη αυτή δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η προφυλακτική ή εμπειρική χορήγηση των αντιϊνωδολυτικών παραγόντων μειώνει τις μεταγγίσεις αλλογενούς αίματος σε ασθενείς με τραύμα που υφίστανται μαζική μετάγγιση, παρότι ο ρόλος τους στη θεραπεία τέτοιων ασθενών παρέμεινε υπό διερεύνηση. Αντίθετα στην τυχαιοποιημένη μελέτη CRASH-2, στην οποία 20.211 ασθενείς με τραύμα αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση τρανεξαμικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου, δειχθηκε μείωση τόσο της θνητότητας όσο και των αναγκών μετάγγισης στο σκέλος του τρανεξαμικού. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά το τρανεξαμικό οξύ χορηγείται τόσο προφυλακτικά προεγχειρητικά για την πρόληψη της αιμορραγίας, όσο και θεραπευτικά επί αιμορραγίας. Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές Οδηγίες για το τραύμα (2023) συνιστούν τη χορήγησή του σε ασθενή με τραύμα που αιμορραγεί ή έχει υψηλό κίνδυνο να εμφανίσει σημαντική αιμορραγία, το συντομότερο δυνατό, και εάν είναι εφικτό κατά τη διαδρομή προς το νοσοκομείο, και εντός 3 ωρών μετά τον τραυματισμό σε δόση φόρτισης 1 g που χορηγείται σε 10 λεπτά, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 1 g σε διάστημα 8 ωρών (Grade 1A). Επιπλέον η χορήγηση του τρανεξαμικού συνιστάται προφυλακτικά προεγχειρητικά για την μείωση της αιμορραγίας σε διάφορες επεμβάσεις, όπως ορθοπαιδικές (Grade 1A), επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Grade 1B), νευροχειρουργικές επεμβάσεις (Grade 1B), επεμβάσεις για γυναικολογικό καρκίνο (grade 1C), κ.α..

Η αντιϊνωδολυτική θεραπεία παρακολουθείται με θρομβοελαστογραφία αν είναι δυνατόν, και διακόπτεται όταν ελεγχθεί η αιμορραγία (**Grade 2**).

Ινωδογόνο (fibrinogen Concentrate, FC)

Η ελάττωση των επιπέδων του κυκλοφορούντος ινωδογόνου λόγω κατανάλωσης ή/και αιμοαραίωσης ευνοεί την εμφάνιση διαταραχών της αιμόστασης, δεδομένου ότι η μετατροπή επαρκούς ποσότητας ινωδογόνου σε θρομβίνη αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για το σχηματισμό του θρόμβου. Το ινωδογόνο είναι το πρώτο αιμοστατικό συστατικό που ελαττώνεται μετά από τραύμα ή/και αιμοαραίωση. Είναι επομένως σημαντική η διατήρηση επαρκών επιπέδων ινωδογόνου επί συνεχιζόμενης αιμορραγίας κατά την οποία χορηγούνται κολλοειδή ή κρυσταλλοειδή διαλύματα. Ο υψηλός λόγος ινωδογόνου προς RBCs βελτιώνει την επιβίωση σε τραυματίες πολέμου που υποβάλλονται σε μαζική μετάγγιση. Η χορήγηση συμπυκνωμένου ινωδογόνου σε ασθενείς που εμφανίζουν επίκτητη υποϊνωδογοναιμία βελτιώνει τόσο το σχηματισμό του θρόμβου στην θρομβοελαστογραφία/θρομβοελαστομετρία (ΘΜΕ), όσο και τις διαταραχές της αιμόστασης. Επιπρόσθετα η επίκτητη υποϊνωδογοναιμία φαίνεται να είναι η καθοριστική αιτία της διαταραχής της αιμόστασης από αιμοαραίωση, που βελτιώνεται με ex vivo χορήγηση ινωδογόνου. Όλα αυτά έχουν προκύψει από πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών, γι' αυτό και θεωρείται βάσιμη η παρακολούθηση των επιπέδων του ινωδογόνου, με σκοπό την υποκατάστασή του σε περίπτωση ανεπάρκειας με συμπυκνωμένο ινωδογόνο που αποτελεί φαρμακευτικό προϊόν που λαμβάνεται από βιομηχανοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος.

Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Prothrombin Complex Concentrate, PCC)

Στις περιπτώσεις ανεπάρκειας παραγόντων πήξης, το πλεονέκτημα της χρήσης ανασυνδυασμένων ή λυοφιλοποιημένων παραγόντων είναι η χορήγηση σημαντικής ποσότητας του παράγοντα ή των παραγόντων που ανεπαρκούν σε μικρό όγκο διαλύματος και σε σύντομο χρονικό διάστημα. Το PCC παράγεται από τη βιομηχανική κλασματοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος, και περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης II, VII, IX, και X, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την παραγωγή θρομβίνης, καθώς και τους φυσικούς ανασταλτές της πήξης πρωτεΐνη C (PC) και πρωτεΐνη S (PS). Παρότι οι εγκεκριμένες ενδείξεις χορήγησης του PCC είναι η αναστροφή της δράσης των αντιβιταμινών K και η θεραπεία της συγγενούς ανεπάρκειας των παραγόντων πήξης που περιέχει (όταν δεν υπάρχουν σκευάσματα που περιέχουν τον παράγοντα που ανεπαρκεί), έχει χρησιμοποιηθεί και σε μείζονα αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές, αγγειοχειρουργικές και άλλες επεμβάσεις. Σε ότι αφορά στην αναστροφή της δράσης των αντιβιταμινών K (Vitamin K antagonist, VKA), σε σύγκριση με τον rFVIIa μόνο το PCC αποκαθιστά την παραγωγή θρομβίνης. Σε περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας, η μείωση της παραγωγής θρομβίνης και συνεπώς η ανάγκη υποκατάστασής της, αναμένεται εάν η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης (και ειδικότερα της προθρομβίνης) μειωθεί κάτω από το 30% γεγονός που εκδηλώνεται με απώλεια πάνω από 150-200% του όγκου αίματος. Η χορήγησή του σε περιεγχειρητική αιμορραγία ανθεκτική στη χορήγηση FFP, αιμοπεταλίων ή κρυσταλλοειδών είχε ως αποτέλεσμα αποκατάσταση της αιμόστασης καθώς και την μείωση των αναγκών μετάγγισης στο 78% των ασθενών. Επειδή όμως όπως ισχύει για τους περισσότερους αιμοστατικούς παράγοντες, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν να εξετάζεται η πιθανότητα χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που έλαβαν PCC και

σταμάτησε η αιμορραγία. Παρόλα αυτά σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία και με προφανή ελάττωση παραγωγής θρομβίνης, ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι αμελητέος αν συγκριθεί με τον κίνδυνο από την συνεχιζόμενη αιμορραγία. Επιπρόσθετα, τα νεότερα σκευάσματα PCC θεωρούνται λιγότερο θρομβογόνα συγκριτικά με τα παλαιότερα. Γι' αυτό και μεταξύ των διαθέσιμων σκευασμάτων συνιστάται η χορήγηση σκευασμάτων PCC που περιέχουν τους τέσσερις παράγοντες πήξης και τους φυσικούς ανασταλτές, έναντι αυτών που δεν περιέχουν φυσικούς ανασταλτές. Τέλος για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων απαιτείται η πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων μελετών ειδικά σε ασθενείς με τραύμα.

Ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (Recombinant Activated Factor VII, rFVIIa)

Ο rFVIIa (eptacog alfa, NovoSeven, Novo Nordisk) που είναι διαθέσιμος από το 1996, σχηματίζει στο σημείο της ιστικής βλάβης σύμπλεγμα με τον TF, και παρακάμπτοντας τους FVIII και FIX μετατρέπει άμεσα τον FX σε FXa στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Ο rFVIIa αναπτύχθηκε αρχικά και έχει επίσημη έγκριση σε πολλές χώρες για τη θεραπεία σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ασθενών με αιμορροφιλία A ή B και ανασταλτή έναντι των FVIII ή FIX. Στη συνέχεια στην Ευρώπη έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της αιμορραγίας σε ασθενείς με ανεπάρκεια του FVII, θρομβασθένεια Glanzmann, και επίκτητη αιμορροφιλία. Η δράση του είναι εντοπισμένη στο σημείο του τραυματισμένου αγγείου, γεγονός που έχει οδηγήσει στη χρήση του φαρμάκου σε μια σειρά από καταστάσεις που συνοδεύονται από απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, και οι οποίες δεν ανήκουν στις επίσημες ενδείξεις του, όπως το τραύμα, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι επεμβάσεις ήπατος, οι μετεγχειρητικές αιμορραγίες μη χειρουργικής αιτιολογίας, ή οι μαιευτικές αιμορραγίες. Μετά την πρώτη αναφορά χορήγησης του rFVIIa σε πολυτραυματία το 1999, ακολούθησε η δημοσίευση δεκαεπτά τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με αιμορραγία λόγω επέμβασης, τραύματος, λοίμωξης και μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων. Από αυτές μόνο σε τέσσερις βρέθηκε μείωση των αναγκών μετάγγισης ή της απώλειας αίματος, ενώ καμία μελέτη δεν ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa. Ακολούθως το 2008, η Novo Nordisk διέκοψε μελέτη φάσης III για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρού βαθμού τραύμα, και διευκρίνισε ότι το τραύμα δεν περιλαμβάνεται στις ενδείξεις χορήγησης του rFVIIa.

Παρόλα αυτά σε ασθενείς με μαζική μη ελεγχόμενη αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία, η χορήγηση του rFVIIa μπορεί να είναι αποτελεσματική. Οι Spinella και συνεργάτες δημοσίευσαν ελεγχόμενη περιπτωσιολογική μελέτη (case control study) με τραυματίες του πολέμου του Ιράκ με ISS >15 που έλαβαν ≥ 10 μονάδες RBCs εντός 24ωρου, η οποία αναδεικνύει ελάττωση της θνητότητας των 30-ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε rFVIIa (31% vs 51%, $p=0.03$). Ακόμη οι Berkhof και Eikenboom σε 32 περιπτώσεις ασθενών με μη ελεγχόμενη μαζική αιμορραγία, βρήκαν μείωση των αναγκών μετάγγισης και ελάττωση κατά 56% της θνητότητας μετά τη χορήγηση rFVIIa. Είναι σημαντικό της χορήγησης του rFVIIa να προηγείται η χορήγηση αιμοπεταλίων και ινωδογόνου, ώστε να υπάρχει υπόστρωμα δράσης για τον rFVIIa. Σε μελέτες καρδιοχειρουργικών ασθενών που εμφάνισαν μετεγχειρητική αιμορραγία, αυτοί που έλαβαν rFVIIa χρειάστηκαν σε μικρότερο ποσοστό επανεπέμβαση καθώς και μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Ωστόσο διαφαίνεται μια τάση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην ομάδα του rFVIIa σε σχέση με τους ασθενείς

της ομάδας ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει ότι πριν τη χορήγησή του θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, σε ασθενείς με διαταραχή της αιμόστασης από τραύμα, επιμένουσα αιμορραγία και αναποτελεσματική χορήγηση παραγώγων αίματος, η χρήση του rFVIIa (σε αρχική δόση 100 µg/Kg) πιθανώς έχει θέση ως εσχάτη λύση, και είναι προτιμότερο να δίνεται αφού έχει διορθωθεί, αν υπάρχει, η σοβαρή οξέωση (off label use).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ DOACS

Σε ασθενείς που αιμορραγούν και οι οποίοι λαμβάνουν τα νεότερα ή άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συνιστάται ως πρώτη γραμμή θεραπείας η χορήγηση εκλεκτικού παράγοντα αναστροφής για το συγκεκριμένο αντιπηκτικό.

Πιο συγκεκριμένα, οι ενδείξεις για χρήση των εκλεκτικών παραγόντων αναστροφής είναι:

- Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία: ενδοκρανιακή αιμορραγία, συμπτωματική ή εκτεταμένη εξωσκληρίδια αιμορραγία, ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία.
- Αιμορραγία σε κλειστή κοιλότητα ή σε ζωτικής σημασίας όργανο: Ενδονωτιαία, ενδοφθάλμια, περικαρδιακή, ενδοπνευμονική, οπισθοπεριτοναϊκή, ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος
- Εμμένουσα ανεξέλεγκτη μείζων αιμορραγία παρά τα τοπικά αιμοστατικά μέτρα, ή κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας λόγω καθυστερημένης κάθαρσης ή υπερδοσολογίας των DOACs.
- Έκτακτη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: νευροχειρουργική επέμβαση (ενδοκρανιακή, επισκληρίδια ή νωτιαίου σωλήνα), οσφυονωτιαία παρακέντηση, καρδιο-αγγειακή χειρουργική επέμβαση (διαχωρισμός αορτής, αποκατάσταση ανευρύσματος), ηπατική ή άλλη σοβαρή χειρουργική επέμβαση ενδοκοιλιακών οργάνων, σοβαρό τραύμα.

Σε οξείες καταστάσεις, όπως επείγον χειρουργείο, εργαστηριακή εκτίμηση με αιματολογικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό του αιματοκρίτη της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, όπως επίσης ταχεία εκτίμηση της πηκτικότητας, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα (εφ' όσον και όπου είναι εφικτό γιατί ο έλεγχος αυτός δεν είναι ευρέως διαθέσιμος), πρέπει να γίνεται κάθε 12-24 ώρες με ποσοτικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της απομάκρυνσης της δράσης του αντιπηκτικού (πίνακας 1).

Εάν η επέμβαση πρέπει να προχωρήσει παρά το παρατεταμένο PT και aPTT, τότε χρησιμοποιούνται οι παράγοντες αναστροφής της δράσης των DOACs εάν και εφ' όσον είναι διαθέσιμοι.

A) Για το Dabigatran (άμεσο αναστολέα της θρομβίνης) άμεσος παράγοντας αναστροφής της δράσης του είναι το Idarucizumab. Το φάρμακο είναι ειδικό μόνο για το Dabigatran, δρα συνδεδεμένο ειδικά σε αυτό και τους μεταβολίτες του με ~350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια από αυτήν της θρομβίνης και εξουδετερώνει την δράση του εντός λεπτών. Η συνιστώμενη δόση του είναι Idarucizumab 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) ενδοφλεβίως σε διάστημα 15 λεπτών, (πίνακας 2).

Άλλα μέσα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν, εφ' όσον το αντίδοτο δεν είναι διαθέσιμο, είναι η χορήγηση από του στόματος ενεργού άνθρακα όπου δεν υπάρχουν αντενδείξεις ή/και η αιμοκάθαρση, στην περίπτωση που ο ασθενής έχει λάβει dabigatran εντός 2 ωρών για την ενίσχυση της απομάκρυνσής του φαρμάκου.

B) Για τους αναστολείς του Παράγοντα Χα (Apixaban, Rivaroxaban, Endoxaban) άμεσος παράγοντας αναστροφής της δράσης τους είναι το Adexanet alpha. Το Adexanet alpha είναι μια ανασυνδυασμένη τροποποιημένη πρωτεΐνη ανθρώπινου παράγοντα Χα που είναι καταλυτικά ανενεργής, αλλά διατηρεί την δυνατότητα να δεσμεύει τους αναστολείς του παράγοντα Χα Apixaban, Rivaroxaban, Endoxaban με τους οποίους συνδέεται και τους απενεργοποιεί (πίνακας 3).

Χορηγείται με τη μορφή εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβιας δόσης με ρυθμό περίπου 30 mg/min εντός 15 λεπτών (χαμηλή δόση) ή 30 λεπτών (υψηλή δόση), ακολουθούμενη από τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης 4 mg/min (χαμηλή δόση) ή 8 mg/min (υψηλή δόση) για 120 λεπτά.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα βασίζεται στη δόση του DOAC που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης από τον ασθενή, (πίνακας 3).

Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση των αντι-FXa επιπέδων κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν η απάντηση είναι διαθέσιμη εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικιωμένους, με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του andexanet alfa σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Άλλο μέσον το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, εφ' όσον το αντίδοτο δεν είναι διαθέσιμο, είναι η από του στόματος χορήγηση ενεργού άνθρακα αν δεν έχουν παρέλθει 2 ώρες από την λήψη του φαρμάκου, ενώ η αιμοκάθαρση δεν ωφελεί στην περίπτωση αυτή. Αν το andexanet δεν είναι διαθέσιμο προτείνεται η χορήγηση PCC σε δόση 25-50 U/Kg.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Εκτίμηση της αιμοστατικής λειτουργίας

- Πριν από κάθε χειρουργικής επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία συνιστάται η λήψη ιστορικού από τον ασθενή βάσει δομημένου-προτυποποιημένου ερωτηματολογίου που επικεντρώνεται στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης καθώς και σε λεπτομερείς πληροφορίες για το φαρμακευτικό του ιστορικό. **(1C)**
- Η εφαρμογή του ερωτηματολογίου έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία ακόμη και από τη διενέργεια των συμβατικών δοκιμασιών ανίχνευσης της αιμόστασης (που είναι ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) εκφρασμένος σε INR, το ινωδογόνο και ο αριθμός των αιμοπεταλίων), ο προσδιορισμός των οποίων συνιστάται προεγχειρητικά. **(1C)**
- Οι ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε συνεργασία με αιματολόγο, κατά προτίμηση σε ειδικά κέντρα με εξειδίκευση στις διαταραχές της πήξης. **(1B)**
- Σε περίπτωση μη αναμενόμενης αιμορραγίας ή αιμορραγίας από τραύμα συνιστάται η εφαρμογή αλγορίθμου αντιμετώπισης της αιμορραγίας που έχει ενσωματώσει την παρακολούθηση της αιμόστασης με **θρομβοελαστογραφία/θρομβοελαστομετρία (ΘΜΕ)** και στοχευμένη παρέμβαση με χορήγηση παραγώγων αίματος. **(1C)**

- Αν δεν είναι διαθέσιμη η ΘΜΕ συνιστάται η εφαρμογή αλγορίθμου που βασίζεται στις συμβατικές δοκιμασίες αιμόστασης. **(1C)**
- Έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων προτείνεται μόνον εάν υπάρχει θετικό αιμορραγικό ιστορικό ή όταν απαιτείται εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων λόγω υποκείμενης νόσου ή λήψης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. **(2B)**
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα (αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά) πριν από κάθε προγραμματισμένη επέμβαση θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Η περιεγχειρητική διαχείριση των παραγόντων αυτών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ισχύουσες αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες.

Προεγχειρητική και μετεγχειρητική διόρθωση της αναιμίας – Μεταγγίσεις ερυθρών

- Η προεγχειρητική αναιμία σε ενήλικες και παιδιά φαίνεται να είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος και συνδέεται με την εμφάνιση επιπλοκών. **(A)**
- Σε ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται εκτίμηση της αναιμίας 3 έως 8 εβδομάδες προεγχειρητικά, και αν διαπιστωθεί συνιστάται διερεύνηση του αιτίου αυτής (σιδηροπενία, νεφρική ανεπάρκεια ή φλεγμονή). **(1C)**
- Σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια με προεγχειρητική αναιμία οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση, συνιστάται η αναβολή της επέμβασης μέχρι τη διόρθωση της αναιμίας. **(1C)**
- Προτείνεται η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων εάν υπάρχει προεγχειρητική αναιμία και έχουν αποκλειστεί ή αντιμετωπιστεί άλλα αίτια όπως π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα, σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας, διατροφικές ελλείψεις. **(2A)**
- Εάν πραγματοποιηθεί αυτόλογη προκατάθεση αίματος, συνιστάται η θεραπεία με σίδηρο ή/και ερυθροποιητικούς παράγοντες για την αποφυγή προεγχειρητικής αναιμίας και της συνολικής πιθανότητας μετάγγισης. **(2C)**
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία μετεγχειρητικά, συνιστάται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως. **(2C)**
- Κατά τη διάρκεια ενεργού αιμορραγίας συνιστάται η διατήρηση της τιμής της Hb μεταξύ 7-9 gr/dl. **(1C)**
- Τα νοσοκομεία πρέπει να εξασφαλίζουν ασφαλή αποθέματα ερυθρών αιμοσφαιρίων για επείγουσα αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας, διασφαλίζοντας τουλάχιστον επαρκή ποσότητα μονάδων ερυθρών ομάδας O για την αρχή και δυνατότητα στη συνέχεια για παροχή ερυθρών ταυτόσημης ομάδας. **(1C)**
- Δυνατότητα εφαρμογής διεγχειρητικής συλλογής αίματος στα καρδιοχειρουργικά, μαιευτικά, αγγειοχειρουργικά και τραυματιολογικά κέντρα. **(2B)**

Μετάγγιση ασταθών παραγώνων αίματος

- Η μετάγγιση πλάσματος δεν συνιστάται για τη διόρθωση ήπιας ή μέτριας παράτασης του INR πριν από επεμβατικές διαδικασίες. **(1C)**

- Συνιστάται πρώιμη και στοχευμένη θεραπεία της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξης με τη χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης, κρυοϊζήματος ή μεγάλης ποσότητας πλάσματος, ανάλογα με την περίπτωση, τον τύπο της αιμορραγίας, το είδος της ανεπάρκειας και τη διαθεσιμότητα των θεραπευτικών παραγόντων. **(1B)**
- Για την θεραπεία των επίκτητων ανεπαρκειών των παραγόντων πήξης επί μη ελεγχόμενης μαζικής αιμορραγίας όχι στο πλαίσιο τραύματος, προτείνεται να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής πρωτοκόλλου με χορήγηση RBCs:FFPs:PLTs σε σταθερή αναλογία πρώιμα μετά την έναρξη της αιμορραγίας, ακολουθούμενο από στοχευμένη παρέμβαση όσο το δυνατόν συντομότερα ανάλογα με την περίπτωση. **(2C)**
- Για την θεραπεία των επίκτητων ανεπαρκειών των παραγόντων πήξης επί μη ελεγχόμενης μαζικής αιμορραγίας, προτείνεται η χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης λόγω καλύτερης αποτελεσματικότητας και ελάχιστης πιθανότητας μετάδοσης λοιμώξεων. **(2C)**
- Δεν συνιστάται η χορήγηση πλάσματος αδιακρίτως για την αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. **(1C)**
- Προτείνεται η μετάγγιση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων σε περίπτωση αιμορραγίας που συνδέεται σαφώς με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή με θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $50 \times 10^9/l$, ενώ για επεμβάσεις με πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή επεμβάσεις ΚΝΣ προτείνεται ως όριο αριθμός αιμοπεταλίων $100 \times 10^9/l$. **(2C)**

Υποστήριξη της αιμόστασης

- Συγκεντρώσεις ινωδογόνου κάτω από 1.5 έως 2 g/l σε επίκτητη διαταραχή της αιμόστασης θεωρούνται ως υποϊνωδογοναιμία και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. **(C)**
- Σε ασθενείς που αιμορραγούν συνιστάται η διόρθωση της υποϊνωδογοναιμίας. **1C**
- Προτείνεται η χορήγηση ινωδογόνου σε αρχική δόση 25 έως 50 mg/Kg. **(2C)**
- Εάν δεν είναι διαθέσιμο συμπυκνωμένο ινωδογόνο προτείνεται η χορήγηση κρυοϊζήματος σε αρχική δόση 4 έως 6 ml/Kg. **(2C)**
- Οι μεταγγίσεις πλάσματος δεν είναι επαρκείς ως μόνη θεραπεία για να διορθώσουν την υποϊνωδογοναιμία. **(C)**
- Σε περιπτώσεις αιμορραγίας με χαμηλή δραστηριότητα FXIII (π.χ. <30%) προτείνεται η χορήγηση συμπυκνωμένου FXIII (30 IU/Kg). **(2C)**
- Η παράταση του INR μόνον δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης PCC σε ασθενείς που αιμορραγούν και δεν είναι υπό θεραπεία με αντιβιταμίνες K, εκτός αν διαπιστωθεί ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης. **(C)**
- Δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση rFVIIa λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων. **(1B)**
- Προτείνεται ότι η εκτός ένδειξης (off label) χορήγηση του rFVIIa μπορεί να αποτελεί επιλογή μόνον σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικά, χειρουργικά ή άλλα επεμβατικά μέσα και/ή έχει αποτύχει η προηγηθείσα θεραπεία της διαταραχής της αιμόστασης. **(2C)**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος για την πρόληψη της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια μείζονος χειρουργείου αν δεν υπάρχει αντένδειξη, και/ή για τη

θεραπεία αιμορραγίας που οφείλεται σε υπερινωδόλυση (σε δόση 20 έως 25 mg/Kg). **(1B)**

- Σε ασθενείς με τραύμα και αιμορραγία ή με κίνδυνο αιμορραγίας αν δεν υπάρχει αντένδειξη, συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τον τραυματισμό (ακόμη και καθ' οδόν προς το νοσοκομείο), σε δόση 1 gr ενδοφλεβίως εντός 10 min που ακολουθείται από σταθερή έγχυση 1 g εντός 8 ωρών. **(1A)**
- Η χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος θα πρέπει να θεωρείται ως θεραπευτική επιλογή και σε μείζονα μη τραυματική αιμορραγία. **(1B)**
- Η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) προτείνεται σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. επίκτητο σύνδρομο von Willebrand). **(2C)**

Διόρθωση παραγόντων που συμβάλλουν στη διαταραχή της αιμόστασης

- Σε περίπτωση μαζικής αιμορραγίας/μετάγγισης συνιστάται η αποφυγή υποθερμίας γιατί μειώνει την απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση. **(1B)**
- Συνιστάται η αποφυγή οξέωσης διαρκώς για την πρόληψη ή την διόρθωση της διαταραχής της αιμόστασης από οξέωση. **(1C)**
- Εάν αποφασισθεί η χορήγηση του rFVIIa συνιστάται παράλληλα με την διόρθωση του PH. **(1C)**
- Η χορήγηση ασβεστίου συνιστάται κατά την διάρκεια μαζικής μετάγγισης όταν τα επίπεδα του ασβεστίου είναι χαμηλά, ώστε να διατηρούνται επίπεδα ασβεστίου >0.9 mmol/l. **(1B)**
- Η χορήγησης θρομβοπροφύλαξης μετά μείζονα αιμορραγία είναι απαραίτητη και πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν μετά την παύση της αιμορραγίας. **(1A)**

Αιμορραγία σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

- Σε αιμορραγούντες ασθενείς στους οποίους η αντιπηκτική δράση VKA θεωρείται συμβάλλον παράγοντας, συνιστάται η χορήγηση PCC τεσσάρων παραγόντων 25 έως 50 IU παράγοντα IX/kg μαζί με 5 έως 10 mg ενδοφλέβιας βιταμίνης K. **(1B)**
- Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο PCC, σε αιμορραγούντες ασθενείς στους οποίους η αντιπηκτική δράση VKA θεωρείται συμβάλλον παράγοντας, συνιστάται η μετάγγιση πλάσματος 15 έως 20 ml/kg μαζί με 5 έως 10mg ενδοφλέβιας βιταμίνης K. **(1C)**
- Σε ασθενείς υπό θεραπεία με VKA που υποβάλλονται σε επείγουσα επέμβαση μέτριου έως υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, συνιστάται μέτρηση του INR κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, και χορήγηση PCC τεσσάρων παραγόντων για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της VKA (σε αρχική δόση 25 IU παράγοντα IX/ kg σε INR 4) σε σχέση με τη μετάγγιση πλάσματος. **(1B)**
- Η σοβαρή αιμορραγία που σχετίζεται με την i.v. χορήγηση UFH θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με i.v. πρωταμίνη σε δόση 1mg ανά 100 IU UFH

- υπολογίζοντας τη συνολική δοσολογία της ηπαρίνης που έλαβε ο ασθενής τις προηγούμενες δυο ώρες. **(1A)**
- Η σοβαρή αιμορραγία που σχετίζεται με υποδόρια χορήγηση UFH και δεν ανταποκρίνεται στην i.v. χορήγηση πρωταμίνης σε δόση 1mg ανά 100 IU UFH, θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με συνεχή χορήγηση ενδοφλέβιας πρωταμίνης, σε δόση που καθοδηγείται από την anti-Xa δραστηριότητα ή από τον aPTT εάν δεν είναι διαθέσιμη η εξέταση για anti-Xa. **(2C)**
 - Η σοβαρή αιμορραγία που σχετίζεται με την υποδόρια χορήγηση LMWH θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με i.v. χορήγηση πρωταμίνης σε δόση 1mg ανά 100 μονάδες anti-FXa της χορηγούμενης LMWH και, εάν δεν ανταποκρίνεται, θα πρέπει να μετράται η δραστηριότητα anti-Xa. **(2C)**
 - Η χορήγηση rFVIIa θα μπορούσε να εξεταστεί για την αντιμετώπιση σοβαρής αιμορραγίας που σχετίζεται με την υποδόρια χορήγηση fondaparinux (off-label use). **(2C)**
 - Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ή υπάρχει υποψία ότι υποβάλλονται σε θεραπεία με Dabigatran προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων του στο πλάσμα με τη χρήση του χρόνου αραιωμένης θρομβίνης. **(2C)**
 - Εάν η παραπάνω μέτρηση δεν είναι δυνατή ή διαθέσιμη, προτείνεται η μέτρηση του τυπικού χρόνου θρομβίνης ώστε να είναι διαθέσιμη μια ποιοτική εκτίμηση της παρουσίας του dabigatran. **(2C)**
 - Εάν η αιμορραγία είναι απειλητική για τη ζωή σε όσους λαμβάνουν dabigatran, συνιστάται θεραπεία με idarucizumab. **(1C).**
 - Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ή για τους οποίους υπάρχει υποψία θεραπείας με έναν από τους αναστολείς του παράγοντα Xa, όπως apixaban, ή rivaroxaban ή edoxaban, προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων τους στο πλάσμα. **(2C)**
 - Προτείνεται η μέτρηση της δραστηριότητας αντι-Xa να βαθμονομηθεί για τον συγκεκριμένο παράγοντα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, προτείνεται η βαθμονόμηση με LMWH ως αξιόπιστη εναλλακτική λύση. **(2C)**
 - Εάν η αιμορραγία είναι απειλητική για τη ζωή σε ασθενείς που λαμβάνουν apixaban, ή rivaroxaban, ιδίως σε ασθενείς με εγκεφαλικό τραύμα, προτείνεται αναστροφή με Adexanet alpha. **(2C)**
 - Εάν η αιμορραγία είναι απειλητική για τη ζωή σε ασθενείς που λαμβάνουν apixaban, ή rivaroxaban, και το andexanet alfa δεν είναι διαθέσιμο προτείνεται η χορήγηση PCC (25-50 U/kg). **(2C)**

Θέματα κόστους

- Τόσο η αιμορραγία όσο και η μετάγγιση παραγώγων αίματος αυξάνουν ανεξάρτητα τη νοσηρότητα, τη θνητότητα, τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, καθώς και το κόστος. **(B)**

- Το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να μειώσει την περιεγχειρητική απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση, και έχει υψηλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε πολλές μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και στο τραύμα. **(B)**
- Συνιστάται αυστηρά η χρήση του rFVIIa στις εγκεκριμένες χρήσεις του, καθώς στις λοιπές περιπτώσεις η αποτελεσματικότητά του για τη μείωση των αναγκών μετάγγισης και της θνησιμότητας παραμένει αβέβαιη. Επιπλέον η θεραπεία έχει υψηλό κόστος και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. **(1A)**
- Στοχευμένη θεραπεία με συμπυκνωμένους παράγοντες πήξης (ινωδογόνο/και ή PCC) ενδεχομένως μειώνει τις μεταγγίσεις και κατ' επέκταση το κόστος αυτών και τις επιπλοκές στο τραύμα, στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και στη μεταμόσχευση ήπατος. **(C)**
- Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χορήγησης παραγώγων αίματος σε σταθερή σχέση βάσει πρωτοκόλλου παραμένει υπό διερεύνηση.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

- Η διακοπή της ασπιρίνης προεγχειρητικά αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων, ενώ η συνέχισή της τον κίνδυνο αιμορραγίας. **(B)**
- Η διακοπή των P2Y₁₂ αναστολέων (κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης, τικαγρελόρης) προεγχειρητικά αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων, ενώ η συνέχισή της τον κίνδυνο αιμορραγίας. **(A)**
- Η γεφύρωση της από του στόματος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με LMWH δεν συνιστάται. **(1A)**
- Η γεφύρωση των αναστολέων P2Y₁₂ με αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή καγρελόρη μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου. **2B**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος πριν από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιαία παράκαμψη. **(1A)**
- Συνιστάται η εφαρμογή προκαθορισμένου αλγορίθμου βάσει ΘΜΕ με προκαθορισμένους ουδούς για την υποστήριξη της αιμόστασης, τη μετάγγιση προϊόντων αίματος και την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης. **(1B)**
- Σε σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συνιστάται η χορήγηση συμπυκνωμένου ινωδογόνου για τη μείωση της απώλειας αίματος βάσει ΘΜΕ ή επίπεδα ινωδογόνου Clauss πλάσματος 1,5 g /l). **(1B)**
- Συνιστάται θεραπεία με PCC, εάν είναι διαθέσιμο, αντί για FFP, εάν η αιμορραγία συνοδεύεται από σημεία ανεπάρκειας παραγόντων πήξης (βάσει ΘΜΕ ή υψηλού PT). **(1B)**
- Η χρήση του rFVIIa προτείνεται να θεωρείται ως επιλογή μόνον σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται στις συμβατικές παρεμβάσεις για την υποστήριξη της αιμόστασης. **(2B)**
- Η έναρξη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη μπορεί να χορηγηθεί ενωρίς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας. **(2C)**

Γυναικολογικές επεμβάσεις (εκτός κύησης)

- Η διεγχειρητική διάσωση αίματος μπορεί να μειώσει τις ανάγκες μετάγγισης σε γυναικολογικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων και αυτών για γυναικολογικό καρκίνο. **(B)**
- Συνιστάται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως προεγχειρητικά σε αναιμικές ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, για τη μείωση των απωλειών αίματος. **(1C)**
- Προτείνεται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως προεγχειρητικά σε ασθενείς με αναιμία και μηννορραγία. **(2B)**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος μπορεί να μειώσει την περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις για γυναικολογικό καρκίνο. **(1C)**

Μαιευτική αιμορραγία

- Συνιστάται η αντιμετώπιση της μαιευτικής αιμορραγίας (peripartum haemorrhage, PPH) από διεπιστημονική ομάδα. **(1C)**
- Για την αντιμετώπιση της PPH συνιστάται η χρήση θεραπευτικού πρωτοκόλλου με κλιμακούμενη χρήση μητροσυσπαστικών φαρμάκων, χειρουργικών ή ενδαγγειακών παρεμβάσεων και αιμοστατικών φαρμάκων. **(1B)**
- Η διεγχειρητική διάσωση αίματος μπορεί να μειώσει τις ανάγκες μετάγγισης καθώς και τη διάρκεια της νοσηλείας. **(2B)**
- Προτείνεται ο προσδιορισμός των επιπέδων του ινωδογόνου σε επίτοκες με αιμορραγία, καθώς επίπεδα κάτω από 2 gr/l μπορεί να αναδείξουν εκείνες που έχουν σοβαρό κίνδυνο για PPH. **(2B)**
- Η προοδευτική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή αριθμός αυτών $150 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη του τοκετού, ιδιαίτερα αν συνδυάζεται με επίπεδα ινωδογόνου κάτω από 2.0 gr/l, μπορεί να αναδείξουν τις επίτοκες που έχουν σοβαρό κίνδυνο για PPH. **(C)**
- Κατά την έναρξη του τοκετού ο PT και aPTT έχουν μικρή προγνωστική αξία για την εμφάνιση PPH. **(C)**
- Η ΘΜΕ μπορεί να αναδείξει την διαταραχή της αιμόστασης σε PPH. **(B)**
- Σε σοβαρή PPH προτείνεται η εφαρμογή θεραπευτικού πρωτοκόλλου που κατευθύνεται από ΘΜΕ. **(2C)**
- Η προφυλακτική χορήγηση ινωδογόνου δεν συνιστάται, ενώ συνιστάται η χορήγηση ινωδογόνου σε εξελισσόμενη PPH με υποϊνωδογοναιμία. **(1C)**
- Προτείνεται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος πριν από καισαρική τομή καθώς και στις περιπτώσεις που υπάρχει αιμορραγία πριν το τοκετό. **(2B)**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος σε PPH σε δόση 1 gr ενδοφλεβίως όσο το δυνατόν γρηγορότερα, που μπορεί να επαναληφθεί εάν η αιμορραγία συνεχίζεται. **(1B)**

Άλλες καταστάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας

- Η θρομβοπενία, οι χαμηλές τιμές ινωδογόνου και η ανεπάρκεια του FXIII (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν), αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών σε ενδοκράνια αιμορραγία, σε ενδοκρανιακές επεμβάσεις και σε μείζονες επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. **(C)**
- Σε χρόνια ηπατική νόσο (chronic liver disease, CLD) παρότι υπάρχει παράταση του PT και aPTT, οι σφαιρικές δοκιμασίες αιμόστασης (ΘΜΕ) δείχνουν ότι υπάρχει αιμοστατική ισορροπία στην σταθερή φάση της νόσου. **(C)**
- Σε ηπατική ανεπάρκεια η ήπια ή μέτρια αύξηση του INR δεν χρειάζεται διόρθωση πριν από επεμβατικές διαδικασίες, εκτός από τις περιπτώσεις ενδοκρανιακών παρεμβάσεων. **(1C)**
- Προτείνεται η εκτίμηση του επιπέδου ινωδογόνου σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο που υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες. **(2C)**
- Συνιστάται η καθοδήγηση της θεραπείας με ΘΜΕ για τη μείωση της μετάγγισης αλλογενών προϊόντων αίματος σε κιρρωτικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατική διαδικασίες. **(1C)**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος δεν συνιστάται ως συστηματική προφυλακτική θεραπεία επί ηπατοπάθειας, αλλά συνιστάται για τη θεραπεία της ινωδόλυσης [που εμφανίζεται ως μικροαγγειακή αιμορραγία (oozing) ή ως υπερινωδόλυση στη ΘΜΕ]. **(1C)**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος προτείνεται σε κιρρωτικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή ή άλλη επέμβαση στο ήπαρ. **(2C)**
- Σε οξεία αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος μειώνει τη θνητότητα αλλά όχι την επανεμφάνιση της αιμορραγίας. **(B)**
- Σε κιρρωτικούς ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία που έχει προγραμματιστεί να υποβληθούν σε επεμβατικές διαδικασίες υψηλού κινδύνου, μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση αβατρομβοπάγη (αγωνιστής των υποδοχέων της θρομβοποιητίνης). **2B**
- Σε ουραιμικούς ασθενείς προτείνεται η θεραπεία με συζευγμένα οιστρογόνα (*conjugated oestrogen*). **(2C)**
- Σε ουραιμικούς ασθενείς η χορήγηση DDAVP μπορεί να μειώσει την αιμορραγία κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή οξείας αιμορραγίας. **(2C)**

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος DOACs		
Αντιπηκτικό	Ποιοτικές μέθοδοι	Ποσοτικές μέθοδοι
Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran)	TT (χρόνος θρομβίνης) aPTT (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης) PT (χρόνος προθρομβίνης)	dTT (χρόνος διαλυμένης θρομβίνης), ECT (ecarin clotting time), ECA (ecarin clotting assay).
Αναστολείς του FXa (Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban)	PT (χρόνος προθρομβίνης)	Χρωμογονικές αντι Χα δοκιμασίες με κατάλληλο βαθμονομητή

Πίνακας 2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ IDARUCIZUMAB
5 gr.iv σε δύο συνεχόμενες εγχύσεις των 2,5 gr εκάστη σε διάστημα 5-10 λεπτών η μια από την άλλη
Έναρξη δράσης εντός 15 λεπτών και διάρκεια δράσης 24 ώρες

Πίνακας 3. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ADEXANET ALPHA	
ΧΡΟΝΟΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΔΟΑΣ	
< 8 ώρες (ή άγνωστο) > 8 ώρες	
ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΟΣΗ	
Apixaban ≤ 5 mgr / Rivaroxaban < 10 mgr / Edoxaban < 30 mgr ΔΟΣΗ	ΧΑΜΗΛΗ
Apixaban > 5 mgr /Rivaroxaban > 10 mgr / Edoxaban >30 mgr ΔΟΣΗ	ΥΨΗΛΗ
ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ	
-Bolus: 400 mgr (σε 30 mgr / min) (15 min έγχυση) - Εγχυση : 4 mgr/min (= 480 mgr) για 120 min	
ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ	
-Bolus: 800 mgr (σε 30 mgr / min) (30 min έγχυση) - Εγχυση : 4 mgr/min (= 960 mgr) για 120 min	

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1. Αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας που στηρίζεται στο βαθμό της πραγματικής και της αναμενόμενης απώλειας αίματος

<0,5 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	0,5-1,0 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	>1.0 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ
➤ Πρόβλεψη συνεχιζόμενη αιμορραγία	➤ Πρόβλεψη συνεχιζόμενη αιμορραγία	➤ Προσδιορισμοί PT aPTT, και αν υπάρχει δυνατότητα, στοχευμένη θεραπεία με ΘΜΕ ¹
Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου)	- Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου) - Αποφυγή υποθερμίας - Αποφυγή οξέωσης	- Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου) - Αποφυγή υποθερμίας - Αποφυγή οξέωσης
Η μετάγγιση εξαρτάται από τη συννοσηρότητα	- Σκόπιμη η μετάγγιση RBCs/FFP σε σχέση 1:2 έως και 1:1 - Στόχος Hb~10gr/dl - Πιθανόν μετάγγιση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων - Χορήγηση TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ	- Μετάγγιση RBCs/FFP με σχέση 1:2 έως και 1:1 - Στόχος Hb~10gr/dl - Διατήρηση PLTs>50.000/μl - Χορήγηση TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ - Διατήρηση ινωδογόνου >150 mg/dl (<u>χορήγηση FC</u>)² <u>Αν υπάρχουν ενδείξεις χορήγηση PCC</u>
		✓ <u>Εάν συνεχίζεται η αιμορραγία παρά τη θεραπεία υποκατάστασης χορήγηση rFVIIa ή pdFXIII</u>
Προσαρμογή από: Meißner A, Schlenke P. Transfus Med Hemother 2012;39:73-84		

Επεξηγηματικές παρατηρήσεις για τον αλγόριθμο 1

1. Στοχευμένη θεραπεία υποκατάστασης βάσει θρομβοελαστογραφίας (ΘΜΕ) που απεικονίζει το σκέλος της αιμόστασης που ανεπαρκεί και υποδεικνύει το παράγωγο που πρέπει να χορηγηθεί (π.χ. αιμοπετάλια, FFP, FC, κρυοϊζημα, PCC)
2. Αν υπάρχουν ενδείξεις ανεπάρκειας από ΘΜΕ ή επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα < 1.5–2.0 g/l, (1C). Προτείνεται αρχική δόση 3–4 g (ισοδύναμη με 15–20 SDU κρυοϊζήματος, (2C). Από τα δύο σκευάσματα που κυκλοφορούν, το ένα είναι εγκεκριμένο και για την επίκτητη ανεπάρκεια του ινωδογόνου
3. Το PCC έχει έγκριση για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας που συνδέεται με αντιβιταμίνες K, (1A). Για τις άλλες περιπτώσεις αιμορραγίας προτείνεται όταν επί φυσιολογικού ινωδογόνου υπάρχουν ενδείξεις καθυστερημένης έναρξης του θρόμβου από την θρομβοελαστογραφία, (2C) – μη εγκεκριμένη ένδειξη
4. Προτείνεται η χορήγηση rFVIIa όταν όλα τα άλλα μέσα έχουν αποτύχει (2C) = μη εγκεκριμένη ένδειξη
5. Η χορήγηση συμπυκνωμένου pdFXIII (30 IU/kg) προτείνεται στις περιπτώσεις της εν εξελίξει ή διάχυτης αιμορραγίας με χαμηλή αντοχή θρόμβου παρά την επαρκή συγκέντρωση ινωδογόνου με ανεπάρκεια FXIII (<60%), (2C) – μη εγκεκριμένη ένδειξη

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 2. Αντιμετώπιση της αιμορραγίας από τραύμα με διαταραχή της αιμόστασης (trauma induced coagulopathy) κατευθυνόμενη από θρομβοελαστογραφία (ROTEM)

ΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ και ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ		
• Θερμοκρασία σώματος • Αέρια αίματος • Αιματοκρίτης • Ηλεκτρολύτες	Βελτιστοποίηση προϋποθέσεων	Θερμοκρασία >34°C pH >7.2 Αιματοκρίτης > 24% Ασβέστιο > 1 mmol/L
Σοβαρό τραύμα (ISS >16) και/ή σοβαρό shock	Θεραπεία υπερινωδύλωσης	Χορήγηση TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ
ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM) ^{1,2,3}		
1. Ανεπάρκεια Ινωδογόνου	FIBTEM CA ₁₀ < 7mm (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Αύξηση FIBTEM CA ₁₀ έως 10-12 mm • FIBTEM CA₁₀ 0-3 mm: χορήγηση 6 gr FC • FIBTEM CA₁₀ 4-6 mm: χορήγηση 3-4 gr FC
2. Ανεπάρκεια παραγωγής θρομβίνης	EXTEM CA > 80 sec (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Θεραπεία ανεπάρκειας παραγόντων πήξης PCC: CT 81-100 sec: 500-600 U CT 101-120 sec: 1000-1200 U CT >120 sec: 1500-1800 U και/ή FFP: 15-30 mL/Kg ΣΒ
3. Ανεπάρκεια αιμοπεταλίων	EXTEM CA ₁₀ < 40 mm (ενώ FIBTEM CA ₁₀ > 12 mm και PLTs <50.000/μl) ⁴ (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Αύξηση EXTEM CA ₁₀ Χορήγηση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων
4. Σοβαρή ανεπάρκεια θρόμβου	EXTEM CA ₁₀ < 30 mm (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Άμεση χορήγηση (θεραπεία) TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ FC: 6-8 g PCC: 20-30 U/Kg ΣΒ ή FFP: 30 mL/Kg ΣΒ Συμπυκνωμένα αιμοπετάλια: 1-2 θεραπευτικές δόσεις
Η ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΟΜΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙ		
Πιθανή έκθεση στην ηπαρίνη	HEPTEM CT < INTEM CT	Αναστολή της δράσης της ηπαρίνης Πρωταμίνη: 1000-2000 U
Αστάθεια θρόμβου που δεν συνδέεται με υπερινωδύλωση	EXTEM ML >15% APTEM ML >15%	Σκεφτείτε τη χορήγηση pdFXIII: 1250 U
Προσαρμογή από: Grottke O, Levy J. Anesthesiology 2015;122:923-931		

Επεξηγηματικές παρατηρήσεις για τον αλγόριθμο 2

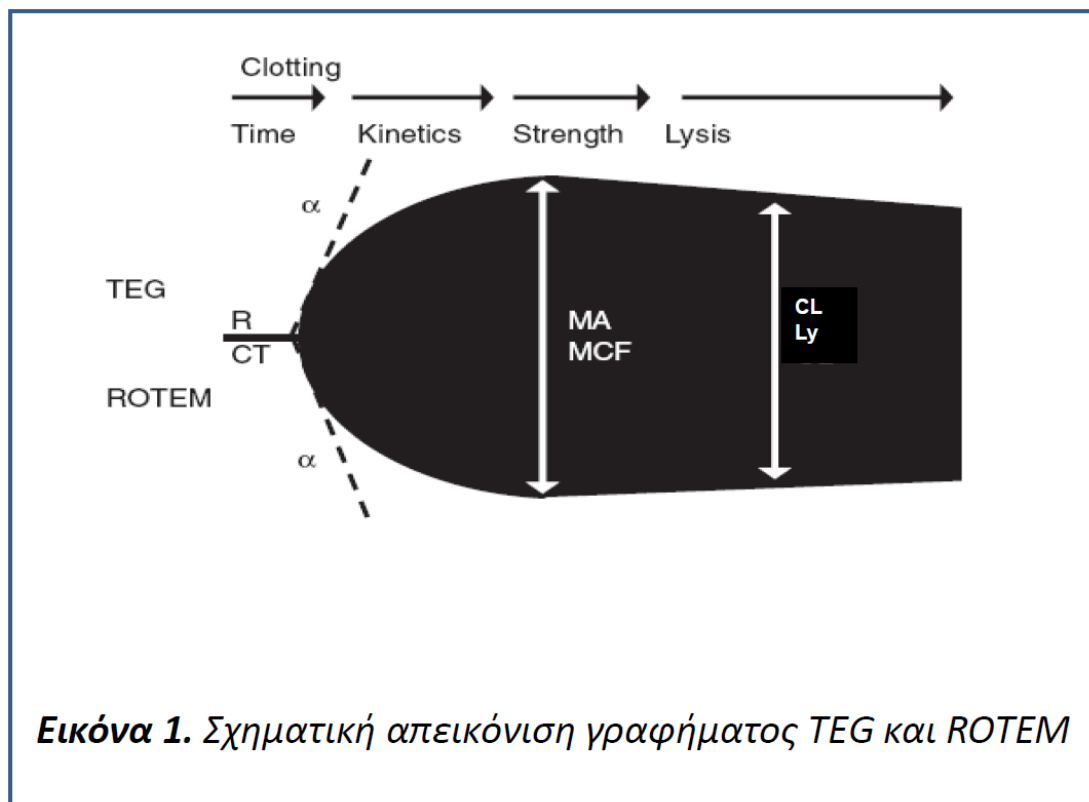
1. Οι δοκιμασίες θρομβοελαστογραφίας (ΘΜΕ) βασίζονται στο κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης και πραγματοποιούνται σε ολικό αίμα, δίνουν έμφαση στο ρόλο των αιμοπεταλίων για την παραγωγή θρομβίνης και εστιάζουν στη επίδραση της δυναμικής της παραγωγής θρομβίνης στην ποιότητα και σταθερότητα του παραγόμενου θρόμβου. Θεωρείται ότι υπερτερούν των κλασσικών δοκιμασιών που διενεργούνται με πλάσμα, όπως ο PT και aPTT, γιατί καταγράφουν τις αλλαγές της γλοιότητας και ελαστικότητας του ολικού αίματος κατά τη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου και ακολούθως της λύσης αυτού, και ως εκ τούτου συνδέονται ισχυρότερα με τις κλινικά σημαντικές διαταραχές της αιμόστασης σε συνθήκες αιμορραγίας. Επιπλέον σύμφωνα μελέτες, οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν μέθοδο αναφοράς (gold standard) για την αναγνώριση της υπερπηκτικότητας και της υπερिनωδόλυσης, με την τελευταία να αποτελεί σημαντική αιτία αιμορραγίας σε μείζον τραύμα, ισχαιμία από υποάρδευση (reperfusion) και μαιευτικά συμβάματα. Υπάρχουν δύο είδη ΘΜΕ (η μέθοδος θρομβοελαστογραφίας, thrombelastograph®, TEG® και η μέθοδος περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρίας, Rotation Thrombelastometry ROTEM®), στις οποίες οι περισσότερες από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αιμόστασης είναι ίδιες, αλλά οι δύο τύποι συσκευών TEG/ROTEM χρησιμοποιούν διαφορετική ονοματολογία (πίνακας 4, εικόνα 1). Ο αλγόριθμος 2 δημιουργήθηκε με βάση την ROTEM (που είναι και συχνότερα χρησιμοποιούμενη στη χώρα μας). Υπάρχουν αντίστοιχοι αλγόριθμοι και για την TEG.
2. Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να δώσουν ιστορικό ή είναι γνωστό ότι λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνιστάται η διενέργεια ελέγχου λειτουργικότητας αιμοπεταλίων με Multiplate tests (ADP, αραχιδονικό οξύ, θρομβίνη).
3. Παράμετροι ROTEM: APTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού με την προσθήκη απροτινίνης, EXTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού, FIBTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού με αδρανοποίηση των αιμοπεταλίων, HEPTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης ενδογενούς οδού με προσθήκη ηπαρινάσης, INTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης ενδογενούς οδού, CT (Clotting time): Χρόνος που απαιτείται από την έναρξη έως τη δημιουργία γραφήματος εύρους 2mm (έναρξη δημιουργίας θρόμβου), CA₁₀: πλάτος θρόμβου μετά 10 min, ML: μέγιστη λύση θρόμβου.
4. Σε εγκεφαλικό τραύμα απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων 80.000-100.000/μλ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Πίνακας 4. Ονοματολογία παραμέτρων TEG και ROTEM

Εκτιμώμενη παράμετρος	TEG®	ROTEM®
Χρόνος που απαιτείται από την έναρξη έως τη δημιουργία γραφήματος εύρους 2mm (έναρξη δημιουργίας θρόμβου)	R (Reaction time)	CT (Clotting time)
Χρόνος που αντιστοιχεί στο διάστημα από εύρος γραφήματος 2mm έως 20mm	K	CFT (Clot Formation Time)
Γωνία «α» (α-angle: η εφαπτομένη της κινητικής ανάπτυξης του θρόμβου)	α	α
Μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (η μεγαλύτερη διάσταση που απέκτησε ο θρόμβος πριν την έναρξη της ινωδόλυσης)	MA (Maximum Amplitude)	MCF (Maximum Firmness) Clotting
Ποσοστό λύσης του θρόμβου σε δεδομένο χρόνο	CL30, CL60 (Clot lysis)	LY30, LY45, LY60 (Lysis)

ΕΙΚΟΝΑ 1



ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ 1 ΚΑΙ 2

aPTT: Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνη

DOACs: Direct Oral Anticoagulants (Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά)

FC: Συμπυκνωμένο Ινωδογόνο (Fibrinogen Concentrated)

FFP: Πρόσφατα κατατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma)

Hb: Αιμοσφαιρίνη

INR: International Normalized Ratio (Διεθνής Δείκτης ομαλοποίησης)

LMWH: Low Molecular Weight Heparin (Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη)

PCC: Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Prothrombin Complex Concentrated)

pd-FXIII: Συμπυκνωμένος παράγοντας XIII (plasma derived factor XIII)

PLTs: Αιμοπετάλια

PT: Χρόνος προθρομβίνης

RBCs: Ερυθρά αιμοσφαίρια

rFVIIa: Ενεργοποιημένος ανασυνδυασμένος παράγοντας VII

TXA: Τρανεξαμικό οξύ

UFH: Unfractionated Heparin (Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη)

VKA: Vitamin K antagonist (Αντιβιταμίνες K)

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.
2. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* (2016) 20:100.
3. Grottke O, Levy J. Prothrombin Complex Concentrates in Trauma and Perioperative Bleeding. *Anesthesiology* 2015;122:923-931.
4. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother* 2012;39:73-84.
5. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K, and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *British Journal of Haematology*, 2015;170:788–803.
6. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet* 2011;377: 1096–1101, 1101.e1–2.
7. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376:23–32.
8. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7.
9. Kietzbl S, Ahmed A, Afshari A, et al: Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803
10. Hofer S, Schlimp CJ, Casu S, Grouzi E. Management of Coagulopathy in Bleeding Patients. *J Clin Med*. 2021 Dec 21;11(1):1. doi: 10.3390/jcm11010001.