


Transfusjon kontra alternative behandlingsmetoder ved akutte blødninger

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 8-2005

En medisinsk metodevurdering

basert på egen litteraturgjennomgang

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om rapporten: Akutte blødninger kan innebære stor fare for pasienten. Rask og effektiv behandling er svært viktig. Blod-og plasmaprodukter brukes til dette formål i store deler av den somatiske sykehusmedisinen både i Norge og internasjonalt. Målet med denne medisinske metodevurderingen fra Kunnskapssenteret er å kartlegge effekten av behandling ved akutte og livstruende blødninger (hemoterapi). Den omhandler også bivirkninger ved transfusjon samt lovverk og etiske forhold. Gjennomgangen av den vitenskapelige litteraturen på området er basert på et systematisk litteratursøk og er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. **Konklusjoner:** **Volumerstatning** Evidensgrunnlaget taler for at væske som inneholder krystalloider og kunstige kolloider er likeverdige med plasmaproduktet albumin til volumerstatning. Likevel kan det tenkes at noen undergrupper av pasienter kan ha best nytte av albumin, fordi det meste av dokumentasjonen er om behandling av intensivpasienter. **Oksygentransport** Evidensnivået er generelt lavt for effekt av transfusjon av røde blodlegemer (erytrocytter) ved akutt blødning. Restriktiv bruk (fortsetter på baksiden)

Transfusjon kontra alternative behandlingsmetoder ved akutte blødninger

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 8-2005

En medisinsk metodevurdering basert på egen litteraturgjennomgang

Forord

Tidligere SMMs styringsgruppe vedtok i 2003 å nedsette en utredningsgruppe for å gjennomføre en medisinsk metodevurdering om ”Transfusjon versus alternative behandlingsmåter ved akutte blødninger”. Prosjektet ble videreført da SMM og flere andre aktører innen helseområdet ble slått sammen i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten den 01.01.2004.

Kunnskapssenteret oppnevnte følgende utredningsgruppe:

Avd.overlege, professor Hans Erik Heier, Ullevål universitetssykehus (faglig leder)
Professor, overlege Dag Sørli, Universitetssykehuset Nord-Norge
Seksjonsoverlege, professor Eldar Søreide, Stavanger Universitetssjukehus
Ass.lege Wilhelm Bugge, Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Ass.lege Knut Hjelmeland, Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Seniorforsker Lise Lund Håheim, Kunnskapssenteret (prosjektkoordinator)

For Bugge og Hjelmeland har deltakelse i utredningsgruppen vært en del av deres spesialistutdanning i klinisk farmakologi.

Alle deltakerne i utredningsgruppen har levert habilitetserklæringer og bekrefter at de ikke er inhabile i dette arbeidet.

Bibliotekar Elizabeth Buntz, Kunnskapssenteret, har utført det systematiske litteratursøket.

Professor Bjørn Hofmann, Kunnskapssenteret og Universitetet i Oslo, har bidratt til etikk-kapitlet.

Utredningsgruppen ba Jehovas vitner om et autorativt utsagn til rapporten og om deres referanseliste av den vitenskapelige litteratur de benytter. Deres uttalelse ved Hans Jacob Lilletvedt, Sykehusinformasjonstjenesten for Jehovas vitner, er inkludert i rapporten.

Seniorrådgiver Marit Nygård, Statens helsetilsyn, har forfattet kapitlet ”Lover som regulerer transfusjon/hemoterapi”.

Berit Mørland
Nestleder

Lise Lund Håheim
Seniorforsker

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	3
1. SAMMENDRAG	7
2. BAKGRUNN OG MANDAT	11
2.1 Mandat	11
3. INNLEDNING	13
3.1 Kort historisk oversikt	13
3.2 Transfusjonspraksis i Norge og andre land	14
3.2.1 Forbruksmønstre for blodprodukter	14
3.2.2 Transfusjonspraksis: Hvem får transfusjon?.....	15
3.3 Fysiologi og patofysiologi ved akutt blødning.....	16
3.3.1 Oksygentransport og forbruk	16
3.3.2 Fysiologiske forandringer ved anemi	17
3.4 Akutt blødning som klinisk problem	19
3.5 Hemoterapi – klinisk bruk av blodprodukter – noen generelle forhold.....	19
3.6 Blodkomponenter.....	20
3.7 Alternative preparater og metoder ved akutt blødning	20
3.8 Bivirkninger ved transfusjon med relevans ved akutt blødning	21
3.8.1 Immunologiske bivirkninger	21
3.8.2 Sirkulatoriske bivirkninger	22
3.8.3 Overføring av infeksjøs agens	22
3.8.4. Ukjente bivirkninger	23
4. METODE.....	24
4.1 Litteratursøk	24
4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	24
4.3 Vurdering av litteratur	25
5. RESULTAT AV LITTERATURSØK	28
5.1.1 Volumerstatning	28
5.1.2 Oksygentransport.....	31
5.1.3 Hemostase	34
6. RELEVANTE VURDERINGSELEMENTER.....	39
6.1 Juridiske forhold ved transfusjon og etiske vurderinger knyttet til tolkning av lovverket	39
6.1.1 Lover som regulerer transfusjon / hemoterapi	39
6.1.2 Uttalelse fra Jehovas vitner	42
6.1.3 Moralske utfordringer ved transfusjon	43
6.2 Økonomiske forhold i transfusjonstjenesten	46
7. GENERELL DISKUSJON.....	49
8. SCIENTIFIC SUMMARY.....	55
9. REFERANSER.....	57
10. VEDLEGG	73
10.1 Oversikt over ekskludert litteratur ved Trinn 3 / Table of Excluded literature at stage three	73
10.2 Søkestrategi / Search strategy	75

11. EVIDENSTABELLER/EVIDENCE TABLES	77
11.1. Volume replacement.....	77
11.2 Oksygentransport.....	87
11.3 Hemostase	102

Ordliste

Hemostase – forebygge eller motvirke blødning

Hemoterapi – klinisk bruk av humane blodprodukter

Oksygentransport – transport av oksygen med blodet fra lunge til vev

Transfusjon – tilføre pasienten produkter av humant blod

Erytrocytter – røde blodlegemer

1. Sammendrag

Bakgrunn

Akutte blødninger kan innebære stor fare for pasienten. Rask og effektiv behandling er av største viktighet. Blod- og plasmaprodukter brukes klinisk i store deler av den somatiske sykehusmedisinen ved behandling av akutt blødning, både i Norge og andre industrialiserte land

Tidligere Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) mottok i 2003 en henvendelse fra Sørlandet sykehus, Kristiansand der senteret ble bedt om ”--- å bidra til å avklare om tendensen til bruk av transfusjonsblod i sykehusmedisinen kan sies å være unødig stor”. Bakgrunnen for henvendelsen var at medlemmer av Jehovas vitner fortsatt nekter transfusjon når det vanligvis anses å være klinisk nødvendig.

Transfusjonstjenestens kvalitetsråd ble også kontaktet om saken og anbefalte utredningen for ytterligere å optimalisere transfusjonspraksis i Norge.

Formål

Formålet med rapporten er å kartlegge effekten av behandling ved akutte og livstruende blødninger. Målet med behandlingen er volumerstatning, sikring av evne til oksygen-transport og å forebygge eller motvirke blødning (adekvat hemostase.)

En totalvurdering av all hemoterapi ble ansett som umulig å gjennomføre. Utredningsgruppen konsentrerte seg derfor om å kartlegge det vitenskapelige grunnlaget for behandling ved akutt blodtap innenfor 24 timer fra blødningsstart.

Utredningsgruppen ble også bedt om å gi en oversikt over bivirkninger ved transfusjon samt over lovverk og etiske forhold som angår hemoterapi.

Ved planlagt kirurgi der man forventer blodtap, kan forebyggende tiltak settes inn. En omfattende medisinsk metodevurdering/Health Technology Assessment (HTA)-rapport fra Danmark for ISPOt-gruppen fra 2001 (1), gir en god oversikt over aktuelle metoder og legemidler.

Søkestrategi og arbeidsform

Den medisinske metodevurderingen er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. Det er foretatt en systematisk gjennomgang av publisert vitenskapelig litteratur basert på et systematisk litteratursøk. Søket identifiserte litteratur om akutte blødninger ved traumer og i forbindelse med kirurgi innen 24 timer etter blødningsstart i Medline, EMBASE og Cochrane. Ingen pasientgrupper skulle ekskluderes.

Litteraturen ble fordelt på 3 lesepar. Vurderingen av litteraturen ble gjort trinnvis fra

vurdering av 2438 abstrakter til de siste 81 artikler som er inkludert i evidensgrunnlaget.

Litteraturgjennomgangen er systematisert etter de tre hovedelementene i hemoterapi ved akutt blødning: Volumerstatning, sikring av evne til oksygentransport og forebygging eller motvirking av blødning (adekvat hemostase.)

Hovedresultater

Volumerstatning

Det er ikke funnet evidens for at bruk av det eneste humanbaserte preparatet til volumerstatning, albumin, gir fordeler av betydning ved akutt blødning sammenlignet med væske som inneholder kunstige kolloider eller krystalloider. Det er ikke funnet evidens for at kunstige kolloider og krystalloider gir ulike resultater. Hvorvidt tilføring av væske (væskeresuscitering) bør starte prehospitalt eller ikke er fortsatt kontroversielt, og likeså i hvilken grad man bør tilstrebe lavt eller mer normalisert blodtrykk hos pasienten i akuttfasen.

Oksygentransport

Det er god evidens for at ellers friske, unge mennesker tåler at hemoglobin-konsentrasjonen reduseres til 5 g/dl, såfremt blodvolumet opprettholdes. Det inntreer redusert muskelstyrke, tretthetsfølelse og lett reduksjon av kognitive funksjoner, men dette normaliseres umiddelbart når eget blod reinfunderes etter å ha vært oppbevart kort tid utenfor kroppen.

Det er sannsynlig, men ikke vist med tilsvarende evidens, at den reduserte hjerte-lungekapasiteten hos eldre fører til dårligere toleranse for akutt blodmangel (anemi) enn hos yngre. Det synes derfor rimelig å legge transfusjonstrigger høyere hos eldre og syke enn hos yngre og ellers friske.

Det er god evidens for at en restriktiv transfusjonspolitik for røde blodlegemer (erytrocytter) generelt er bedre enn en liberal politikk hos intensivpasienter, men forbehold må tas for at resultatene er oppnådd med leukocyttholdige erytrocyttpreparater. Enkelte resultater taler for at transfusjon av erytrocytter bør gis ved høyere hemoglobinnivå hos pasienter med ustabil angina pectoris / hjerteinfarkt enn andre. I Norge brukes leukocyttilftrerte erytrocytt-konsentrater, som ser ut til å være forbundet med færre bivirkninger.

Det er ikke vist at infusjon av røde blodlegemer lagret i blodbank, har god effekt, verken straks eller etter noen timer. Det inntreer betydelige endringer i egenskapene til erytrocytter ved slik lagring.

Rutinemessig bruk av blodoppsamler for tilbakeføring av blod under operasjon (intraoperativ retransfusjon) er vanskelig i mange situasjoner med akutt blødning. Det er ikke funnet evidens for at kunstige oksygenbærere per i dag kan erstatte transfusjon av erytrocytter. Det finnes derfor ingen etablerte alternativer til erytrocytt-transfusjon når det oppstår alvorlig akutt lav hemoglobinkonsentrasjon i blodet.

Hemostase

Det er svakt evidensnivå for at tilførsel av ferskfrosset plasma / Octaplas® reduserer behovet for transfusjon av røde blodlegemer ved akutt blødning. Antall studier er lavt, og studiene er gjennomgående små. Det er også svakt evidensnivå for effekt av transfusjon av trombocytter ved akutt blødning.

Det er funnet god evidens for at bruk av medikamenter med fibrinolysehemmere fører til redusert transfusjonsbehov ved akutt blødning. Det er ingen dokumentasjon for blodsparende effekt av desmopressin, men det kan ikke utelukkes at desmopressin har effekt i undergrupper, for eksempel ved hjertekirurgi.

Hvilken klinisk plass det nye preparatet rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa vil få ved akutt blødning er ennå uklart, ettersom studier av medikamentet ikke gir entydige svar.

Konklusjoner

- **Volumerstatning**
Evidensgrunnlaget taler for at væske som inneholder krystalloider og kunstige kolloider er likeverdige med plasmaproduktet albumin til volumerstatning. Mesteparten av dokumentasjonen stammer fra behandling av intensivpasienter, og det kan tenkes at noen undergrupper av pasienter vil profitere på å få albumin til volumerstatning. Betydningen av hypertont saltvann, prehospital væsketerapi og hypotensiv resuscitering ved akutt blødning er ennå ikke helt avklart.
- **Oksygentransport**
Det er generelt lavt evidensnivå for effekt av transfusjon av røde blodlegemer (erytrocytter) ved akutt blødning. Evidensgrunnlaget taler for at restriktiv bruk av erytrocyttkonsentrater gir minst like gode resultater som liberal bruk, med mulig unntak for pasienter med angina pectoris. For behandling ved akutt blødning finnes ingen etablerte alternativer til erytrocyttkonsentrater fra blodbank. Det er uklart i hvilken grad disse har samme effekt som tilbakeføring av ferske, egne erytrocytter. Det er en rekke uavklarte forhold knyttet til kvaliteten av røde blodlegemer i konsentrater fra blodbank.
- **Hemostase**
Blødningskontroll ved hjelp av kompresjon og kirurgiske prosedyrer (adekvat kirurgisk hemostase) er første tiltak ved all behandling av akutt blødning. Evidens for hva som er optimal bruk av ferskfrosset plasma og trombocyttkonsentrater ved akutt blødning, mangler nesten fullstendig. Medikamenter med fibrinolysehemmere er vist å gi redusert blødning uten økt trombosetendens. Betydningen av å bruke medikamentet rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa for å redusere akutt blødning er ikke avklart.
- **Forbruk i Norge**
Det totale blodforbruket i Norge er moderat i forhold til land det er naturlig å sammenlikne seg med. Det er ikke grunnlag for å konkludere med at det brukes for mye blod- og plasmaprodukter ved norske sykehus, heller ikke ved akutt blødning. Økende alder i befolkningen og økende terapeutiske muligheter kan tilsi at behovet

for blodprodukter forblir uendret i lang tid. Det må anses som en høyt prioritert oppgave for transfusjonsmiljøet i Norge og internasjonalt å sørge for at evidensgrunnlaget for hemoterapi bedres.

2. Bakgrunn og mandat

Transfusjon er en medisinsk behandlingsform som består i å tilføre pasienten produkter av blod fra friske mennesker. Transfusjon er *substitusjonsbehandling*, som tar sikte på å kompensere for misforhold mellom produksjon og forbruk/tap av blod eller blodbestanddeler hos pasienten. Transfusjon helbreder altså ikke en sykdomsprosess, men kompenserer for følgene av den.

I Norge stammer alt blod til transfusjon fra frivillige, ubetalte givere som forblir anonyme overfor mottakeren. Motivasjonen for givning er altså i hovedsak altruistisk, og blodet er en gave fra et menneske til andre mennesker. All medisinsk behandling bør gi reell helsegevinst for pasienten. Transfusjon skal behandles med respekt for giverens ønske om å bidra til medmenneskers helse. Er gevinsten tvilsom eller ikke påvisbar, bør behandling vanligvis ikke gis. Disse forholdene understreker forpliktelsen behandleren har til å anvende transfusjon på sikrest mulig vitenskapelig grunnlag.

Tilgangen på giverblod vil alltid være begrenset. Ingen kan presses til å gi blod. Transfusjon kan dessuten aldri skje fullstendig risikofritt. Derfor skal helsevesenet være best mulig orientert om alternative behandlingsformer og anvende slike der effekt og risikonivå er sammenlignbar med transfusjon.

Ved planlagt kirurgi der man forventer blodtap, kan blodtapet forebygges. En omfattende medisinsk metodevurdering/Health Technology Assessment (HTA)-rapport fra Danmark for ISPOT-gruppen fra 2001 (1), gir en god oversikt over aktuelle metoder og legemidler.

Den foreliggende rapporten beskriver især kunnskapsgrunnlaget for transfusjon i klinisk praksis med utgangspunkt i behandling av akutt blødning.

2.1 Mandat

Den opprinnelige tittel for prosjektet var ”Blodoverføring kontra alternative behandlingsmetoder”. Etter drøftinger i utredningsgruppen foreslo man for Styringsgruppen å endre tittelen på prosjektet til ”Transfusjon kontra alternative behandlingsmetoder ved akutt blødning”. Med akutt blødning forstår man blødning som er så stor og så rask at transfusjon anses som aktuell behandling.

Bakgrunnen for å endre tittelen var at transfusjon brukes i store deler av dagens somatiske medisin på mange og svært ulike indikasjoner og at det anvendes en rekke ulike blodprodukter. Man ønsket videre å konsentrere seg om det som var den opprinnelige og relativt veldefinerte indikasjonen for blodoverføring, nemlig akutt, større blødning. Styringsgruppen sluttet seg til dette forslaget.

Mandatet lyder:

Ekspertgruppen skal foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen for transfusjon kontra alternative behandlingsmetoder ved akutt blodtap. Formålet med behandlingen er å forebygge og behandle

hypovolemi og/eller anemi. Behandlingsmetoder omfatter her blodprodukter og blodprodukterstatninger, samt relevante prosedyrer.

Mulige bivirkninger skal også vurderes.

Vurderinger av etiske og økonomiske aspekter ved tiltakene skal inkluderes.

Utredningsgruppen var i tillegg bedt av Kunnskapssenteret spesielt om å innhente informasjon om effekt av rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa.

Utredningsgruppen har konsentrert seg om å kartlegge det vitenskapelige grunnlaget for behandling ved akutt blodtap innenfor 24 timer fra blødningsstart. Funnene blir også diskutert i bredere sammenheng med henblikk på å besvare den opprinnelige henvendelsen fra Jehovas vitner, og for å bidra til å optimalisere transfusjonstjenesten i tråd med ønske fra Transfusjonstjenestens kvalitetsråd.

3. Innledning

3.1 Kort historisk oversikt

James Blundell regnes gjerne som den første som utførte transfusjon basert på grunnleggende patofysiologisk forståelse (1818-ca.1840). Han var obstetiker i London og ga transfusjon til kvinner med livstruende blødninger ved fødsel. Mangel på antikoagulasjon og forståelse av blodtyper gjorde imidlertid at transfusjon nesten ikke ble foretatt i det 19. århundre. Grunnleggende immunbiologiske og tekniske fremskritt gjorde det mulig å ta transfusjon i bruk fra begynnelsen av det 20. århundre. Bruken skjøt fart under den spanske borgerkrig og under 2.verdenskrig. Tekniske fremskritt da og under Koreakrigen la grunnen for vår tids oppdeling av blodet i ulike *blod-og plasmaprodukter*, som anvendes på ulike indikasjoner.

Blodbehovet hos blødende kvinner som føder og soldater har vært den opprinnelige drivkraften bak utvikling av transfusjon på fysiologiske indikasjoner. Det vitenskapelige grunnlaget for transfusjon reflekterer likevel en utvikling som omfatter de siste 400 år (2-4):

- Forståelsen av at blodet sirkulerer i et lukket system: William Harvey, ca. 1625
- Forståelsen av at blod som tapes ved blødning, kan erstattes ved tilførsel av blod: Richard Lower, ca. 1660
- Forståelsen av at det eksisterer en artsbarriere som gjør at blod ikke kan overføres mellom arter: James Blundell, ca.1820
- Livreddende effekt av transfusjon ved alvorlige blødninger hos fødende kvinner: James Blundell, ca.1820
- Blødningsstansende effekt av transfusjon: James Blundell, ca.1840
- Grunnleggende human blodtypeserologi: Karl Landsteiner, 1901-2
- Klinisk transfusjon ved kirurgiske inngrep: Ludvig Hektoen (Chicago) / Alexis Carrel (New York) 1905-10
- Transfusjon som behandling ved ikke-akutt anemi: Olav Hanssen, RH, Oslo 1912
- Antikoagulasjon med citrat: Louis Agote og Richard Lewisohn 1913-14
- Antisjokkeffekt av transfusjon av helblod: Allierte styrker 1918
- Blodbankprinsippet: Innført 1936-9 under den spanske borgerkrig
- Antisjokkeffekt av plasma: John Elliott 1938 (tilfeldig oppdagelse)
- Antisjokkeffekt av pasteurisert albumin fraksjonert fra plasma: Edwin Cohn 1942; ekstensiv utbygging av plasmafraksjonering i USA og UK
- Mer avansert blodtypekunnskap: R.R.A.Coombs o.a. 1945-85
- Fremstilling og transfusjon av trombocytter (blodplater): Ca.1950 som følge av frykt for atomkrig
- Plastposer til tapping av givere, velegnet til oppdeling av blodet i røde blodlegemer, trombocytter (senere) og plasma: Korea-krigen 1951-54
- Systematisk volumterapi ved blødningssjokk: Yom Kippur-krigen 1967
- Behandling av hemofilikere med proteinkonsentrater fra fraksjonert plasma: USA ca. 1970
- Vevstypeimmunologi: fra ca. 1965

- Immundefektbehandling: Fra ca. 1970
- Forskning omkring blodets og sirkulasjonsapparatets oksygentransporterende evne: Fra ca. 1970 (5)
- Trombocytimmunologi (fra ca. 1980)
- Infeksjonsforebyggende tiltak (særlig fokusert etter 1985) pga. risiko for HIV-smitte.

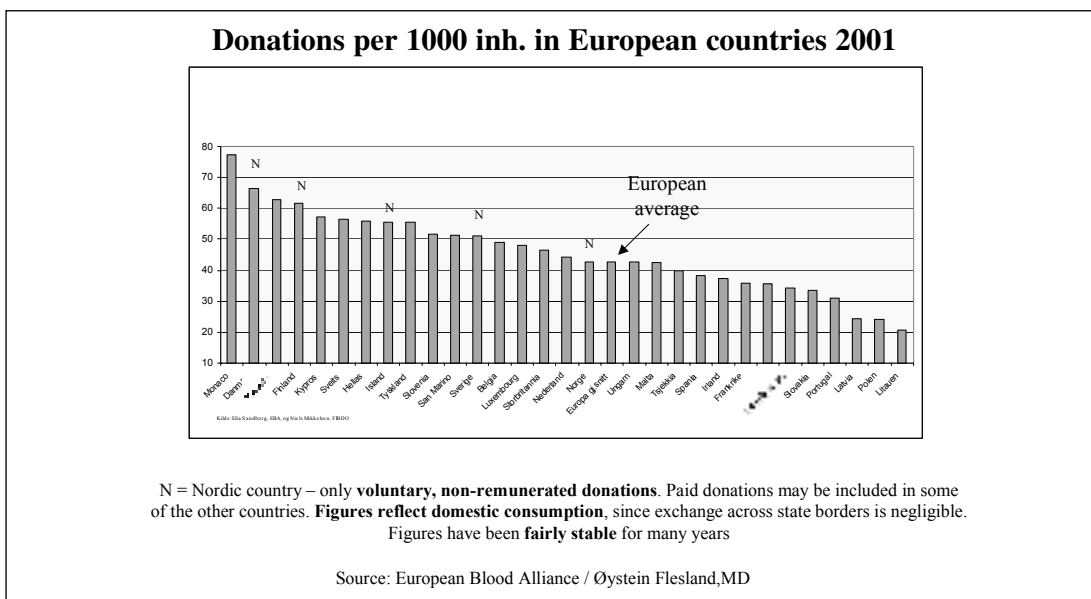
Transfusjon ble tatt i bruk som antatt livreddende eller livsforlengende behandling, især i relasjon til behov i krig. Lista foran viser at forskningen har vært konsentrert om tekniske løsninger, det immunbiologiske grunnlaget for å kunne gi transfusjon, og om utvikling av stadig mer avanserte blodprodukter, først og fremst fra plasma. Forbausende lite forskning synes å ha vært utført for å definere klinisk optimal bruk av blodprodukter (6). Intet blodprodukt har vært tatt i bruk på basis av kontrollerte kliniske undersøkelser, men i de senere år er transfusjonspraksis etterprøvd i enkelte slike studier. Disse omtales nedenfor.

Vår tids grunnleggende forståelse av patofysiologien ved akutt blødning ble først utviklet i 1970-årene. Det oppsto derfor et misforhold mellom utviklingen av de tekniske mulighetene for transfusjon og det medisinsk-biologiske grunnlaget for klinisk anvendelse av blodprodukter. Tiden synes mer enn moden for en gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for dagens transfusjonspraksis.

3.2 Transfusjonspraksis i Norge og andre land

3.2.1 Forbruksmønstre for blodprodukter

Det er ikke kjent hvor mye blod og blodprodukter som transfunderes årlig globalt. Derimot er det kjent at antall tappede enhet blod per 1000 innbyggere varierer betydelig mellom de enkelte europeiske landene (fig.1). Siden det er liten utveksling av cellulære blodprodukter over landegrensene og få blodprodukter utdateres, reflekterer tappetallene i stor grad forbruket. Ulikhetene har bestått med bare små endringer over mange år.



Figur 3.2.1 Forbruk av blod per 1000 innbyggere i europeiske land i 2001.

Forbruket er lavere i Norge enn i de andre nordiske landene. Tas Europarådets østlige medlemsstater med der forbruket er lavt, ligger Norge på europeisk gjennomsnittsforkbruk (fig.3.2.1). Av vesteuropeiske land oppgir Frankrike og Italia lavere relativt forbruk enn Norge. Forbruket i USA er noe høyere enn i Norge (7) (ca. 50 mot 41 enheter erytrocyttkonsentrat / 1000 innbyggere / år), mens forbruket i Canada angis å være lavere (28 enheter /1000 innb /år) (8).

De vedvarende forskjellene i forbruk mellom land med velutviklet helsevesen og noenlunde likt sykdomspanorama tyder på at andre forhold enn evidensbasert kunnskap har betydelig innflytelse på hvordan blodprodukter brukes. Det er også kjent at forbruket av blodprodukter varierer mye mellom sykehus, både i Norge (9) og i Europa (10). En spørreundersøkelse blant norske anestesiologer har vist varierende praksis når det gjelder vurdering av transfusjonsbehov, og det ser ut til at yngre kolleger gjennomgående aksepterer lavere hemoglobinverdier enn eldre før transfusjon ordineres (11).

Det er ingen alminnelig enighet om hvilke forhold som har ledet til de vedvarende forskjellene i forbruk landene i mellom. Utredningsgruppen vil peke på at det som især drev opp tappetallene i 1970- og 1980-årene var behovet for plasma til fremstilling av faktor VIII til behandling av hemofili A (4). Praksis i hemofilibehandling varierte mye fra land til land, og forbruket av FVIII ble gjerne høyere i land som hadde egne plasmafraksjoneringsanlegg enn i land som ikke hadde slike. Det store behovet for plasma fremstilt fra fullblod gjorde at tilbudet av erytrocytter til transfusjon ble rikelig. Både Danmark, Finland og Sverige fikk slike anlegg, i motsetning til Norge. Fullgod statistikk er ikke tilgjengelig, men forskjellene i forbruksmønster etablerte seg tydelig i denne perioden, og de har fortsatt etter at behovet for human faktor VIII avtok i løpet av 1990-årene.

Forbruket på nasjonalt nivå er godt beskrevet, mens forbruket i gitte kliniske situasjoner er mindre kjent. Fra Finland er det publisert at konsentrasjonen av hemoglobin før transfusjon ved utvalgte, elektive ortopediske og urologiske inngrep i 1990-årene, var ca. 10 g/dl (12). Ved Ullevål Universitetssykehus er det vist at gjennomsnittlig transfusjonsterskel for multitraume-pasienter i 2002 var 7,6g /dl (13). Det er ikke klart hvor representative disse tallene er for klinisk praksis i de to landene, men som enkeltobservasjoner er de i tråd med at man har høyere forbruk av erytrocytter i Finland enn i Norge i forhold til folkemengden. Fra USA er det publisert tall som viser store variasjoner i transfusjonspraksis ved alminnelige kirurgiske prosedyrer (14;15), uten at dette nødvendigvis ga signifikant utslag på konsentrasjonen av erytrocytter (målt ved *hematokrit*) ved utskrivelse fra sykehuset (15).

Også i Norge varierer forbruksmønsteret for blodprodukter fra sykehus til sykehus. For eksempel bruker Rikshospitalet langt mer albumin og Octaplas i forhold til erytrocyttforbruket enn Ullevål Universitetssykehus (16). Det er ikke foretatt noen analyse av årsaken til disse ulikhetene, og det er derfor ikke klart om ulike pasientmaterialer eller ulike retningslinjer og terskelverdier for transfusjon ligger til grunn.

3.2.2 Transfusjonspraksis: Hvem får transfusjon?

Tall fra Storbritannia viser at ca. 20% av transfusjonene gis til personer under 40 år, mens ca. 50% blir gitt til personer over 65 år. Transfusjon gis til omtrent like mange

kvinner som menn, men kvinner i yngre aldersklasser transfunderes litt oftere enn menn (17). Andre tall fra samme land viser at snaut 50 % går til kirurgiske og gynekologiske pasienter og ca. 50% til medisinske pasienter, men for sammenligning med andre land må en ta forbehold om at definisjonen av kirurgiske og medisinske pasienter kan variere. Median alder for transfusjonsmottakerne var 63 år (18).

Delvis publiserte tall fra Ullevål Universitetssykehus 1. halvår 2002 viser at 62% av blodproduktene ble gitt til personer over 45 år. Ca. 65% av erytrocyttene ble gitt til kirurgiske og gynekologiske pasienter og vel 20% til medisinske. 12% av erytrocyttene ble gitt til multitraumepasienter, hvorav 75% var menn med gjennomsnittsalder 30 år. Transfusjon ble gitt noe hyppigere i nyfødtp perioden enn til eldre barn. I gjennomsnitt mottok hver transfusjonsmottaker ved UUS 5 enheter erytrocytter. Hvis dette tallet er representativt på landsbasis, betyr det at ca. 40 000 personer mottar erytrocytt-transfusjon hvert år i Norge. Det er rimelig å anta at hovedindikasjonene for transfusjon er annerledes hos personer over enn under 45 år og at mange av de overlevende yngre mottakere vil bli transfundert på nytt for andre diagnoser. Ut fra dette er det rimelig å anta at inntil 50% av befolkningen vil motta transfusjon i løpet av livet dersom nåværende transfusjonspraksis opprettholdes. Mindre enn halvparten av disse vil få transfusjon for akutt, uventet blødning .

Transfusjon blir ofte gitt til meget syke pasienter. For eksempel døde 18% av de transfunderte multitraumepasientene i et UUS' materiale, mot 5,1% av de ikke-transfunderte (19).

3.3 Fysiologi og patofysiologi ved akutt blødning

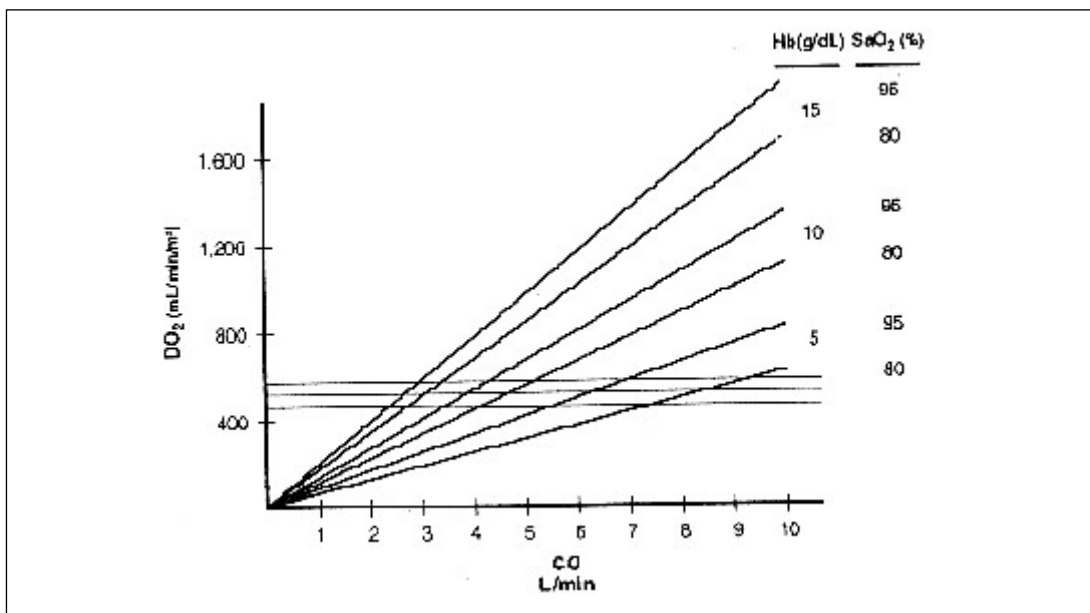
3.3.1 Oksygentransport og forbruk

En betydelig blødning kan føre både til sykелighet og død. Tapes mye blod raskt, vil det sirkulerende blodvolumet bli sterkt redusert (hypovolemi). I første fase vil da blodforsyningen til mindre viktige organer bli sterkt redusert, mens hjertet øker slagfrekvensen for å sikre forsyningen til vitale organer. Pasienten blir blek, har høy pulsfrekvens og lavt blodtrykk. Fortsetter blodtapet uten tilstrekkelig blod- og/eller volumerstatning, vil hjertet etter hvert bremse frekvensen for i det lengste å forbli fylt ved hvert slag. Til slutt vil hjertet stoppe. Opprettholdes blodvolumet helt eller delvis, vil antallet sirkulerende røde blodlegemer være nedsatt (anemi). Dette vil føre til nedsatt oksygentilførsel til vevene. Hvert individ har sannsynligvis en minste hemoglobinverdi for tilstrekkelig vevsoksygenering spesifikk for dette individets generelle allmenntilstand (hjerte, lunger, sirkulasjon, alder, ernæring, infeksjon m.m.).

Organismen er avhengig av oksygentilførsel til alle celler og vev. Dermed er vedlikehold eller gjenoppretning av normal vevsleveranse av oksygen (DO_2) av grunnleggende betydning, og en eventuell påvisning av unormal eller utilstrekkelig DO_2 en grunn til å overveie transfusjonsbehandling (fig. 3.3.1).

Det er tre grunnleggende komponenter for å sikre tilstrekkelig oksygen til alle deler av organismen: lungefunksjonen, hjertefunksjonen og blodets transport av oksygen.

1. Faktorer som kan påvirke transporten av oksygen over de små lungeblærene (alveolene) kan påvirke DO_2 (kronisk obstruktiv lungesykdom, KOLS, lungebetennelse, sammenfall av lunge m.m.). Med nedsatt lungefunksjon og derav følgende dårligere tilførsel av oksygen til de røde blodlegemene vil man kunne påvise en nedsatt oksygenkonsentrasjon i pulsåreblodet (SAO_2). Den enkleste måten å øke SAO_2 på er å øke mengden av oksygen i den luften som pasienten puster inn.
2. Hjertets minuttvolum er en funksjon av tilførsel av blod, hjertets sammentrekningskraft og intensitet og motstanden mot utpumpingen av blod. Disse forhold kan manipuleres farmakologisk for å øke minuttvolumet og derigjennom øke leveransen av oksygen. Det enkelte individ har imidlertid spesifikke og viktige begrensninger på hvor langt det er hensiktsmessig å presse hjertet gjennom slik påvirkning.
3. Å opprettholde det sirkulerende blodvolumet er i de fleste blødningssituasjoner vel begrunnet selv om det fører til at resterende hemoglobin da blir tynnet ut (normovolemisk anemi). Unge, friske mennesker tåler en stor blødning ned mot en hemoglobinkonsentrasjon på 5 gr/dl under forutsetning av at tappt volum erstattes (20-23).



Figur 3.3.1. Figuren viser forandringer i DO_2 med forandringer i hemoglobin (Hgb) konsentrasjon og oksygenmetning (SAO_2). Nedsatt SAO_2 fører til økt behov for minuttvolum (cardiac output, CO) for å opprettholde normal oksygenleveranse. Korreksjon av SAO_2 vil redusere minuttvolum tilsvarende.

3.3.2 Fysiologiske forandringer ved anemi

Ved kritisk lav oksygenleveranse (DO_2) kan en måle opphopning av melkesyre (laktat) og mer og mer av tilgjengelig oksygen trekkes ut av blodet (økende oksygenekstraksjons ratio). Det er grunn til å mistenke utilstrekkelig blodsirkulasjon og oksygenmangel i deler av organismen ved lavere oksygenmetning enn 55 % i det sentrale venesystemet. Overvåking av disse variablene krever vanligvis innleggelse av et Swan Ganz termodilusjonskateter som også kan måle hjertets minuttvolum og derved bidra til å sortere de enkelte faktorer mot hverandre.

Tabellarisk oversikt over fysiologiske forandringer ved anemi

Fra tabell 12.1 i kapittel 12 "Anemia and red blood cell transfusion. Physiologic adaptations to blood loss and anemia" ((24)).

Hjertets minuttvolum (CO)

1. Hjertets minuttvolum øker med økende normovolemisk anemi.
2. Økende minuttvolum ved normovolemisk anemi er et resultat av øket slagvolum.
3. Bidraget fra økt hjertefrekvens til det økte minuttvolum ved normovolemisk anemi er individuelt variabelt (for eksempel på grunn av betaadrenerg reseptorblokkade).

Andre sirkulatoriske endringer

1. Blodseigheten (viskositeten) reduseres.
2. Normovolemisk anemi fører til økt sympatisk aktivitet.
3. Økt kraft og intensitet i hjertets sammentrekninger (myokardkontraktilitet)
4. Nedsatt motstand i pulsåresystemet (systemvaskulær motstand)
5. Redistribuering av minuttvolumet mot hjertet og hjerne og bort fra mage-tarmområdet.
6. Maksimal oksygenleveranse ses ved hemoglobinverdier på fra 10-11 g/dl.
7. Global oksygenforsyning avtar ved hemoglobinverdier under 10g/dl.

Blodføring i hjernen og hjertets kransårer

1. Hjernens blodføring øker under anemi.
 2. Blodføringen i hjernen og i hjertets kransårer øker under anemi.
 3. Moderat anemi forverrer ikke oksygenmangel i hjernen hos pasienter med karsykdom i pulsårene til eller i hjernen.
 4. Forkalkning i hjertets kransårer kan føre til sviktende oksygenleveranse og sviktende pumpefunksjon (hjertesvikt) selv ved moderat anemi (< 10 g/dl).
-

Pasienter med nedsatt koronar reserve ved koronarsykdom og/eller høy alder har nedsatt toleranse for anemi. Kombinasjonen av anemi og koronarsykdom reduserer maksimum koronarflow betydelig.

Konklusjon

Et fysiologisk definert endepunkt for utilstrekkelig oksygentilførsel i vevene synes å være økt grad av uttrekk av oksygen fra tilgjengelig blod (oksygenekstraksjonsratio over 0,30), - en økning i melkesyrenivå (laktatnivå) og en samlet oksygentilførsel for hele individet på mindre enn 10-12 ml/kg/min (DO_2). Både økning av oksygenkonsentrasjonen i luften til lungene, stimulering av hjertet, økning av det sirkulerende blodvolum (tilførsel av væske/blod, endring av distribusjon med for eksempel hodet lavt, kompresjon/avstenging av større vevsavsnitt som ved sjokkbukse) kan i det enkelte tilfellet være aktuelle tiltak for å bedre vevsoksygenering. I enkelte spesielle situasjoner kan det være mulig å manipulere oksygenforbruket også ved å senke organ- eller kroppstemperatur.

3.4 Akutt blødning som klinisk problem

Ved akutte blødninger vil manglende erstatning av blodvolumet medføre nedsatt sirkulasjon (hjerterminuttvolum). Kroppen kompenserer ved å sentralisere sirkulasjonen til de to viktigste organene; hjertet og hjernen. I første omgang vil sirkulasjonen til hud og muskulatur bli nedsatt, deretter sirkulasjon til indre organer som nyre og lever. Raskt tap av mer enn 40% av det totale blodvolumet vil kunne gi umiddelbar hjertestans.

Langvarig nedsatt sirkulasjon vil kunne medføre organskade og senere død. Av denne grunn står erstatning av det tapte blodvolumet ved hjelp av intravenøse væsker sentralt i behandlingen (25). Selv om prinsippet er alment akseptert er det en betydelig medisinsk diskusjon rundt valg av erstatningsvæske, endepunkter for optimal volumerstatning og hvor aggressiv væskebehandlingen bør være før man har fått stoppet blødningen. Ved stor blødning som man antar at man ikke raskt får kontroll over, bør transfusjon overveies tidlig. Antar man derimot at man raskt vil få kontroll, kan man avvente transfusjon.

Som eksempel på informasjon om forekomst av akutte blødninger, kan Traumesenteret ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) vise til at det blir gitt massiv transfusjon (=mer enn 10 enheter erythrocytter på 24 timer) til 30-40 pasienter per år (19). Traumesenteret er landets største og fungerer delvis som nasjonalt senter, men det er ikke kjent hvor stort antall tilsvarende pasienter som behandles ved andre sykehus. Ca. 5% av blodforbruket ved UUS går til massive transfusjoner ved behandling av akutt blødning ved traumer. Hvor stor del av forbruket som går til å behandle akutt blødning i andre sammenhenger, er ikke kjent. Man må også regne med at en del blod benyttes til å øke hemoglobinkonsentrasjonen etter operasjon i den hensikt å mobilisere pasienten tidligere. Det finnes ikke data som sier noe om hvorvidt slik bruk av transfusjon har den tilsiktede effekt.

Det har vært hevdet at akutt blødning ved fødsel står for ca. 25% av alle mor-dødsfall ved fødsel globalt (26). Massiv blødning (>2000ml) forekom hos ca. 0.25% av alle fødende i London (27) og krevde i gjennomsnitt transfusjon av 6.4 enheter erythrocytter. Alvorlig blødning (>1500ml) synes å forekomme ved snaut 1% av fødsler i Norge (28;29).

3.5 Hemoterapi – klinisk bruk av blodprodukter – noen generelle forhold

Ved akutt blødning anvendes blodprodukter til 3 formål:

- 1. Volumerstatning:** Hensikten er å normalisere og opprettholde volumet av den væsken som befinner seg i sirkulasjonssystemet. Et væskevolum inne i blodåresystemet (intravasalt volum) over et visst minimumsnivå er nødvendig for at blodtrykket skal opprettholdes slik at det blir tilstrekkelig blodgjennomstrømming i kritiske organer. Adekvat volumerstatning er derfor grunnleggende ved behandling av akutt blødning.
- 2. Oksygenering:** Hovedoppgaven til erythrocyttene er å frakte oksygen fra lungene til vevene. Blødning fører til at antall erythrocytter reduseres, slik at transportkapasiteten for oksygen kan bli for liten selv om blodvolumet er tilstrekkelig.
- 3. Sikring av hemostase:** Blod inneholder blodplater (trombocytter) og en serie proteiner som kan reagere med hverandre i sekvens slik at det dannes en plateplugg

som tetter igjen hull i åreveggen og stanser blødning. Ved større blødninger eller som følge av ulike sykdommer kan én eller flere av disse faktorene komme ned under kritisk nivå slik at det tross ellers adekvat behandling ikke er mulig å få stanset pågående blødning.

3.6 Blodkomponenter

Ved blodbankene er følgende produkter tilgjengelige for transfusjon ved akutt blødning:

- **Volumterapi:**
Albumin 4% løsning i 100ml og 250 ml flasker, albumin 20% løsning i 100ml flasker.
- **Oksygentransport:**
SAGMAN erytrocyttkonsentrat: Inneholder 40-60 g hemoglobin i erytrocytter. Kan etter gjeldende regler oppbevares i blodbanken i inntil 35 dager ved 4°C. Vil hos en pasient på 70 kg med normalt blodvolum gi en stigning av hgb-konsentrasjon = 0,7-1g/dl. Preparatet er leukocyttiltrert og inneholder $<1 \times 10^6$ leukocytter.
- **Sikring av hemostase:**
Trombocyttkonsentrat fra 4 givere (fra buffy coat) eller 1 giver (trombafere): Inneholder $250-300 \times 10^9$ trombocytter. Kan etter gjeldende regler oppbevares i blodbanken i inntil 6,5 døgn ved 22°C. En enhet trombocyttkonsentrat vil hos en pasient på 70 kg med normalt blodvolum gi en stigning i antall sirkulerende trombocytter på $25-40 \times 10^9/l$. Preparatet er leukocyttiltrert og inneholder $<1 \times 10^6$ leukocytter.

Plasmaprodukter:

Helplasma/Octaplas®: Preparatet er virusinaktivert, standardisert helplasma fremstilt fra pools av plasma fra ca. 3000 givere. Det foreligger i blodtype A og AB i poser à 200 ml. Innholdet tilsvarer plasmainnholdet i ca. 450 ml helblod. Blodbanken leverer konsentrater av koagulasjonsfaktorer.

3.7 Alternative preparater og metoder ved akutt blødning

1. **Alternative preparater til volumerstatning** omfatter **kunstige kolloider** (dekstraner, gelatiner og stivelsespreparater), samt **krystalloidløsninger** (saltløsninger, oftest bufret og som kombinasjon av flere salter). De alternative preparatene er i utstrakt klinisk bruk.
2. **Alternative preparater til oksygenering** omfatter **hemoglobinløsninger** og **løsninger av perfluorokarboner**. Hemoglobinløsninger har langt kortere halveringstid enn erytrocytter (0,5-1 døgn vs. 50-60 døgn), og flere preparater har vist seg å føre til at arterier trekker seg sammen slik at det oppstår uønsket blodtrykkstigning. Foreløpig har ingen hemoglobinløsninger funnet etablert klinisk anvendelse. Perfluorokarboner har lineært forhold mellom oksygen partialtrykk og oksygeninnhold og har vist seg lite brukbare i praksis. Verken hemoglobinløsninger eller perfluorokarboner er tatt i bruk i Norge. (for oversikt se (24;30;31).

3. **Alternative preparater til sikring av hemostase:** Fibrinolysehemmere kan anvendes for å hemme nedbrytingen av fibrin og dermed stabilisere det blødningsstansende koagelet og tilhørende trombocyttyplugg. Av **rekombinante** (genteknologisk fremstilte) **koagulasjonsfaktorer** er faktor VIIa (aktivert faktor VII) av særlig interesse ved akutt blødning. I noen sammenhenger kan også lokal applikasjon av koagulasjonsfaktorer være en terapeutisk mulighet. Hypofysehormonet oxytocin brukes til å begrense akutt blødning ved fødsel. Desmopressin (en syntetisk analog av hypofysehormonet vasopressin) virker på hemostasen ved å øke konsentrasjonen av FVIII og von Willebrands faktor.
4. En alternativ metode til oksygenering er **autotransfusjon** i form av oppsamling av eget blod fra blødende område og retransfusjon. Slik autotransfusjon kan skje med flere teknikker, også ved akutt blødning.
5. For å samle blodet rundt vitale organer har såkalt **sjokkbukse** vært anvendt. Denne virker ved å redusere blodtilførselen til underekstremitetene.

3.8 Bivirkninger ved transfusjon med relevans ved akutt blødning

3.8.1 Immunologiske bivirkninger

- **Blodtypeuforlikelighet og hemolytiske transfusjonsreaksjoner:** Hvis mottaker har antistoff mot blodtypeantigener på giverens erytrocytter, kan disse bli hemolysert. Den hemolytiske reaksjonen er særlig sterk ved reaksjon mellom antistoff av IgM klasse ved reaksjon med antistoffer i blodtypesystemet ABO. Slike reaksjoner kan være livstruende. Det nystartete systemet for overvåking av bivirkninger ved transfusjon i Norge har registrert ett slikt tilfelle i 2004 (32). Frekvensen av hemolytiske transfusjonsreaksjoner i andre blodtypesystemer har vært angitt som 1:3000 – 1:6000 transfusjoner (33;34).
- **Febrile transfusjonsreaksjoner:** Ved oppbevaring i blodbanken blir blodceller ødelagt. Derved frigjøres betennelsesmediatorer og vasoaktive substanser, som kan gi febrile reaksjoner hos mottaker. Slike reaksjoner angis å ha blitt langt sjeldnere etter innføring av leukocytffiltrering av alle cellulære blodprodukter, men tall er ikke publisert. Uten leukocytffiltrering angis fra USA ”Minor allergic reactions” = 1:100 transfusjoner (33).
- **Immunsuppresjon:** En rekke undersøkelser, herunder randomiserte kliniske trials, tilsier at transfusjon av celleholdige blodprodukter fører til redusert immunforsvar og økt forekomst av postoperative bakterielle infeksjoner. Det har også vært hevdet at transfusjon gir økt fare for recidiv av visse former for cancer, for eksempel ca.coli. Effekten minimaliseres sannsynligvis ved konsekvent bruk av leukocytffiltrerte blodkomponenter, slik man gjør i Norge (for oversikt se (33) og (31)).
- **Transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI):** Dette er en tilstand med akutt respirasjonsbesvær som følge av lungeødem. Tilstanden inntreffer få timer etter transfusjon og kan være livstruende. Frekvensen er usikker, men angis av noen til 1:5000 transfusjoner (33). Tilstanden kan utløses av HLA-antistoffer i plasma fra blodgiveren rettet mot antigener hos mottakeren. I Norge anvendes pool-preparatet Octaplas®, HLA-antistoffer fra givere med slike er fortynnet i annet plasma i så stor

grad at TRALI ikke utløses. Sannsynligvis kan TRALI også utløses av lipidnedbryttingsprodukter fra cellerester i blodproduktet. TRALI er ikke beskrevet i Norge etter at Octaplas® ble tatt i bruk i 1992, men tilstanden er lett å overse hos intensivpasienter som kan ha respirasjonsproblemer av ulike og sammensatte årsaker.

3.8.2 Sirkulatoriske bivirkninger

- **Sirkulatorisk overbelastning:** De fleste blodkomponenter har volumeffekt og belaster derfor sirkulasjonssystemet. Transfusjon bør doseres mest mulig nøyaktig, slik at ikke sirkulasjonssvikt oppstår. Dette er særlig viktig hos eldre, sirkulatorisk svekkete individer.
- **Acidose:** Lagrete erytrocyttpreparater har redusert pH. Dette forstyrrer organismens syre-base-status og dermed bl.a. svekke evnen til hemostase. Det kan antas at dette er særlig viktig ved massive transfusjoner.
- **Utilstrekkelig oksygenering:** Ved lagring reduseres erytrocyttenes innhold av 2,3-difosfoglycerat (2,3-DPG). Dette fører til at oksygenet blir hardere bundet til hemoglobin. Det er ikke avklart om dette fører til at transfunderte erytrocytter har redusert evne til å avgi oksygen i vevene. Skulle så være tilfelle, kan transfusjon av erytrocytter ha paradoksal effekt på organismens evne til å transportere oksygen til vevene. Relevant forskning er i gang (35).
- **Bilirubinemi:** Siden opptil 25% av de transfunderte cellene fjernes i løpet av første døgn etter transfusjonen, skal store mengder hemoglobin brytes ned. Ved massive transfusjoner kan derfor pasienten bli icterisk uten at det foreligger immunmediert, hemolytisk transfusjonsreaksjon (36).

3.8.3 Overføring av infeksjøs agens

- **Virusinfeksjoner:** Følgende sykdomsgivende vira kan overføres ved transfusjon:
 - Retrovira (Human Immunodeficiency Virus (HIV) 1 og 2, Human T-cell Leukemia Virus (HTLV) 1 og 2)
 - Hepatittvira: Hepatitt A, B og C
 - Cytomegalovirus

For å forebygge overføring av virus blir alle blodgivere testet for HIV og hepatitt B og C ved hver givning. Ved første gangs registrering blir giverne også testet for HTLV. Ingen blodprodukter blir gitt før testene er funnet negative. Da Cytomegalovirus bare overføres med celler, forebygges denne overføringen ved hjelp av blodbankenes leukocytfiltrering (se nedenfor). Smittepresset for hepatitt A er meget lavt i Norge, og denne sykdommen gir ikke bærertilstand.

Alle plasmaprodukter blir dessuten behandlet med termiske og/eller kjemiske metoder for å inaktivere virus som ikke er påvist ved testing.

Siden testing av blodgivere for HIV ble innført i Norge i 1985, er det registrert 1 overføring av HIV ved transfusjon (i 1995). Etter 1990 er det registrert 1 overføring av hepatitt B (i 1993) og 1 av hepatitt C (i 1995) (37). Det er ikke registrert overføring av

hepatitt A. Siden 1990 antas det å være transfundert ca. 2,5 millioner enheter erytrocyttkonsentrat i Norge (9;38), trolig til noe over 500 000 mottakere. Det er ikke påvist overføring av virus med plasmaprodukt i Norge etter 1985.

- **Bakterielle infeksjoner:** Bakterier kan komme inn i blodposen fra giverens hud eller blod og forårsake til dels alvorlig, akutt sykdom hos mottakeren. Bakterier fra hud vil sjelden vokse ved 4°C, mens tarmbakterien *Yersinia enterocolitica* vil kunne vokse ved denne temperaturen og infisere mottakeren. I Norge er det beskrevet 1 overføring av *Y. Enterocolitica* siden 1990 (39). Siden trombocyttkonsentrater oppbevares ved 22°C, kan også vanlige hudbakterier mv. vokse i slike produkter. Det er antatt at faren for sepsis ved trombocyttransfusjon er i størrelsesorden 1:12000 transfusjoner når ikke særlige overvåkingstiltak gjennomføres (40). I Norge er det rapportert ett tilfelle av overføring av *B. cereus* til immunkompromittert pasient med dødelig utgang. For å forhindre slik overføring er det etablert bakteriologisk overvåking av trombocyttkonsentrater ved 19 av 24 norske blodbanker som produserer slike for transfusjon (41).

- **Spirocheter: Syfilis** kan overføres med ferskt fullblod. Alle nye givere blir testet for syfilis, men da smittepresset i Norge er meget lavt, testes ikke givne ved senere givninger. Syfilis-spirocheten dør i løpet av få timer ved oppbevaring ved 4°C. Syfilis vil derfor ikke overføres med erytrocyttkonsentrat eller plasmaprodukter. Overføring med trombocyttkonsentrat er ikke beskrevet.

- **Prioner:** Det er sannsynlig, men ikke endelig vist, at prioner som utløser variant Creutzfeldt-Jacobs sykdom kan overføres med celleholdige blodprodukter. Det antas, men er heller ikke vist, at risikoen reduseres betydelig ved å filtrere vekk leukocytene i disse produktene. Det finnes ikke observasjoner som tilsier at prioner kan overføres med plasmaprodukter, men det skal understrekes at metodene som inaktiverer vira i slike produkter, ikke inaktiverer prioner.

3.8.4. Ukjente bivirkninger

I kjølvannet av AIDS-krisen i 1980-årene har stadig nye bivirkninger og komplikasjoner ved transfusjon blitt beskrevet. Priontrusselen er ett av de nyeste eksemplene. Det synes klokt å anta at vi ennå ikke har full oversikt over de farer som truer ved transfusjon.

4. Metode

4.1 Litteratursøk

Utredningsgruppens arbeid ble basert på systematiske litteratursøk. Prosjektleder sørget for å få utført litteratursøket i henhold til mandatet og prosjektplanen.

Søkestrategi

Det ble søkt etter relevant litteratur i følgende bibliografiske databaser:

- Medline (1966-2004)
- Embase (1974-2004)
- HTA-database (1992-2004)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- Cochrane Library:

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)

Det ble utarbeidet et søk som favnet all relevant litteratur i henhold til mandatet. For detaljert søkestrategi se vedlegg. Siste oppdaterte søk ble foretatt per 13.01.2005.

Tilleggssøk:

1. Det ble foretatt tilleggssøk om "post-transfusion survival". Der ble 19 artikler identifisert, én ble vurdert og ekskludert.
2. Tilleggssøk ble utført for "hemoglobin solutions" og 62 artikler ble identifisert, men ingen ble inkludert.
3. Da det ikke ble identifisert aktuelle artikler om blodplater, ble det gjennomført et ekstra søk i Medline med søkeord: Platelets AND hemostasis AND temperature AND haemorrhage. Søket ga 25 referanser og ingen av dem var aktuelle.

Tre aktuelle retningslinjer for behandling ved akutte blødninger ble identifisert (42-44).

Det ble innhentet informasjon fra produsenten NovoNordisk A/S av rekombinant faktor VIIa for å få rede på status av pågående studier, publikasjoner sendt til tidsskrift, publiserte abstrakter og status for godkjenning av rekombinant faktor VIIa ved forskjellige tilstander (f.eks. traumer, fødsler m.m.). Utredningsgruppen har innhentet informasjon om pågående studier fra Northfield Laboratories Inc., USA, og fått forbruksdata for kolloider for volumerstatning fra IMS Health Norway.

Jehovas Vitner har, på vår anmodning, oversendt kopi av den referanseliste over litteratur som Jehovas Vitner benytter.

4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Studiene skal omhandle alle fire inklusjonskriteriene: pasientgruppe, intervensjon, endepunkt og studiedesign

1. Pasientgruppe: Omfatter alle pasienter som vanligvis vurderes for transfusjon ved akutt blodtap
2. Intervensjon: Dokumentasjonen skal omfatte blodprodukter og blodprodukterstatninger, samt prosedyrer som forebygger og behandler hypovolemisk sjokk under akutte blødningstilstander og /eller anemi.
Klinisk bruk av blodprodukter omfatter:
 - Volumterapi
 - Oksygentransport
 - Hemostase
3. Primært endepunkt: overlevelse og liggetid.
Sekundært endepunkt: komplikasjoner og funksjonssvikt så som infeksjoner, sirkulasjonssvikt og transfusjonsreaksjoner.
Økonomiske og etiske vurderinger som for eksempel manglende beredskap.
4. Studiedesign
 - Systematiske oversikter: meta-analyser og metodevurderinger
 - Randomiserte kontrollerte studier (RCTs)
 - Kontrollerte studier med quasi-randomisering (pseudo-RCTs)
 - Prospektive kohorte-studier
 - Kasus-kontroll-studier
 - Ikke-kontrollerte studier og kohort-studier med historiske kontroller
 - Retningslinjer

Ytterligere inklusjonskriterier:

Språk: Artikler som har engelskspråklige abstrakt samt norsk litteratur. Franske og tyske artikler er av interesse.

Tidsperiode: 1980-2004

Det er aktuelt å gi en oversikt over relevante pågående studier. Dyrestudier er av interesse.

Eksklusjonskriterier for litteratur var ikke-systematiske oversikter, lederartikler, kasuistikker, brev, ekspertkommentarer eller konsensus-rapporter. Denne litteraturen kunne imidlertid bli brukt som bakgrunns litteratur og for søk etter relevante primærstudier.

4.3 Vurdering av litteratur

Identifiseringen av litteraturen ble gjennomført som beskrevet i "Medisinsk metodevurdering. En innføring".

Ved Trinn 1 ble alle innhentede abstrakter fra litteratursøket fordelt og vurdert av lesepar. Hver enkelt leser gjorde en selvstendig vurdering av de utleverte abstraktene for relevans. I alt 2438 abstrakter ble vurdert.

De artikler som ble funnet relevante av minst én leser, ble bestilt i fulltekst. Hver artikkel ble igjen vurdert av leseparet. Artikler som ikke oppfylte kravene til studiedesign, populasjon, intervensjon og utfallsmål ble ekskludert. På Trinn 2 ble 618 artikler gjennomgått.

Ved Trinn 3 ble artiklene gjennomgått nøye for å se om de skulle inkluderes til bruk i dokumentasjonsgrunnlaget for rapporten. De artikler som ble funnet å ha mangler eller svakheter med tanke på intern validitet spesielt, ble ekskludert. Intern validitet ble vurdert i henhold til sjekklister for hver type studiedesign med formål om spesielt å se i hvilken grad resultatene var påvirket skjevt. De ekskluderte artikler på dette trinnet er listet opp med begrunnelse; se vedlegg. Overføringsverdien (ekstern validitet) til norske forhold ble vurdert på dette stadium.

Hver artikkel ble rangert (tabell 4.1) og gitt en evidensstyrke (tabell 4.2) (45). Det ble vurdert 214 artikler på Trinn 3 hvorav 81 artikler ble inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget og 133 artikler ble beholdt som bakgrunns litteratur eller ekskludert. De 81 artiklene fordelte seg med 18 artikler om volumerstatning, 31 om oksygentransport og 32 om hemostase. I tillegg ble resultatene presentert i forhold til kliniske problemstillinger. Flere studier omhandler behandling ved elektive operasjoner, og utredningsgruppen er av den oppfatning at disse studiene har overføringsverdi til akutt uventet stort blodtap. Det ble gitt en evidensstyrke (tabell 4.3) for dokumentasjonsgrunnlaget for hvert område som rapporten tok opp; volumerstatning, oksygentransport og hemostase.

Etter avslutning av litteratursøket er det publisert to forventede artikler om rFVIIa som er inkludert i evidensgrunnlaget. Informasjon om rFVIIa var spesielt etterspurt i mandatet.

Tabell 4.1. Rangeringen er basert på total vurdering av kvalitet

Rang	Kriterier
++	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt hvis studien eller oversikten høyst sannsynlig ikke vil endre seg
+	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt sannsynligvis ikke vil endre seg
-	Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt antas å ville endre seg

Tabell 4.2. Studietyper og studiekvalitet

Nivå	Studietyper og studiekvalitet
1++	Meget god meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT som har meget liten risiko for bias
1+	Vel gjennomført meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med liten risiko for bias
1-	Meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med stor risiko for bias
2++	Meget god systematisk oversikt av kasus-kontroll- eller kohortestudier med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2+	Vel gjennomført kasus-kontroll- eller kohortestudier med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2-	Kasus-kontroll- eller kohortestudier med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal
3	Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenligning til stede); registerstudier, pasientserier
4	Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker

Tabell. 4.3. Evidensstyrke for rapporten

Styrke	Studiedesign og evidensnivå
A	Minst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RCT på nivå 1++ og med høy ekstern validitet eller En systematisk oversikt av RCT eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene er direkte overførbare og viser konsistente resultater
B	Studier på nivå 2++ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 1++ eller 1+
C	Studier på nivå 2+ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 2++
D	Studier på nivå 3 eller 4 eller Ekstrapolerte resultatert fra studier på nivå 2+

5. Resultat av litteratursøk

Hvert kapittel har en tabellarisk oversikt som viser hva slags type preparater som er studert. Studienes evidensnivå er oppgitt i tabellene. Presentasjonen er inndelt etter:

1. Volumerstatning
2. Oksygentransport
3. Hemostase

5.1.1 Volumerstatning

Oversikt over studier som utgjør evidensgrunnet innen volumerstatning:

Gruppering	Volum	Referanse	Evidensnivå
Teknikk	Tidspunkt for behandlingsstart og behandlingsstrategi	Dretzke (46)	1++
		Kwan (47)	1++
		Bickell (48)	1++
		Dutton (49)	1++
		Chesnut (50)	2++
		Kaul (25)	3
Humane produkter	Albumin	Alderson (51)	1++
		SAFE-study (52)	1++
Syntetiske produkter	Krystalloider	Bunn (53)	1++
	Kunstige kolloider	Bunn (54)	1++
		Kasper (55)	1++
		Jungheinrich (56)	1++
James (57)	1++		
	Krystalloider vs kolloider	Roberts (58)	1++
Sammenlikning av produkter	Syntetiske og humane produkter	Jones (59)	1++
Annet	Sjokk-bukse	Dickinson K(61)	1++
		Hensleigh (62)	3
Dyrestudier	Volumerstatning vs ingen erstatning	Mapstone (60)	Ikke appliserbar

Behandlingsmål og – strategi (inkludert dyrestudier)

Ved akutte blødninger vil manglende erstatning av blodvolumet medføre gradvis nedsatt sirkulasjon (hjertermittvolum). Kroppen kompenserer ved å sentralisere sirkulasjonen til de to viktigste organene; hjertet og hjernen.

Det ble funnet en pasient-serie med akutte store blødninger i forbindelse med kirurgi hvor forfatterne tilskrev den lave mortaliteten at behandlerne hele tiden tilstrebet normovolemi (25). To meta-analyser av intravenøs volumbehandling hos pasienter med alvorlige skader konkluderte derimot med at det ikke er god vitenskapelig støtte for at tidlig (prehospital) og stor volumterapi generelt er fordelaktig, men fant heller ikke god dokumentasjon for det motsatte (46;47). Flere randomiserte studier er ønskelig for å kunne definere den optimale volumterapi hos denne pasientgruppen. Meta-analysene bygger på 4 RCTs, men også resultater fra eldre studier hos andre typer pasienter er tatt med i den ene (47). I en av de randomiserte studiene som er inkludert i begge meta-analysene (46;47), ble preoperativ (inkludert prehospital) krystalloid væsketerapi sammenliknet med ingen væske før kirurgi start hos unge pasienter med penetrerende skader (kniv- og skuddskader) mot kroppen (48). Studien viste signifikant økt dødelighet ved tidlig væskebehandling og vakte stor oppmerksomhet. Senere er studien blitt kritisert på grunnlag av lang tid til hemostatisk kirurgi tross kort transporttid. Videre er det vist at de negative resultatene alene skyldes en overdødelighet i pasientgruppen med direkte hjerteskaade. Det pågår derfor fremdeles en diskusjon om hvorvidt resultatene kan appliseres på andre traumeundergrupper, som f.eks eldre, stumpe skader med og uten hodeskade og ved lange transporter (46). Hypotensjon hos pasienter med alvorlig hjerneskaade er assosiert med økt dødelighet, og denne pasientgruppen er således ikke aktuell for væskerestriksjon prehospitalt (50).

Flere forfattere har lansert kompromisser i volumbehandling som skal ivareta behovet for å erstatte tapt blodvolum uten dermed å øke blødningen ytterligere. Det fysiologiske rasjonale er å motvirke alvorlig hypovolemi uten at samtidig systolisk blodtrykk og dermed blødningen øker (hypotensiv resuscitering) (46;47). Disse anbefalingene bygger i særlig grad på en meta-analyse av dyrestudier (60), som viste at i modeller med pågående blødning var både ingen væskebehandling og for mye intravenøs væske forbundet med økt dødelighet. Kun én studie har forsøkt å teste om hypotensiv resuscitering lar seg gjennomføre i klinisk praksis og om det påvirker utfallet (49). Her ble traumepasienter randomisert til to forskjellige verdier for systolisk blodtrykk (> 100 mmHg vs. > 70 mmHg) for å se om en lavere akseptert verdi ga klinisk gevinst i form av økt overlevelse. Forfatterne fant ingen forskjell i overlevelse, og en styrkeanalyse etter avsluttet undersøkelse viste at en slik forskjell nesten ville være umulig å vise. Forfatterne observerte også at blodtrykket endret seg uavhengig av volumerstatning eller ikke. Transfusjonsbehov eller bruk av blodprodukter i de to gruppene ble dessverre ikke rapportert.

Valg av intravenøs volumerstatning

I enkelte land og på enkelte sykehus har 4% albumin blitt brukt som volumerstatning helt frem til i dag. En nyere studie fra Australia og New Zealand (52) som sammenliknet isotont saltvann og 4% albumin som resusciteringsvæske hos 7000 intensivpasienter (traumer, sepsis, lungesvikt) konkluderte med at det ikke var noen forskjell i dødelighet eller komplikasjoner. Akutt blødning var bare en av mange årsaker til volumterapi

i denne studien. En viktig subgruppeanalyse er derfor traumepasientene hvor man fant økt dødelighet i albumingruppen ($P=0.06$). Forfatterne har senere meddelt at overdødeligheten i traumegruppen kun gjaldt traumer med samtidig hjerneskade, men disse resultatene er kun presentert som kongressinnlegg. En egen meta-analyse (51) gav heller ikke holdepunkter for at albumin er å foretrekke som resusciteringsvæske.

Hvorvidt kolloider eller krystalloider alene er å foretrekke som volum erstatning har vært gjenstand for diskusjon i flere tiår. Nyere meta-analyser har ikke kunnet bekrefte eller avkrefte at noen av disse har fordeler i form av økt overlevelse (53;58). Med tanke på lavere kostnader og mindre komplikasjoner har dog krystalloider (isotont saltvann eller balanserte saltvannløsninger som Ringer laktat) klare fordeler.

Stivelsesprodukter dominerer kolloidbruken både i Norge (salgsinformasjon fra IMS Health Norway) og andre europeiske land, og særlig HES 130/0.4 (= Voluven®) har vært mye brukt og studert (55-57). Hvorvidt et kunstig kolloid er mer velegnet enn de andre til væskeresuscitering har også vært gjenstand for en Cochrane-analyse (58). Studier av kunstige kolloider og albumin 4% ble inkludert. Forfatterne konkluderte med at det ikke var sikre holdepunkt for at et kolloid var mer effektivt og sikrere enn de andre. Samme konklusjon kom også forfatterne av en mindre sammenlikning av forskjellige kolloider ved akutt normovolemisk hemodilusjon frem til (59). Nyere sammenliknende studier av stivelsesprodukter med stor og mindre molekylvekt har vist at produktet med mindre molekylvekt (130/0.4) har bedre volumeffekt, gir mindre påvirkning på koagulasjonen og kan gis i større mengde (55-57).

Bruk av hypertone saltvannsløsninger, med eller uten tilsetning av kolloider (kombinasjonsprodukter), har også vært utprøvet ved akutte blødninger. En ny meta-analyse (53) fant ingen sikre fordeler med hypertone saltvannsløsninger sammenliknet med isotone løsninger hos traume- og postoperative pasienter. Konfidensintervallene utelukker likevel ikke en betydelig gevinst ved bruk av hypertont saltvann i undergrupper, hvorav pasienter med alvorlige hjerneskader er en særlig aktuell gruppe. De inkluderte studiene gjaldt både sammenlikninger mellom hypertont og isotont saltvann, og kombinasjonsprodukter sammenliknet med isotone løsninger.

Annet

Medisinsk sjokkbukse har vært anvendt i traumatologien for å bremse den pågående blødningen og sentralisere blodvolumet. En Cochrane-rapport fra 1999 (61) identifiserer 2 studier av tilstrekkelig kvalitet med ca 1200 inkluderte pasienter, og konkluderer med at det ikke er god evidens for at bruk av buksen reduserer hospitaliseringstid, lengden på intensivopphold eller dødelighet. Sjokkbuxen er nå lite i bruk i Norge både hos traumepasienter og ellers.

5.1.2 Oksygentransport

Oversikt over studier som utgjør evidensgrunnlaget innen oksygentransport:

Gruppering	Oksygentransport	Referanse	Evidensnivå
Teknikk	Transfusjonstrigger /lavest Hgb-nivå	Hill (63)	1++
		Hebert (64)	1+
		Hebert (65)	1+
		Bracey (66)	1+
		Suttner (67)	1+
		Carson (68)	1+
		Hebert (69)	2++
		Halm (70)	2+
		Carson (71)	3
		Carson (72)	3
		Toy (20)	3
		Weiskopf (22)	3
		Weiskopf (23)	3
Liberman (21)	3		
	Behandlingsalgoritme	Despotis (73)	1+
	Retransfusjon av egne røde blodlegemer	Huët (74) Mercer (75) Torella (76)	1++ 1+ 3
Humane produkter	Erytrocytter/røde blodlegemer	Ouriel (77) Malone (78) Cinat (79)	2+ 2+ 3
	Hgb-løsninger	Gould (80) Gould (81)	1+ 3
Syntetiske produkter	Perfluorocarboner	Spahn (82)	1+
	Kolloider	Rittoo (83) Gould (84)	1+ 3
Animalske produkter	Hgb-løsninger	La Muraglia (85)	1+
Dyrestudier	Erytrocytter vs annen behandling (kunstige oksygenbærere)	Vane (86) Song (87)	Ikke appliserbar
	Oksygenopptak ved anemi	Van der Hoeven (88)	
	Lagring av røde blodlegemer	Fitzgerald (89)	

Oksygentransport

Akutt reduksjon av konsentrasjonen av hgb til 7 g/dl forårsaker ingen registrerbare endringer i menneskelige kognitive funksjoner. Videre reduksjon fører til små reversible forandringer i reaksjonstid og en reduksjon i både korttids- og langtidshukommelse (23). Ved akutt isovolemisk reduksjon av hgb-konsentrasjonen til 5 g/dl hos friske forsøkspersoner er det ikke holdepunkter for kritisk lav oksygentransportkapasitet (DO_2), på grunn av bibeholdt oksygenforbruk (VO_2) og uendrede nivåer av plasmalaktat selv ved slike verdier (22).

Slapphet og følelse av svakhet sammen med økt puls ved isovolemisk blodfortynning med hgb ned mot 5 g/dl ble begge reversert ved transfusjon av autologe røde blodlegemer (20). I en studie på hjerteopererte fant Suttner et al (67) at transfusjon av en eller to enheter erythrocyttkonsentrat ikke endret systemisk oksygentransport eller vevsoksygenering, mens 100 % oksygen i respiratorluften hevet disse endepunktene. Dette taler for at lungefunksjonen er mer kritisk for oksygentilbudet til vevene enn hemoglobinkonsentrasjonen er. Dette støttes av en dyrestudie fra 1999 (88) der grisunger med nedsatt lungefunksjon hadde behov for betydelig høyere oksygenkonsentrasjoner (SVO_2) i inspirasjonsluft enn ellers friske griseunger ved samtidig anemi. Ved nedsatt lungefunksjon er altså organismens reservekapasitet for DO_2 til vevene redusert, og den kritiske konsentrasjonen av hgb er høyere enn ved normal lungefunksjon. Dette er forenlig med at pasienter med dårlig lungefunksjon trenger transfusjon ved høyere hgb-konsentrasjon enn pasienter med normal lungefunksjon.

Økt DO_2 kan også oppnås ved normalisering av sirkulerende blodvolum (83).

Laveste aksepterte Hgb-konsentrasjon før erythrocyttransfusjon - ”triggerverdi”

De to små eksperimentelle studiene som er nevnt ovenfor, taler for at et menneske tåler å få sin hemoglobinkonsentrasjon redusert akutt til ca. 5.0g/dl dersom blodvolumet holdes normalt og personen har normal hjerte- og lungefunksjon (22;23) De fleste kliniske studiene er utført på pasienter i intensivavdeling og er derfor bare delvis relevante for transfusjon ved akutt blødning (52;79). I 1988 publiserte Carson et al (72) et materiale på 125 pasienter som av religiøse grunner nektet transfusjon; dødeligheten økte fra 8 % ved blodtap mindre enn 500 ml til 43 % ved blodtap over 2 liter. Hgb-verdi under 6 g/dl var forbundet med 62 % dødelighet. I 1996 publiserte de samme forfatterne (71) fra utvidelsen av det samme pasientmaterialet (nå 1958 pasienter) en noe redusert dødelighet i alminnelighet ved tilsvarende blødning og lav Hgb, - men de konkluderer spesielt med at risiko for død øker dersom det foreligger hjerte-karsykdom.

I andre studier (65;78) er konklusjonen at transfusjon er en uavhengig faktor som er assosiert med økt dødelighet, økt tid i intensivavdeling og forlenget opphold i sykehus.

En kohortstudie fra 1997 (n=4.470) (69) konkluderte med at anemi øker dødsrisikoen hos kritisk syke med hjertesykdom. Transfusjon til anemiske gamle pasienter med alvorlig skade og kjent hjertesykdom, var forbundet med bedret overlevelse; odds ratio (OR) =0,80 for økning av hgb med 1,0 g/dl. I en randomisert kontrollert studie (n=357) (64) på kritisk syke med hjerte-karsykdom ble pasientene fordelt til grupper med ulik transfusjonstrigger. I den ene gruppen ble pasientene ikke transfundert før hgb var under 7 g/dl, mens den andre gruppen fikk blod når hgb sank under 10 g/dl. Det ble konkludert at også hos kritisk syke med hjerte-karsykdom er en restriktiv transfusjons-

praksis trygg med mulig unntak for pasienter med akutt hjerteinfarkt eller vedvarende brystmerter (ustabil angina pectoris). Hos pasienter operert for forsnevrede kransårer (n=428) fant man (66) ingen negativ effekt av en transfusjonsterskel på 8 g/dl postoperativt. Gjennomsnittsalderen i gruppene var relativt lav (61 år).

I en Cochrane-rapport fra 2002 (63) konkluderes det med at virkningene av lav transfusjonstrigger på funksjonell status, sykkelighet og dødelighet, særlig hos pasienter med hjertesykdom, trenger å bli undersøkt i store forsøksserier.

Retransfusjon av egne erythrocytter med Cell Saver®

Under hjertekirurgi er pasienten koblet til hjerte-lungemaskin og blodlevringssystemet er satt helt ut av spill med heparin for å unngå at blodet levrer seg i slanger og kunstig lunge. All blødning samles da opp og føres tilbake til sirkulasjonen via et filter. Dette er rutine over hele verden og sparer et stort antall transfusjoner med erythrocyttkonsentrat. Tilsvarende er det vist at bare det å suge opp og samle blodet ved store blødninger, tilsette stoffer som hindrer blodlevring og så gi det direkte tilbake i blodbanen fungerer ganske godt (77). Dette har vært organisert i norske sykehus, men har aldri fått noen større plass. I 1999 publiserte Huët et al (74) en meta-analyse av 27 studier innen ortopedi og hjertekirurgi. Konklusjonen var at det å ta vare på blødningen under og etter operasjonen for å gi det tilbake, kan redusere behovet for transfusjoner til ortopediske pasienter, men bare marginalt til hjertepasienter.

Kunstige oksygenbærere

Perfluorocarbonpreparatet Fluosol DA® ble gitt til 23 kirurgiske pasienter med alvorlig blodtap fordi de av religiøse grunner ikke ville ha blod (84). Stoffet ble funnet ineffektivt ved alvorlig anemi.

I Europa har perfluorocarbonløsninger (PFC) lenge vært testet som oksygenbærere. I en multisenter RCT (kontrollert, parallellgruppe, fase III- studie) i 34 sentre i 8 europeiske land (82) ble 330 ikke hjertekirurgiske pasienter med blodtap over 20 ml/kg (1,5-2,5 liter) randomisert til PFC + eventuell erythrocyttkonsentrat eller standard transfusjon. Man konkluderte med at stoffet kunne redusere behovet for erythrocyttkonsentrat, men at det hadde til dels alvorlige bivirkninger.

Senere har Gould et al studert løsning av polymerisert humant hemoglobin (PolyHem®) og rapporterte i 1998 (80) at stoffet ser ut til å være et brukbart blods substitutt og kunne redusere bruken av bankblod. I 2002 rapporterte samme gruppe om bruken av PolyHem® til pasienter med kraftig blødning i forbindelse med skader og som av religiøse grunner nektet transfusjon (81). Førte pasienter hadde laveste hgb på 3 g/dl, eller under og en 30 dagers dødelighet på 25 % med PolyHem® mot 65 % hos tilsvarende historiske kontrollpasienter som ikke hadde fått stoffet. Gruppen bemerker at forfatterne er direktører, ansatte eller finansiert av det firmaet som produserte PolyHem®. Det mangler studier fra andre grupper om nytten av PolyHem®.

En annen kunstig oksygenbærer er polyethyleneglycol-hemoglobin. I en rapport fra 1995 konkluderer Song et al (87) med at stoffet var i stand til å normalisere blodtrykk, oksygenspenning i hjernebarken og frigjøring av dopamin i hjernen etter kraftig utblødning av 2-4 dager gamle grisunger. Vi har ikke funnet kliniske studier av stoffet. Diaspirin kryssbundet hemoglobin (DCL Hgb) har derimot vært testet også klinisk i en

multi-traumesenter studie (fase III studie) som ble stoppet av FDA på grunn av at intermedieranalyse viste økt dødelighet i forhold til krystalloider eller erythrocyttkonsentrat. I en senere eksperimentell dyrestudie på sau (86) konkluderes det med at stoffet ikke er et effektivt transfusjonssubstitutt for erythrocyttkonsentrat.

Hemoglobinpreparat fra storfe har vært studert i 25 år. I en multisenter RCT fra 2000 (85) fikk 48 av 72 pasienter som ble elektivt operert for utposing av livpulsåra nedenfor nyrepulsårene (abdominalt aorta aneurisme), slikt preparat.. Konklusjonen var at stoffet reduserte behovet for erythrocyttkonsentrat hos 27 % av disse pasientene. Stoffet ble godt tolerert og dødeligheten var den samme i gruppene. Fremtidig bruk av dette stoffet virker tvilsom på grunn av prionfaren som hefter ved storfepreparater.

5.1.3 Hemostase

Oversikt over studier som utgjør evidensgrunnlaget innen hemostase:

Gruppering	Hemostase	Referanse	Evidensnivå
Legemidler Syntetiske produkter	Fibrinolysehemmere: -Tranexamsyre	ISPOT (1) Ho (90) Husted (91) Dunn (92) Armellin (93) Gai (94) Andreassen (95)	1++ 1++ 1++ 1+ 1+ 1+ 1+
	Hormonanalogue: Desmopressin	Carless (96) Cattaneo (97) Zhou (98) Despotis (99)	1++ 1+ 1+ 1+
Sammenlikning av legemidler		Acharya (100) Laupacis (101) Barer (102) Levi (103) Chauhan (104) Coats (105)	1+ 1++ 1++ 1++ 1+ 1+
Genteknologiske produkter	rFVIIa	Friederich (106) Lodge (107) Raokaibady (108)	1++ 1++ 1++
Humane produkter	Trombocyttkonsentrater	Cinat (79)	3
	Fersk frosset plasma (FFP)	Stanworth (109)	1++
Teknikk	Diagnostikk -behandlingsalgoritme	Avidan (110)	2+
	Ultrafiltrering av blod	Leyh (111)	1++
	Temperatur	Cinat (79)	3
	Mekanisk hemostase -ved lokal applikasjon	Carless (112)	1++

Variceale blødninger i oesophagus	Scleroterapi vs annen behandling	Sivri (114) Larson (115) Schubert (116) Longstreth (117)	1+ 1+ 2+ 3
	Octreotide	Erstad (118)	1+
Teknikk	Dyrestudie Mekanisk hemostase ved lokal applikasjon	Holcomb (113)	Ikke applis- erbar

Blodprodukter

Ferskfrosset plasma

Ferskfrosset plasma (FFP) er humant plasma fra fullblod eller fra plasmaferese (109). Etter opptining inneholder FFP nær normale verdier av mange plasmaproteiner (prokoagulanter, hemmende komponenter i koagulasjonskaskaden, akutt faseproteiner, immunoglobiner og albumin). I Norge anvendes for tiden det infeksjonssikrede pool-preparatet Octaplas® som er likeverdig med FFP. FFP brukes som kilde til koagulasjonsfaktorer for å fremme hemostase.

Ved akutt blødning blir da indikasjonen forebygging og behandling av fortynningskoagulopati. Trigger for bruk av FFP/Octaplas® synes likevel å variere mye. En systematisk oversikt (109) fra 2004 har sett på 57 randomiserte kontrollerte studier som så på effekten av FFP. Fjorten av disse vedrørte elektive operasjoner og bare 1 massive transfusjoner ved blødning. Dokumentasjonen for klinisk effekt av FFP ved akutt blødning er derfor begrenset, og de anbefalte praktiske retningslinjer som foreligger er ikke understøttet av randomiserte kontrollerte studier. Av dette følger at FFP ikke har dokumentert blodsparende effekt, men også at slik effekt ikke kan utelukkes.

Trombocyttkonsentrater

Det er ikke identifisert studier som viser forskjell i effekt ved bruk av trombocyttkonsentrater. En kohortestudie med historiske kontroller rapporterer på en lite tilfredsstillende måte gjennomsnittlig bruk av trombocyttkonsentrater ved massive blødninger (79).

Nytappet fullblod

Det er ikke identifisert studier som tilsier en særskilt hemostatisk effekt av transfusjon av nytappet fullblod.

Legemidler

Ulike legemidler kan være effektive for å redusere blødning hos pasienter som gjennomgår kirurgi eller hos pasienter med underliggende hemostatisk defekter som medfører økt blødningstendens. Et fåtall legemidler har historisk sett blitt brukt for å redusere kirurgisk blodtap. Dokumentasjon av effekt og pris på de ulike legemidler varierer i stor grad.

Fibrinolysehemmere

Fibrinolysehemmerne hindrer nedbrytningen av fibrin og minsker dermed risiko for blødning. Traneksamsyre (Cyclokapron®) hemmer aktivering av enzymet plasminogen til plasmin. Plasmin er et aktivt enzym som bryter ned fibrinnettverket i en trombe.

Aminokapronsyre (Amicar®) og traneksamsyre kalles også for lysinanaloger da de binder seg til bindingstedet for aminosyren lysin på plasminogenet. Aprotinin (Trasylol®) er en fibrinolysehemmer som ikke lenger er i bruk i Norge.

Tranexamsyre

I en større systematisk oversikt (92) viser man at traneksamsyre reduserer blødning i mange ulike sammenhenger. Traneksamsyre reduserer postoperativt blodtap etter flere ulike typer kirurgiske inngrep. Økt risiko for trombose i form av dyp venetrombose, lungeemboli, tromboembolisk cerebral sykdom eller hjerteinfarkt er ikke vist i kliniske studier. I en meta-analyse (90) fra 2003 viste man at traneksamsyre reduserer behovet for allogen transfusjon ved innsettelse av hofte- og kneprotese. I to randomiserte studier fra 2003 reduserte traneksamsyre blodtapet ved innsettelse av hofteprotese (91) og ved keisersnitt (94). I en større meta-analyse (103) fra 1999 viste man at lysinanaloger reduserer blodtap ved hjertekirurgi. I en randomisert studie (93) fra 2001 viste man at traneksamsyre reduserte postoperativt blodtap og behov for transfusjon ved innsettelse av ny aortaklaff. Selv om de fleste studier viser blodsparende effekt av traneksamsyre ved kirurgisk intervensjon, viste en randomisert kontrollert studie fra 2004 (95) ingen reduksjon i postoperativ blødning ved primær coronar bypass-kirurgi. I 1983 (102) viste man at traneksamsyre reduserer dødeligheten ved akutt blødning i øvre gastrointestinal traktus.

Aminokapronsyre

Selv om randomiserte studier har vist at aminokapronsyre reduserer blodtap ved ortopediske inngrep (ekskludert studie (119)) og ved hjertekirurgi hos barn (104), har utredningsgruppen valgt å undersøke bare dokumentasjonen på traneksamsyre Cyclocapron®, da dette er den ledende plasminogenhemmeren i det norske markedet. Aminokapronsyre (Amicar®) er mindre potent og har kortere halveringstid enn traneksamsyre. Aminokapronsyre er ikke i bruk i Norge,

Aprotinin (Trasylol®)

Dette er den fibrinolysehemmer det er forsket mest på globalt og som har vist god effekt ved blødning (ekskluderte artikler (120-124)). På grunn av opprinnelse fra storfe er ikke medikamentet aktuelt i Norge.

Sammenlikning av fibrinolysehemmere

En Cochrane-analyse fra 2004 (105) så på om fibrinolysehemmere reduserer blodtap og transfusjonsbehov ved akutt traumer. Kun to studier med totalt 20 og 77 pasienter studerte Aprotinin versus placebo og tilfredstilte inklusjonskriteriene. Studien viser dermed at det er utilstrekkelig evidens fra randomiserte kontrollerte studier fra akutte traumer og man etterspør flere randomiserte kontrollerte studier.

Desmopressin

Desmopressin er en syntetisk analog av vasopressin. Vasokonstriktoren desmopressin virker på hemostasen ved at nivåene av faktor VIII og von Willebrands faktor øker etter intravenøs eller intranasal administrasjon. For å redusere blødning brukes dermed desmopressin i Norge ved blødersykdom (hemofili A) og ved von Willebrands sykdom type I.

En Cochrane-analyse (96) fra 2005 konkluderte med at det ikke foreligger vitenskapelig

dokumentasjon på at desmopressin reduserer peroperativt blodtap og behov for transfusjon hos pasienter som ikke har blødningsforstyrrelser. 18 kontrollerte studier og 1295 pasienter ble inkludert. Det kan ikke utelukkes at desmopressin kan ha effekt i enkelte undergrupper. En meta-analyse (97) fra 1995 viste at desmopressin reduserte blodtap hos pasienter som gjennomgikk hjertekirurgi med stort blodtap. Dette blodtapet førte ikke til signifikant reduksjon i rekvirering av transfusjonsenheter. En randomisert studie (98) viste blodsparende effekt av vasopressin i kombinasjon med oktreotid og omeprazol ved blødning som skyldes portvenehypertensjon.

Rekombinant Faktor VIIa

Det seneste legemiddelet som brukes for å redusere transfusjonsbehovet under kirurgiske prosedyrer, er rekombinant faktor VIIa (rFVIIa). Rekombinant faktor VIIa virker direkte inn i koagulasjonskaskaden og fremmer koagulasjonen. I litteraturen diskuteres tre ulike virkningsmekanismer (125). rFVIIa ble opprinnelig laget til bruk ved ukontrollert blødning hos blødere som har antistoff mot faktor VIII (hemofili A).

Hos pasienter med normal hemostase er det gjort noen studier for å vurdere blodsparende effekt under kirurgi. I en kontrollert studie (106) fra 2003 på 36 pasienter som ble retropubisk prostatektomert viste man at rFVIIa reduserer peroperativt blodtap og behovet for transfusjon. Det ble brukt doseringsregimer på 20 µg/kg og 40 µg/kg. Reduksjonen i blodtap var signifikant for begge doseringsregimer. Det var ingen tromboemboliske eller andre alvorlige komplikasjoner i noen av gruppene. I en større randomisert studie (107) fra 2005 på 204 pasienter som gjennomgikk leverreseksjon ble pasientene randomisert til å motta 20 eller 80 µg/kg rFVIIa eller placebo. Det var ingen signifikant forskjell i noen av gruppene med tanke på antall pasienter som ble transfundert eller antall enheter transfundert. En annen randomisert studie fra 2005 (108) så på bruk av rFVIIa ved kirurgi etter traumatisk bekkenfrakturer hos 48 pasienter. Man konkluderte med at profylaktisk bruk av rFVIIa ikke reduserte peroperativt blodtap. Det er begrenset dokumentasjon som taler for at rFVIIa vil ha en plass i akutt blødning. Vi imøteser publikasjonen av en randomiserte studie som viser signifikant effekt ved stumpe traumer (127) og en Cochrane-rapport (128) som er igangsatt.

FFP / Octaplas® er kilde til protrombin, som konverteres av faktor VIIa til trombin. Trombin katalyserer konverteringen av fibrinogen til fibrin. Det er ikke fastslått hva som er minimal eller optimal bruk av FFP /Octaplas. Før dette er gjort, kan det vise seg vanskelig å oppnå konsistente resultater i kliniske forsøk med rekombinant fVIIa ved akutt blødning.

Andre metoder

Primær kirurgisk hemostase er ønskelig, men ikke sjelden vanskelig å oppnå uten å påføre pasient ytterligere traume, og avveiningen kan være vanskelig. Svært ofte må man akseptere en viss sivblødning under og etter inngrep, og også i forbindelse med skader (spesielt fra skjelett). Tiltak for å bringe denne til opphør er ofte ikke regningsvarende, med tanke på tidsbruk og effekt. Forskjellige lokal-appliserte hemostasebefordrende stoffer (fibrin, mikrofibrillært collagen, cellulose m.fl.), er prøvet. I en Cochrane-rapport fra 2004 (112) er det konkludert med effekt av "fibrin sealants" på postoperativ blødning og/eller eksponering for allogent blod, men studiene var små, dårlig blindet og behovet for flere metodologisk gode studier ble påpekt. I en dyremodell med alvorlig leverskade (grad 5) på hypoterme griser er det vist god effekt på over-

levelse, blødningskontroll og væskebehov ved bruk av ”dry fibrin sealant dressings” (113).

Ved de fleste blødningstilstander er det av betydning hva slags behandlingstaktikk man legger opp, og at denne kan påvirke blodtap og transfusjonsbehov. Analogt vil valg av metode ved elektiv kirurgi påvirke samme, og den økte utbredelse av minimal invasiv kirurgi kan ha gitt et vesentlig bidragene til å redusere transfusjonsbehov. Man har observert ved øvre gastrointestinal blødning fra annet enn varicer, raskere blødningskontroll med økende anvendelse av akutt hemostatisk endoskopi (117). Scleroterapi er også ansett som mer effektiv enn gammeldags ballongterapi alene, for variceblødning (115). Både transfusjonsbehov, blødningskontroll og total overlevelse lar seg forbedre ved anvendelse av akutt scleroterapi fremfor utsatt scleroterapi, og akuttbehandling er derfor anbefalt som beste behandling (116). Utfallet av behandling er også avhengig av at pasienten raskt oppnår normal kroppstemperatur (2372).

Det er holdepunkter for at strukturert bruk av såkalt ”near patient hemostatic testing” (Hepcon®, tromboelastografi og PFA-100®) eller behandlingsalgoritmer basert på rutine laboratorietester ikke påvirker blodtap, men reduserer bruk av allogent blod ved hjertekirurgi hos selekterte grupper med normale hemostaseparametre før inngrepet, sammenlignet med en historisk kontrollgruppe hvor klinikerens skjønn ble anvendt.(110). Modifisert ultrafiltrasjon (MUF) intraoperativt synes å kunne være bedre enn konvensjonell ultrafiltrasjon med hensyn til å redusere postoperativt blodtap og transfusjonsbehov hos voksne hjerteopererte. Man kunne ikke av studien utlede noen mekanisme for dette (111).

6. Relevante vurderings- elementer

6.1 Juridiske forhold ved transfusjon og etiske vurderinger knyttet til tolkning av loverket

6.1.1 Lover som regulerer transfusjon / hemoterapi

Norge har ingen ”transfusjonslov” som fastsetter myndighetskrav ved hemoterapi. Hemoterapi betraktes prinsipielt som enhver annen helsetjeneste og reguleres derfor av de samme lover og forskrifter som spesialisthelsetjenesten generelt. De viktigste relevante lovbestemmelser finnes i:

- Helsepersonelloven
- Spesialisthelsetjenesteloven
- Pasientrettighetsloven
- Tilsynsloven

De viktigste relevante forskrifter og veiledere er:

- Blodforskriften
- Forskrift om internkontroll i sosial- og helsetjenesten.
- IS-12/2004 Rundskriv Lov om pasientrettigheter (Sosial- og helsedirektoratet)
- Veileder for transfusjonstjenesten i Norge (Sosial- og helsedirektoratet)
- Hvordan holde orden i eget hus – Internkontroll i sosial- og helsetjenesten (Sosial- og helsedirektoratet)

Helsepersonelloven

Loven gjelder for helsepersonell og virksomheter som yter helsehjelp. Ifølge § 4 skal helsepersonell utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig. Hva som er forsvarlig er en rettslig standard og vil endres i takt med den faglige utvikling på området, eksempelvis er kvalitetskravene til blodkomponenter i dag vesentlig forskjellig fra hva de var for 20 år siden. Forsvarlighetskravet er ikke en optimal tilstand, men en minstestandard. Innholdet i forsvarlighetsnormen vil være avhengig av det enkelte helsepersonells kvalifikasjoner.

§ 10 pålegger den som yter helsehjelp å gi informasjon til den som har krav på det etter reglene i pasientrettighetsloven § 3-2 til § 3-4. Pasienten skal derfor informeres når transfusjon er/kan bli en aktuell behandling.

§ 39 pålegger den som yter helsehjelp å nedtegne eller registrere opplysninger i en journal for den enkelte pasient, mens § 40 stiller krav til journalens innhold. Disse kravene er beskrevet nærmere i journalforskriften. Journalpliktbestemmelsen pålegger således helsepersonell å dokumentere enhver transfusjon i den enkelte pasients journal. Dette gjelder også ev. bivirkninger og behandling av disse.

Spesialisthelsetjenesteloven

Loven gjelder for spesialisthelsetjenester som tilbys eller ytes både av staten og private.

Loven inneholder i likhet med helsepersonelloven plikt til forsvarlig virksomhet, til å gi informasjons og journalplikt, men pliktbestemmelsene retter seg i hovedsak mot virksomheten og ikke mot det enkelte helsepersonell, dvs. mot systemet, ikke individet.

Ifølge § 2-2 skal helsetjenester som tilbys/ytes være forsvarlige. Det betyr at virksomheten må etablere rutiner som ivaretar kravet til det som til enhver tid betraktes som faglig forsvarlig hemoterapi. Forsvarlighetskravet må således operasjonalisere gjennom rutiner og prosedyrer i et IK-system.

Ifølge § 3-2 har helseinstitusjoner plikt til å sørge for at journal- og informasjonssystemene ved institusjonen er forsvarlige. Helseinstitusjoner har også plikt til gi skriftlig melding til Helsetilsynet i fylket om betydelig personskaade som voldes på eller kunne ha ført til betydelig skade på pasient som følge av helsetjenesten, jf. § 3-3. Eksempelvis skal transfusjonskomplikasjoner som har påført eller kunne ha påført pasienten betydelig skade meldes til tilsynsmyndighetene. "Kunne ha" skal betraktes som nestenulykke.

Pasientrettighetsloven

Lovens formål er å bidra til å sikre befolkningen lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet ved å gi pasienter rettigheter overfor helsetjenesten. Loven skal bidra til å fremme tillitsforholdet mellom pasient og helsetjeneste og ivareta respekten for den enkelte pasients liv, integritet og menneskeverd.

Ifølge § 3-1 har pasienten rett til å medvirke ved gjennomføring av helsehjelpen og valg mellom tilgjengelige og forsvarlige undersøkelses- og behandlingsmetoder. Dersom pasienten ikke har samtykkekompetanse, har pasientens nærmeste pårørende rett til å medvirke sammen med pasienten. § 3-2 gir pasientens rett til å få den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen. Pasienten skal også informeres om mulige risikoer og bivirkninger. Dette gjelder også ved hemoterapi.

Dersom pasienten blir påført skade eller alvorlige komplikasjoner under eller etter at behandlingen er avsluttet, skal pasienten om mulig informeres om dette. Eksempelvis skal pasienten informeres både om transfusjonskomplikasjoner som opptrer under behandlingen og ved senkomplikasjoner.

Loven inneholder en egen bestemmelse om transfusjon. Ifølge § 4-9 har pasienten på grunn av alvorlig overbevisning rett til å nekte å motta blod eller blodprodukter.

§ 4-9 gir en døende pasient rett til å motsette seg livsforlengende behandling. Dersom en døende pasient er ute av stand til å formidle et behandlingsønske, skal helsepersonellet unnlate å gi helsehjelp dersom pasientens nærmeste pårørende tilkjennegir tilsvarende ønsker, og helsepersonellet etter en selvstendig vurdering finner at dette også er pasientens ønske og at ønsket åpenbart bør respekteres.

Helsepersonell må forsikre seg om at pasienten er myndig, og at vedkommende er gitt tilfredsstillende informasjon og har forstått konsekvensene for egen helse ved behandlingsnektelsen. Bestemmelsen gjelder bare for pasienter som er myndige og som har full samtykkekompetanse.

Sosial- og helsedirektoratet har i IS-12/2004 Rundskriv til Lov om pasientrettigheter gitt følgende merknader til § 4-9:

Bestemmelsen om at pasienten pga. av overbevisning har rett til å nekte å motta blod eller blodprodukter innebærer at helsepersonell ikke har rett til å gripe inn med tvangsmessig behandling selv om pasienten vil kunne dø som følge av sin beslutning. Helsepersonell kan heller ikke gripe inn etter at pasienten er blitt bevisstløs. Bestemmelsens medfører også at helsepersonellet skal respektere pasientens selvbestemmelsesrett når det gjelder reservasjon mot å motta blod eller blodprodukter, selv om dette medfører at pasienten ikke får en optimal behandling og at behandlingen i sin ytterste konsekvens kan medføre at pasienten dør. Bestemmelsen medfører videre at helsepersonell ikke kan gjennomføre transfusjon dersom pasienten har avvist slik helsehjelp, selv om det viser seg for eksempel under en operasjon at anvendelse av blod eller blodprodukter er mer nødvendig enn først antatt. Dersom behandlingen av pasienten kan utsettes, må den som yter helsehjelp ta stilling til om vedkommende kan behandle pasienten selv om pasienten nekter å motta blod. Dersom helsepersonellet godtar dette, skal pasienten ikke gis blod eller blodprodukter, heller ikke hvis pasienten risikerer å dø av blodtap. Kan helsepersonellet ikke godta å behandle pasienten på disse vilkår, kan pasienten henvises til annet helsepersonell.

Tilsynsloven

Statens helsetilsyn har det overordnede faglige tilsyn med helsetjenesten i landet og skal utøve myndighet i samsvar med det som er bestemt i lover og forskrifter, jf. § 1. Helsetilsynet i fylket (tidligere Fylkeslegen) skal i medhold av § 2 føre tilsyn med alt helsevesen og alt helsepersonell i fylket og i tilknytning til tilsynet gi råd, veiledning og opplysninger som medvirker til at befolkningens behov for helsetjenester blir dekket.

I følge § 3 skal enhver som yter helsetjeneste etablere et internkontrollsystem for virksomheten og sørge for at virksomhet og tjenester planlegges, utføres og vedlikeholdes i samsvar med krav fastsatt i eller i medhold av lover og forskrifter.

Helsetilsynet i fylket skal påse at alle som yter helsetjenester har etablert internkontrollsystem og fører kontroll med sin egen virksomhet på en slik måte at det kan forebygges svikt i helsetjenesten.

Det følger av dette at helseforetak og andre som gir transfusjoner må etablere et internkontrollsystem som sikrer faglig forsvarlig hemoterapi og som forebygger transfusjonskomplikasjoner og annen svikt. Internkontrollplikten er nærmere beskrevet og definert i Forskrift om internkontroll i sosial- og helsetjenesten og Sosial- og helsedirektoratets veilederen "Hvordan holde orden i eget hus".

Blodforskriften

Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring og distribusjon av humant blod og blodkomponenter, og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre (Blodforskriften) trådte i kraft 8. februar 2005. Forskriften stiller like strenge krav til kvalitet og sikkerhet ved tapping, testing, behandling, oppbevaring og distribusjon av blod i Norge som EUs bloddirektiver. Alle blodbanker skal nå godkjennes av Sosial- og helsedirektoratet og det settes mer spesifikke krav til sporbarhet og merking enn tidligere. Meldinger om alvorlige, uønskede hendelser og bivirkninger skal skje til Helsetilsynet i

fylket. Helsetilsynet i fylket og Statens legemiddelverk skal begge føre tilsyn med blodbanker. Helsetilsynet i fylket skal føre tilsyn ved "Blodbanker" ved sykehus som ikke selv tapper og produserer blodkomponenter. Forskriften setter en rekke krav til utvelgelse av og informasjon til blodgivere, og regulerer behandlingen av helseopplysninger i blodgiverregistre som helseforetakene som eier av blodbankene, fører. Blodbankene må tilpasse seg forskriftens krav innen overgangstidens utløp 8. november 2005.

Veileder for transfusjonstjenesten i Norge

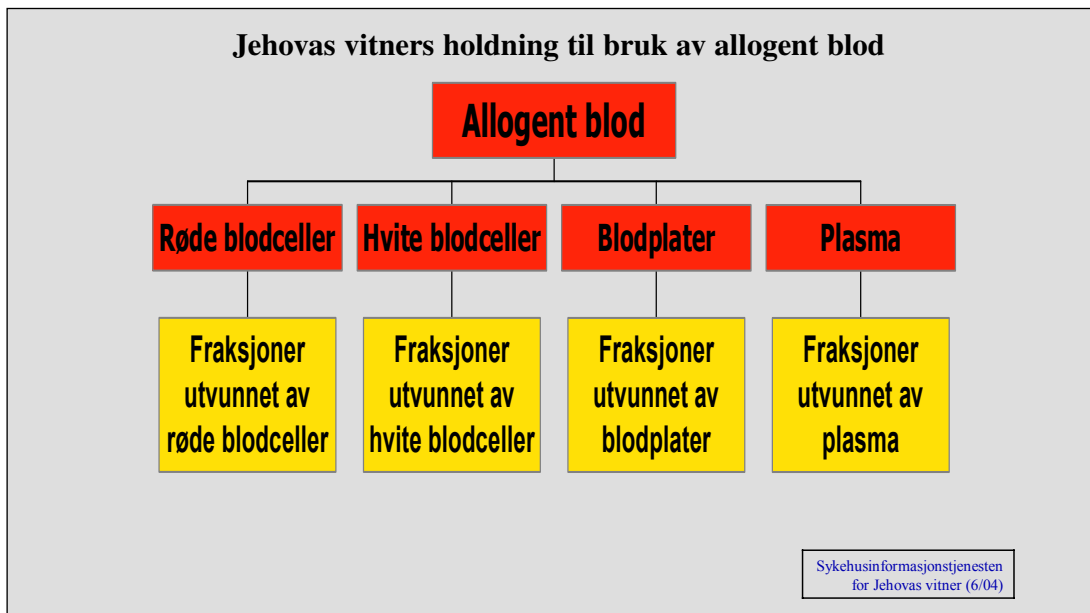
De krav og anbefalinger som gis i "Veileder for transfusjonstjenesten i Norge" (utgitt av Sosial- og helsedirektoratet) er normgivende for forsvarlig drift av blodbanker i Norge, og gir retningslinjer for hva en oppfatter som en trygg og sikker transfusjonstjeneste med hensyn til en rekke faktorer som utvelgelse av donorer, testing, oppbevaring av blodkomponenter m.m. Norge er også forpliktet på dette felt av retningslinjer utgitt av Europarådet. Sosial- og helsedirektoratets anbefalinger er ikke direkte rettslig bindende for den enkelte blodbank, men er ment som styrende for de valg som taes, og større avvik bør således være velbegrunnede.

6.1.2 Uttalelse fra Jehovas vitner

Utredningsgruppens ba i brev til Jehovas vitner om de ville utforme en autorativ uttalelse om deres syn på transfusjon. Vi har vennligst fått oversendt følgende uttalelse:

"Jehovas vitner mener at det å ta imot blodtransfusjon er i strid med Bibelen. Forbudet mot blod omtales første gang i 1.Mosebok 9:4: "Men kjøtt med blod i, det som livet er knyttet til, skal dere ikke spise." Guds lov forbyr at man opprettholder sitt liv ved å innta en annen skapnings blod. Dette ble gjentatt for isrealittene i 3.Mosebok 17: 14: "For blodet er livet i hver skapning. Derfor sa jeg til isrealittene: Dere må ikke spise blodet av noen skapning, for blodet er livet i hver skapning. Den som spiser det skal utryddes." Guds lov angående blodet ble også gjentatt for de kristne, i Apostlenes gjerninger 15:28, 29: "Den Hellige Ånd og vi har besluttet ikke å legge noen annen byrde på dere enn de helt nødvendige ting, at dere holder dere borte fra hedensk offerkjøtt, fra blod, fra kjøtt av kvalte dyr og fra hor." Jehovas vitner mener at både det å spise blod og å få det intravenøst er et brudd på prinsippet om å 'holde seg borte' fra blod. Jehovas vitner er også klar over at smitte via blod kan føre til både alvorlig sykdom og død".

Videre har vi fått opplyst: "Jehovas Vitner avviser bruk av fullblod, røde og hvite blodceller, blodplater og plasma. Deres religiøse overbevisning gjør det ikke helt utelukket at de kan gjøre bruk av fraksjoner utvunnet av blodceller og plasma. Hvert enkelt vitne må selv avgjøre om han eller hun vil godta slike blodfraksjoner. Det er større sannsynlighet for at fraksjoner som er framstilt rekombinant vil bli akseptert."



Figur 6.1. Hvilke produkter Jehovas vitner avviser (røde felter), og hvilke produkter det enkelte vitne må avgjøre om han eller hun vil gjøre bruk av (gule felter).

6.1.3 Moralske utfordringer ved transfusjon

Utgangspunktet for dette avsnitt er at det foreligger et lege- (behandler)- pasient forhold mellom den som tar avgjørelsen om at hemoterapi skal gis, og mottakeren av blodproduktene.

Helsetilsynet har et overordnet tilsyn med all medisinsk behandling. Transfusjon av blod og blodprodukter er per i dag ansett på lik linje med enhver annen behandlingsform når det gjelder kravene en setter for å oppfylle tilsynets forsvarlighetsbegrep. Dog er det for hemoterapi ett forhold hvor kravene er konkretisert (bl.a. i Pasientrettighetsloven), nemlig vedrørende retten til ikke å motta behandling, eller å avstå fra å motta blod/ blodprodukter.

Juss og moral

Samtidig som det finnes en hovedregel om samtykke i pasientrettighetsloven (§4-1) som gjør at man kan forhindre behandling ved ikke å gi sitt samtykke, er helsepersonell bundet av helsepersonelloven som pålegger dem straks å gi nødvendig helsehjelp (øyeblikkelig hjelp §7). I tillegg sier straffeloven (§47 og 48) at man ikke kan straffes for en handling som er foretatt for å redde en person (nødrett). En lege som etterkommer pasientens ønske om å avstå fra transfusjon vil ikke være strafferettslig ansvarlig for pasientens død. På den annen side er det lite trolig at en lege som gir blod på tross av at vilkårene i pasientrettighetsloven §4-9 er oppfylt vil bli straffeforfulgt. Dette betyr i praksis at loven ikke gir noen endelig avklaring.

Pasienter har rettigheter hva angår kvalitet og omfang av helsehjelp, og leger har et særlig ansvar for å tilse at denne hjelp blir gitt. I situasjoner hvor en pasient nekter hemoterapi, er det fortsatt legens plikt å yte nødvendig helsehjelp men da av en annen karakter. Omfanget og kvaliteten er fortsatt forutsatt å være i tråd med de forannevnte forsvarlighetsbetraktninger. En slik klinisk skjønnsmessig vurdering vil kunne komme til anvendelse for eksempel ved valg mellom operativ eller konservativ behandling for en gitt skade,

hvor legens bedømmelse av faremomentene ved et inngrep gjennomført uten mulighet for transfusjon må vektlegges. Behandlere kan ikke pålegges å yte behandling som etter egen faglig vurdering ansees uakseptabelt risikofylt. Dette kan være bakgrunnen for overføring av behandleransvar til annen institusjon.

Dersom pasienten er barn, er det den som har foreldremyndighet som har rett til å nekte på barnets vegne. Liknende også for dem som selv ikke kan kommunisere et ønske om å avstå. Behandlers plikt er da å etterkomme dette, med mindre han eller hun har berettiget grunn til å tro at pasienten har basert sin beslutning på åpenbar feiloppfatning/feilinformasjon, eller på bakgrunn av mental sykdom.

Religiøs overbevisning er en vanlig grunn, og skal normalt aksepteres. Man vil da fort komme i den situasjon at det er konflikt mellom det behandler oppfatter som god og tilrådelig behandling, og som han er pålagt å yte, og det pasienten ønsker. Dette kan i ekstreme tilfeller, for eksempel hvor et barn er involvert, avstedkomme en alvorlig moralsk konflikt mellom behandler og pasient. I slike tilfeller vil overføring av foreldremyndighet og/eller nødhjelpsbegrepet kunne komme til anvendelse, spesielt dersom tid er en faktor og pasientens liv er truet. Det er svært sjelden at man har kunnet dokumentere dødsfall som følge av at behandling ikke ble gitt, men det er naivt å tro at det ikke har forekommet. Den tilleggs sykkelighet som måtte kunne oppstå, som følge av å avstå fra behandling er også vanskelig å måle, og forekommer trolig langt hyppigere. Motsatt kan også en mottaker som mot sin vilje har fått blodprodukter, få langvarige samvittighetsrelaterte plager og sågar psykiatrisk lidelse, for eksempel som følge av avvisning fra et trossamfunn.

Etter at pasienten har fått adekvat og sannferdig informasjon om behandlingens art, komplikasjoner og forventet resultat er altså behandler pålagt å gjøre en bedømming av, om en i hans øyne uforståelig motstand, er basert på et sunt rasjonelt grunnlag eller om den er et utslag av for eksempel mental sykdom eller rus hos den aktuelle mottaker. Omfanget av begge situasjoner er dårlig kartlagt. Med dagens norske transfusjonspraksis kommer man som oftest frem til en løsning som begge parter kan akseptere, uten å måtte bringe inn barnevern, politi eller domstolene.

Enhver pasient skal så langt forholdene tillater det informeres om behandlingsformen, herunder vanlig forekommende og erkjente faremomenter/ bivirkninger, før hemoterapi gies. Informasjonen skal være saklig, nøytral og faglig korrekt, og må gies på en måte som er forståelig for pasienten. Det er grunn til å tro at denne informasjonen, som kan gies muntlig, må være noe varierende i innhold og omfang i den enkelte kliniske situasjon. Dersom informasjon av grunner som bevisstløshet, skade og lignende ikke kan gies, ansees samtykke som gitt med mindre behandler på bakgrunn av sin kjennskap til pasienten har grunn til å tro at vedkommende ville ha nektet. (såkalt stilltiende samtykke i loven)

Unnlattelse av å gi blod, der hvor det senere forløp viser at transfusjon av medisinske årsaker burde vært gitt, er sjeldent påtalt. Her vil en eventuell kritikk av behandlingsapparatet måtte støtte seg på de samme Helsetilsynets retningslinjer. Lignende problem vil også kunne oppstå den dagen behandler ikke er i stand til å fremskaffe blod av tilstrekkelig kvalitet eller kvantitet innen den tid man har til rådighet. Omvendt vil den sjeldne situasjon fra tid til annen oppstå at behandler ser seg tvunget til å anbefale transfusjon av blod som ikke er tilstrekkelig kvalitetssikret (eks. HIV-testet). Med dagens moderne og effek-

tive testemetoder og rask transport av blod mellom sykehusene er dette nesten et teoretisk problem. Nødrettsbegrepet kan igjen tenkes å komme til anvendelse dersom liv er truet.

Transfusjonskomplikasjoner

De krav og anbefalinger som gis i "Veileder for transfusjonstjenesten i Norge" (utgitt av Sosial- og helsedirektoratet) er normgivende for forsvarlig drift av blodbanker i Norge, og gir retningslinjer for hva en oppfatter som en trygg og sikker transfusjonstjeneste med hensyn til en rekke faktorer som utvelgelse av donorer, testing, oppbevaring av blodkomponenter m.m. Norge er også forpliktet på dette felt av retningslinjer utgitt av Europarådet, og fra 8. februar 2005 vil bloddirektiver fra EU tre i kraft gjeldende også her i landet. Sosial- og helsedirektoratets anbefalinger er ikke direkte rettslig bindende for den enkelte blodbank, men er ment som styrende for de valg som taes, og større avvik bør således være velbegrunnede.

Transfusjoner med blod som inneholder skadelige agens som burde vært påvist, er behandlet på en måte som ikke er i tråd med retningslinjer for moderne blodbanker, eller gis til feil pasient, og som påfører mottaker tilleggs "sykdom", er behandlers ansvar. Her kommer igjen Helsetilsynets forsvarlighetsbegrep til anvendelse. Pasientskader som måtte inntreffe behandles i dag på samme måte med hensyn til erstatningsansvar som all annen medisinsk behandling. Det samme kan gjelde transfusjoner som i ettertid anses gitt uten rimelig medisinsk indikasjon. Transfusjoner som i dag inneholder uidentifiserte agens, men som i fremtiden vil kunne manifestere seg som sykdom hos mottager, omfattes ikke av dagens lovverk, men kunnskapsgrunnlaget om dette er allerede i dag såpass stort og maner til en viss forsiktighet. Det er grunn for behandlere til kritisk å vurdere sine rutiner, transfusjonstriggere m.m. ut i fra hva man i dag kjenner til både om dokumentert nytte, og potensielt skadelige effekter av hemoterapi.

Inadekvat blodoverføring

De moralske utfordringene knyttet til transfusjoner og bruk av blodprodukter kan fremstilles på mange måter. Hva som oppfattes som adekvat bruk (og hva som oppfattes som optimal bruk) er et normativt spørsmål, som endrer seg over tid, og som kan variere mellom fagmiljøene og deres behandlingsmessige målsetting. Dersom det foreligger en rimelig faglig konsensus om hva som er adekvat transfusjon i de ulike situasjoner, vil ethvert tilfelle av over- og underforbruk representere et moralsk problem.

Underforbruk av blodprodukter er et moralsk problem i forhold til at pasienter som kunne hatt nytte av en gitt behandling ikke får det de har behov for.

Overforbruk av blodprodukter er et moralsk problem både ut fra ressursmessige anliggender (rettferdighetsprinsippet), men også ut fra den (om enn lille) risiko som mottager utsettes for (ikke-skadep prinsippet). Det er moralsk problematisk dersom en behandling ikke har nytte, selv om risikoen er svært liten (så lenge den er større enn null). Overforbruk av blodprodukter strider med andre ord mot det som ofte kalles velgjørenhetsprinsippet. Dersom forbruk av blod og blodprodukter avtar dersom prisene øker, vil man kunne hevde at dette tyder på overforbruk. Om behovet var reelt, ville det være mindre sensitivt for endringer i priser. Store variasjoner mellom områder som ellers ligner på hverandre, kan tyde på overforbruk og underforbruk.

I tillegg omfatter overforbruk tilfeller der det gis andre komponenter enn det som det er behov for. Dersom det gis elementer som ikke er nødvendige og som enkelt kan skilles

ut og benyttes for andre formål, kan det hevdes at dette representerer et overforbruk. Overforbruk av blodprodukter vil også kunne være ett eksempel på en generell utfordring for helsetjenesten; overbehandling. Dersom transfusjon ikke har nytte for pasient i forhold til å øke overlevelse, funksjonsstatus eller livskvalitet, eller å redusere sykkeligheten til pasienten, er det moralsk problematisk.

Lovverket forsøker etter evne å regulere alle forhold i samfunnet, også forholdene omkring hemoterapi. Det er en rivende utvikling i fagområdet både medisinsk og juridisk, så vel som med hensyn til Norges tilknytning til internasjonale retningslinjer (EU). Spørsmål knyttet til religion og overbevisning er relevante, så vel som behandlers ønske og forpliktelse til å handle i tråd med nasjonalt aksepterte faglige standarder. Allikevel kan diskusjonen for eller mot blod og blodprodukter fort befinne seg på en skala mellom nødrett og moral, og evidensbaserte kunnskaper om effekter av behandlingen ansees derfor å være svært viktige.

Kunnskapens moral

I den grad man har vært lite opptatt av å dokumentere hva som er det faktiske behovet for blod og blodprodukter i de ulike situasjonene, er dette moralsk problematisk. Dersom man har bygget praksis på en ubegrunnet oppfatning om hva som er nødvendig har dette blant annet prioriteringsmessig følger: Da har man brukt ressurser som kunne ha vært bedre anvendt på andre områder.

Tilsvarende er det moralsk problematisk dersom man ikke har vært opptatt av å dokumentere forskjellene mellom forbruk av blod og blodprodukter i ulike områder/distrikter, og å undersøke hva grunnene til denne forskjellen er.

Som for all pasientbehandling synes det å være viktig, også moralsk, å sikre et godt kunnskapsgrunnlag.

Dersom man ikke har vært opptatt av å forske på alternative behandlingsformer, fordi man har ment at gjeldende behandling er den rette, er også dette moralsk problematisk. Mot dette kan man argumentere at det er ikke moralsk forsvarlig å gi pasienter (alternativ) behandling som antas å være dårligere enn standardbehandlingen, for eksempel med fullblod (equipoise-prinsippet). I den forbindelse er det verdt å merke seg at Jehovas vitners reservasjon mot blod og visse blodprodukter nettopp har bidratt til kunnskap, som det ellers hadde vært (moralsk) problematisk å innhente. Uansett vil manglende kunnskap (og manglende vilje til å innhente kunnskap) være en moralsk utfordring, som vi må ta alvorlig.

6.2 Økonomiske forhold i transfusjonstjenesten

All transfusjon ved akutt blødning skjer hos pasienter innlagt i offentlige helseforetak, og derved dekkes kostnadene over helseforetakenes ordinære budsjetter. Eneste unntak av betydning er poliklinisk behandling av blødere med plasmaprodukter (koagulasjonsfaktorer). Disse produktene kjøpes fra blodbankene etter priser som fastsettes av sentrale helsemyndigheter og gir dermed inntekter til helseforetakene.

Kostnadene omfatter:

- **Kapitalkostnader** til utstyr for blodtapping, produksjon og oppbevaring av blodkomponenter, samt laboratorieundersøkelser.
- **Driftskostnader** (forbruksvarer, lønn, kompetanseoppbygging og –vedlikehold, husleie mv.)

Norsk transfusjonstjeneste er i prinsippet bygd opp ved at hvert enkelt sykehus skal være selvforsynt med grunnleggende blodkomponenter gjennom tapping av eget giverkorps. Det finnes altså ingen overordnet nasjonal organisasjon som fastsetter priser på produkter og tjenester, med unntak av plasmaprodukter (se nedenfor). De fleste blodbankene er integrert i de ordinære budsjettene ved sine helseforetak. Mange steder er blodbanken fysisk integrert i sentrallaboratoriet. Hos de fleste blodbankene foreligger det derfor ikke noen klar oversikt over de reelle kostnadene ved driften.

Blodbanken i Oslo (BiO) er et unntak. BiO er lokalisert ved Ullevål Universitetssykehus og betjener alle helseforetak i Oslo, under så vel Helse Øst som Helse Sør. BiO har eget budsjett som skal balanseres ved hjelp av inntekter fra salg av blod- og plasmaprodukter, fortrinnsvis til de faste brukerforetakene innenfor Oslo. BiOs budsjett gir derfor et bilde av kostnadene ved å drive transfusjonstjeneste i Norge. BiO er imidlertid mer enn dobbelt så stor som noen annen blodbank i Norge og har trolig betydelige stordriftsfordeler. Det må derfor antas at kostnadene per produsert enhet mange steder er høyere enn ved BiO. Støtte for dette finnes i en utredning under den tidligere helseregion 1 (129) og i at prisen for en enhet SAGMAN erythrocyttkonsentrat er 16% høyere ved Haukeland Universitetssykehus enn ved BiO. Norge har 55 produserende blodbankenheter, og de fleste er meget små (fig.1) (41).

Budsjettet ved BiO er i 2005 på ca. NOK 130 mill. BiO produserer ca. 20% av landets forbruk av erythrocytter og plasma og 30% av forbruket av trombocytter. Forsiktig anslått er da kostnaden ved å produsere og utlevere blodprodukter til norske sykehus ca. NOK 600 mill / år. Mer enn 95% er driftskostnader. Bevilgningen til de regionale helseforetakene i 2005 er ca. NOK 65 milliarder. Det kan antas at ca. 40 milliarder går til somatisk helsetjeneste. I så fall utgjør kostnaden til transfusjon ca. 1,5% av de samlede driftsutgiftene til somatiske sykehus. Tilsvarende data fra andre land foreligger ikke.

Data for hvilke pasienter som får transfusjon, er få og svake (se kapittel om norsk praksis). Ved UUS går ca 12% av forbruket til behandling av multitraumepasienter (13), men akutt blødning oppstår også i andre situasjoner. Kostnadene til transfusjon ved akutt blødning i sin alminnelighet er derfor vanskelig å angi.

Data fra Rikshospitalet kan tale for at dersom avdelingene belastes for utgifter til blodprodukter, vil blodforbruket gå ned (130). Slik virkning er ikke beskrevet av andre, men dette kan skyldes at få sykehus i Norge har innført intern debitering for blodprodukter. På den annen side har Finland høyere blodforbruk enn Norge, til tross for at sykehusene alltid har kjøpt blodproduktene fra Finska Röda Korsets Blodtjänst (se fig. 1 kap 6.1.1). Det er derfor usikkert hva som kan oppnås av forbruksendring ved hjelp av økonomiske virkemidler. Ved Ullevål sykehus er det vist at rent faglige overveielser også kan føre til redusert forbruk (131).

I perioden 1983-2003 steg konsumprisindeksen 105%, mens prisen på 1 enhet erythrocyttkonsentrat steg 626% og 1 enhet koagulasjonsfaktor VIII 323%. Prisene er kalkulert for kostnadsdekning. Det er altså investert betydelige midler i å oppgradere transfusjonstjenesten de siste 20 årene. Nesten hele den relative kostnadsøkningen har gått til å bedre sikkerhetsnivået mot overføring av infeksjoner. Forbausende lite har vært anvendt til å bedre kvaliteten på de aktive bestanddelene i transfusjonspreparatene, eller på å bedre evidensgrunnlaget for hemoterapi (Heiers kloka boken).

Generelle betraktninger om helseøkonomiske beregninger

For å gjøre helseøkonomiske evalueringer av helsetiltak kreves informasjon om effekter av tiltaket og hvilke kostnader man forventer at påløper som en konsekvens av tiltaket. Siden nytten av transfusjon generelt er svakt dokumentert, er det vanskelig å gjennomføre kostnads-nytte analyser av transfusjon ved akutt blødning.

7. Generell diskusjon

Transfusjon har vært anvendt ved akutt blødning på basis av kunnskap om fysiologi siden tidlig på 1800-tallet. Først med oppdagelsen av blodtypene, prinsippene for antikoagulasjon og oppbevaring av blod utenfor kroppen ble det i første del av det 20 århundre mulig å videreutvikle transfusjon til et reelt terapeutisk tilbud. Bruken skjød fart for alvor under 2. verdenskrig, og de alminnelige teknologiske fremskrittene deretter har gjort det mulig å tilby transfusjon som behandlingsprinsipp ved svært mange og ulike sykdomstilstander. Styringsgruppen fant det derfor umulig å besvare henvendelsen fra Jehovas vitner generelt og valgte i stedet å konsentrere arbeidet om å utrede kunnskapsgrunnlaget for transfusjon og alternative metoder ved akutt blødning, definert som blødning som er så stor og så rask at transfusjon er en mulig behandling innen 24 timer etter blødningsstart. Siden akutt blødning var den første tilstand der transfusjon ble tatt i bruk på basis av fysiologisk kunnskap, ville man forvente at kunnskapsgrunnlaget for akutt transfusjon var gjennomgående godt etablert. Utredningsgruppen har imidlertid kunnet konstatere at ingen form for transfusjon er blitt tatt i bruk på grunnlag av kontrollerte kliniske forsøk, men i den senere tid er viktige deler av transfusjonspraksis etterprøvd i kontrollerte kliniske studier. Disse er som regel utført på intensivpasienter, og langt fra alle slike behandles for akutt blødning. Etter utredningsgruppens oppfatning har studiene likevel betydelig overføringsverdi til behandling av akutt blødning.

All akutt blødning er ikke lik og krever ikke samme terapeutiske tilnærming. Ved elektiv kirurgi der man forventer blodtap, kan behandlingen planlegges og alvorlig blodtap kan forebygges. En omfattende medisinsk metodevurdering/Health Technology Assessment (HTA)-rapport fra Danmark for ISPOt-gruppen fra 2001 foreligger som gir en god oversikt over aktuelle metoder (1). Vår utredningsgruppe har fokusert på akutt blødning.

Tre viktige faktorer må tas med i betraktning når klinikeren skal behandle den individuelle pasient med akutt blodtap:

1. Det primære mål er blødningskontroll ved hjelp av kompresjon, lokal sårbehandling og kirurgiske prosedyrer.
2. Ved oppnådd blødningskontroll eller parallellt med dette er målet å optimalisere volumstatus hos pasienten for å redusere sjansen for organsvikt senere.
3. Ved manglende blødningskontroll er målet å holde pasienten i live og forebygge senere komplikasjoner uten å forverre situasjonen (dvs. øke blødningen og dermed tap av erythrocytter og koagulasjonsfaktorer) frem til blødningskontroll (operasjon etc) er mulig.

Utredningsgruppen valgte å dele tilnærmingen til akutt blødning etter behandlingsformål: Volumerstatning, oksygentransport og hemostase.

Volumerstatning

I den følgende diskusjon vil studier av alternativene til transfusjon for å erstatte det tapte blodvolumet bli omtalt (= volumterapi), samt hvilke mål en slik volumterapi skal

ha for å unngå ytterligere tap av blod og dermed mer behov for blodprodukter. Et viktig poeng i denne forbindelse er at monitorering av blodvolum ved hjelp av kliniske parametere er mer usikker enn man gjerne liker å tenke hos disse pasientene. (132). En av årsakene er at pasienter vil ha forskjellig evne til å kompensere sirkulatorisk på bakgrunn av alder, skade, sykdom og om de er i narkose eller ikke. Et annet viktig poeng er at selv om akutt hemostatisk kirurgi er løsningen alene hos enkelte pasienter, vil det store flertall av pasienter trenge en kombinasjon av volumterapi og transfusjon, kirurgi, embolisering av blødende kar eller andre hemostatiske tiltak. Hos de færreste pasientene vil valget være enten volumterapi eller hemostatiske tiltak som kirurgi, men mer et både og. Hos pasienter med penetrerende skader vil behovet for rask hemostatisk kirurgi være stort, og alt som kan forsinke transport til dette vil være negativt. Hos pasienter med stumpe skader derimot, særlig ved samtidig alvorlig hjerneskade, er tidlig volumterapi sannsynligvis en viktig faktor for overlevelse. Basert på dyrestudier og patofysiologisk rationale anbefaler mange forfattere nå såkalt hypotensiv resuscitering hvor man gir "noe volum" for å unngå alvorlig hypovolmi, men samtidig prøver å unngå at systolisk blodtrykk stiger over en viss grense. Foreløpig er det ingen humane studier som har vist at dette i og for seg fornuftige kompromiss mellom å ikke gi noe volum eller gi "for mye", lar seg bruke i klinisk praksis og resulterer i mindre blodtap og bedre overlevelse. På denne bakgrunn er det ikke rart at spørsmålet om tidlig (pre-hospital) volumterapi fremdeles er kontroversielt.

Hvilken væske som skal velges til volumerstatning, er også kontroversielt. Konsentrat av albumin er det eneste aktuelle blodproduktet, men det foreligger ikke dokumentasjon som tilsier at albumin er bedre enn kunstige kolloider eller krystalloider. Forbruket av albumin i Norge har falt betydelig de senere årene. Utredningsgruppen er kjent med at de fleste sykehus i Norge nå ikke lenger bruker albumin til volumerstatning ved akutte blødninger. I Norge er i likhet med de fleste europeiske land, isotone krystalloider førstevalget som volumterapi (133). Ved større volumbehov bruker mange også kunstige kolloider (gelatiner, dekstraner, stivelseprodukter).

Oksygentransport

De fysiologiske forandringene som skjer ved akutt blødning er godt beskrevet i litteraturen. Det er ikke tvingende grunn til å gi erytrocytter til et ungt, ellers friskt menneske som taper 2/3-3/4 av sitt blod så lenge man opprettholder blodvolumet ved å tilføre annen væske intravenøst. I overensstemmelse med dette tilsier resultater på operasjoner på pasienter som nekter transfusjon at sykkelighet og dødelighet øker når hemoglobin synker under 6-7 g/dl. Risikoen øker mest hos pasienter med hjerte- og karsykdom. Retningslinjer i UK angir at erytrocytter ikke bør gis til ellers frisk person som har hemoglobinkonsentrasjon på over 7 g/dl (50-60% av normal verdi) (British blood transfusion society; Handbook of transfusion). Tall som er tilgjengelige, tilsier at praksis ved mange norske sykehus ligger nær opptil dette nivået. Hvor store variasjonene i praksis egentlig er, er likevel usikkert.

Det er publisert én større kontrollert klinisk undersøkelse som sammenligner resultater hos intensivpasienter som behandles i forhold til en restriktiv (hemoglobinkonsentrasjon ≤ 7 g/dl) eller liberal (≥ 10 g/dl) transfusjonsgrense. I denne undersøkelsen kom de pasientene best ut som ble behandlet med restriktiv grense. Undersøkelsen ble utført med ikke-leukocytffiltrerte erytrocyttpreparater, og disse gir hyppigere og alvorligere bivirkninger enn leukocytffiltrerte preparater. Undersøkelsen har derfor begrenset gyl-

dighet for norske forhold. Den har også begrenset gyldighet i forhold til behandling av akutt blødning, fordi mange intensivpasienter blir transfundert uten å ha akutt blødning.

I denne undersøkelsen gjorde man pasienter med sikkert eller truende hjerteinfarkt til gjenstand for egen analyse. Pasientene som fikk liberal transfusjonsgrense, kom noe bedre ut enn de med restriktiv grense, men forskjellen var ikke signifikant.

Det er ikke grunnlag for å slutte at blodbankerytrocytter har like god evne til å øke oksygentransport som ferske erytrocytter. Endringene som inntreffer ved lagring gir erytrocyttene redusert evne til å passere små kapillærer og til å avgi oksygen til vevene. Enkelte data taler for at dette kan gi klinisk målbart dårligere effekt av transfusjonen hvis erytrocyttene er mer enn 15-20 dager gamle. I 2 nye kliniske arbeider ble det ikke funnet effekt av å tilføre 1-2 enheter erytrocytter fra blodbank til moderat anemiske, normovolemiske pasienter. Disse data er ikke konklusive, men det er grunn til å være oppmerksomme på spørsmålet.

Det er tenkelig at erytrocyttenes alder er av særlig betydning for pasienter som må ha rask økning av evnen til oksygentransport, slik tilfellet er ved alvorlig, akutt blødning. Siden noen av forandringene går helt eller delvis tilbake etter transfusjon, kan det tenkes at blod som har vært lagret mer enn 2-3 uker, fortrinnsvis bør gis til pasienter som ikke blør og som kan tåle en noe forsinket økning av evnen til oksygentransport. Det skal understrekes at dette er rene hypoteser som trenger uttesting i kontrollerte, kliniske undersøkelser.

I begynnelsen av 1990-årene ventet mange at kunstige oksygenbærere ville overta mye av erytrocyttkonsentatens rolle, kanskje særlig ved akutt blødning. Forventningene er ikke innfridd. Nye preparater av polymerisert humant hemoglobin er under utvikling og kan tenkes å få en klinisk rolle. Særlig interessante kan de tenkes å være for å bedre oksygentilførselen til dårlig vaskularisert eller skadet vev, siden effekten ikke er avhengig av at erytrocytter skal passere svært små kapillærer. Jehovas vitners religiøse overbevisning utelukker ikke at de kan akseptere hemoglobinkonsentrater siden disse er cellefrie. Hemoglobinpreparater fra dyr synes utelukket til klinisk bruk på grunn av mulig infeksjonsoverføring (prioner mv). Tilførsel av perfluorokarboner kan redusere behovet for erytrocytter, men stoffene forutsetter høyt oksygentrykk i innåndingsluft og er derfor teknisk krevende å bruke.

En hovedkonklusjon er derfor at transfusjon av erytrocytter bygger på god forståelse av fysiologien ved akutt blodtap, men det er stor mangel på gode kliniske data som kan underbygge at transfusjon faktisk gir den forventete effekten. Det er mulig at en mer systematisk bruk av blodoppsamling med CellSaver kan bidra til redusert blodforbruk ved akutt blødning, men de kliniske situasjonene ligger ofte ikke til rette for bruk av slik apparatur.

Det finnes derfor ingen etablerte alternativer til transfusjon av erytrocytter ved akutt blødning. Samtidig er kunnskapen om effekten av å transfundere blodbankerytrocytter begrenset, og resultatene er til dels motstridende. Det bør være en høyt prioritert oppgave for transfusjonsmiljøet å fremskaffe kliniske og eksperimentelle data som kan gi grunnlag for mer evidensbasert praksis i dette feltet.

Hemostase

Det er vist at tap av 1-1,5 ganger plasmavolumet ved utskifting mot ikke plasmaholdig væske fører til at fibrinogenkonsentrasjonen reduseres til ca. 1/3 av utgangsverdien (134). Det skjer målbare reduksjoner i koagulasjonssystemets aktivitet når 1 til 1,5 ganger blodvolumet er gått tapt (135). Dette gir rasjonale for å tilføre koagulasjonsfaktorer, og især fibrinogen, ved hjelp av FFP/Octaplas hvis pasienten blør mer enn ett blodvolum, men kontrollerte kliniske studier mangler. Det er utført en rekke studier på blodsparing ved hjelp av ferskfrosset plasma, men studiene er små, vedrører nesten utelukkende elektive inngrep og gir ikke grunnlag for klare konklusjoner.

Det samme gjelder behovet for tilførsel av trombocytter. Utredningsgruppen har ikke funnet noen studier med relevans til anvendelse av trombocytter ved akutt blødning. Dette viser en alvorlig mangel på kunnskap, siden trombocytffunksjonen må antas å være av stor betydning for å oppnå god hemostase når akutt blødning skal behandles. Utredningsgruppen vil dessuten påpeke at behovet for trombocytter kan tenkes å øke hos pasienter med alvorlig anemi. Det inntreffer da forandringer i blodets strømningsforhold som gjør at trombocytterne i mindre grad presses ut mot siden i de små blodårene og derfor ikke kommer så godt til når det oppstår defekter i åreveggen (136). Det er en alminnelig kirurgisk erfaring at pasienter med alvorlig anemi blør mer under inngrep enn tilnærmet ikke-anemiske pasienter. Inntil evidensbaserte data foreligger, må transfusjon for å oppnå bedre hemostase bygge på klinisk skjønn sammen med vurdering av laboratoriedata. Utredningsgruppen finner ikke grunnlag for å vurdere om forbruket av trombocytter og plasma ved akutt blødning er adekvat i Norge.

Det er utført et stort antall randomiserte kontrollerte studier på legemidler som skal redusere blødning. Utredningsgruppen finner det påfallende at alminnelige legemidler til bruk ved blødning er så vidt grundig studert, mens det er stor mangel på gode studier av bruk av blod- og plasmaprodukter. Utredningsgruppen finner ikke grunnlag for å drøfte årsakssammenhengen inngående, men vil peke på at transfusjonstjenesten er idealistisk fundert, uten profittmotiveer, og at den har tradisjon for å være en "usynlig" del av helsetjenesten. Større vitenskapelig fokusering på klinisk hemoterapi kan over tid tenkes å gi betydelig helsegevinst for pasientene.

Utredningsgruppen vil opplyse om at den brede vitenskapelige dokumentasjon på blodsparende legemidler er utført på pasienter som gjennomgikk elektiv kirurgi. Effekt av slike legemidler er derfor dårligere dokumentert ved akutt blødning enn ved elektiv kirurgi. Det er vanskelig å gjennomføre studier med god randomisering ved akutte traumer og akutt kirurgi. Utredningsgruppen finner det likevel sannsynlig at studiene har overføringsverdi for akutt blødning.

Traneksamsyre er den eneste fibrinolysehemmer registrert i Norge. Et stort antall kontrollerte studier og flere meta-analyser har dokumentert den blodsparende effekten av traneksamsyre ved flere ulike kirurgiske intervensjoner. Fibrinolysehemmeren aprotinin er et grundig undersøkt blodsparende legemiddel, og de fleste studier har vist at aprotinin reduserer blodtapet ved flere typer kirurgi. Aprotinin er ikke registrert i Norge og er ikke så aktuelt til bruk i Norge da legemiddelet er utvunnet fra kveg. Det er ikke vist noen økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner ved bruk av de ovenfor nevnte fibrinolysehemmere. Desmopressin har vært brukt for å redusere peroperativt blodtap og transfusjonsbehov. En større Cochrane-analyse fra 2005 (96) har imidlertid vist at

det ikke foreligger dokumentasjon på blodsparende effekt. Det kan imidlertid ikke utelukkes at desmopressin kan ha effekt i enkelte subgrupper, for eksempel ved hjerte-tekirurgi. Det nyeste legemiddelet som har vært tatt i bruk for å redusere transfusjonsbehovet ved akutt blødning er rekombinant faktor VIIa (rFVIIa), særlig hos pasienter med blødning som følge av skader. Evidensgrunnlaget for bruk av rFVIIa er fremdeles begrenset. Mye taler for at effekten er reell, men dosering, pasientkategorier og behandlingstidspunkt er ikke avklart. Det er sannsynlig at rekombinant fremstilte faktorer som rFVIIa vil bli akseptert av Jehovas vitner.

I og med at det er få vitenskapelige studier på FFP / Octaplas ved akutt blødning er det også manglende kunnskap om hva som er kritisk konsentrasjon av protrombin og fibrinogen. Da protrombin er substratet til rFVIIa, vil det være vanskelig å få avklart rollen for rFVIIa ved akutt blødning, med mindre man konsentrerer seg om betydningen av tidlig intervensjon, for eksempel når det er gitt 4-6 enheter erythrocyttkonsentrat og pasienten fortsatt blør ukontrollert.

Utredningsgruppen vil påpeke at det ikke er funnet noe evidens for en særlig hemostatisk effekt av transfusjon av nytappet fullblod.

Hva er forsvarlig transfusjonspraksis ved akutt blødning?

Så lenge evidensgrunnlaget for hemoterapi forblir svakt, vil beslutning om transfusjon måtte tas ut fra klinisk skjønn og faglige retningslinjer, også ved akutt blødning. Disse må til enhver tid bygge på den kunnskap som er tilgjengelig og på det generelle kravet om at pasienten skal ha reell helsemessig gevinst av behandlingen. I transfusjonssammenheng forsterkes kravet av at giverens ønske om helsegevinst hos pasienten skal respekteres. Dessuten skal pasienter som nekter transfusjon, også behandles forsvarlig innenfor de rammene pasienten selv og gjeldende lovverk gir. Jehovas vitner aksepterer behandling med kunstige volumekspandere (krystalloider og kolloider) og med fibrinolysehemmere, og de fleste vil akseptere behandling med plasmaprodukter. Jehovas vitner aksepterer ikke trombocyttransfusjon, bl.a. fordi slike preparater alltid vil inneholde påviselige erythrocytter.

Transfusjon er alltid forbundet med en viss fare og skal derfor unngås hvis andre behandlingsmåter leder til målet uten vesentlig helsemessig ulempe for pasienten. Det synes klart at yngre, ellers friske pasienter har større hjerte-lungereserve enn eldre. Det synes derfor å være forsvarlig å sette transfusjonsgrensen lavere hos yngre enn hos eldre, i hvert fall hva angår erythrocytter. På den annen side skal det igjen understrekes at studier som viser effekt av transfusjon av erythrocyttkonsentrater fra blodbank, er mangelfulle.

På denne bakgrunn synes det umulig å angi faste grenser for hva som kan betraktes som forsvarlig versus uforsvarlig hemoterapi, eller om det brukes for mye blod i Norge, heller ikke ved behandling av akutt blødning. Det skal imidlertid understrekes at all transfusjon skal dokumenteres i pasientens journal og at dette, så langt det er praktisk mulig, også bør gjelde dokumentasjon av indikasjon og effekt av transfusjonen.

Fremtidige muligheter

Dersom det utvikles hemoglobinsolusjoner som ikke har alvorlige bivirkninger, bruken av plasma optimaliseres og nytten av rFVIIa dokumenteres tilfredsstillende, kan man se

for seg en endring av transfusjonspraksis ved akutt blødning. Praksis vil kunne bestå i tidlig intervensjon med rFVIIa, bedre styrt plasmabruk enn i dag, og bruk av cellefrie hemoglobinløsninger i initialfasen. Først på et senere stadium vil en i en slik sammenheng ta i bruk celleholdige blodprodukter. En slik praksis vil gjøre det lettere å behandle også Jehovas vitner.

I 2004 har en fransk gruppe (137) rapportert at de har lyktes med å fremstille modne, humane, røde blodlegemer (RBC) fra hematopoetiske stamceller. Dette kan være begynnelsen på en utvikling av et alternativ til erytrocytter fra blodbank, for eksempel til pasienter som har behov for erytrocytter med sjeldne blodtypekombinasjoner. En mulig praktisk bruk ligger imidlertid et godt stykke inn i fremtiden.

Avsluttende bemerkninger

Utredningsgruppen vil til slutt bemerke at det siden 1985 har foregått en meget betydelig ressurstilførsel til transfusjonsfeltet. Ressursene har for det meste gått til bedre sikring mot infeksjonsoverføring og til å lage renere produkter med færre bivirkninger. Det er forbausende at det i denne perioden har vært så lite fokus på å utvikle optimal klinisk transfusjonspraksis. Det er likevel ikke sikkert at økt kunnskap vil føre til omfattende reduksjon av bruk av blodprodukter i klinikken. Økende alder i befolkningen og økende antall blodkrevende terapeutiske prosedyrer kan godt komme til å kreve minst samme antall transfusjoner som i dag, men det bør være et overordnet mål at praksis i størst mulig grad er basert på god kunnskap. Det er også viktig å evaluere betydningen av de kvalitetsmessige endringene som skjer med blodprodukter ved lagring og eventuelt å finne løsninger som reduserer disse endringene.

Ved transfusjon benyttes produkter av humant blod gitt vederlagsfritt av medmennesker. Blodproduktene skal anvendes med respekt for den frivillige innsatsen. Dette gir kravet om mer evidensbasert praksis en ekstra dimensjon av etisk art. Av hensyn til pasienten skal man også huske at selv om blodet testes og produktene renses og foredles, vil det alltid være fare for alvorlige bivirkninger ved transfusjon.

8. Scientific summary

Background. Acute haemorrhage may be of great risk for the patient. Fast and efficient treatment is of the utmost importance. Blood and plasma products are used in many parts of clinical medicine in the treatment of acute haemorrhage in hospitals in Norway and other industrialized countries. Jehovah's Witnesses refuse, based on their religious beliefs, to receive blood and blood product transfusion. Many major surgical interventions have been performed on these patients. The organisation of Jehovah's Witnesses contacted the health authorities and raised the question whether there was unnecessary transfusion of blood in the Norwegian hospitals. This report is a result of this request. The Transfusion Service Quality Council has been contacted and supports the making of this HTA-report in order to optimize the use of bloodproducts in clinical medicine in Norway.

Purpose. Indications for use of blood and plasma products are wide, and a total assessment of all use of haemotherapy was considered too extensive. The review team chose to limit the task to assess the evidence base for transfusion versus alternative treatment in acute haemorrhage, defined as treatment instituted within 24 hours after the start of the acute haemorrhage. The report concerns the effect of treatment in volume replacement, oxygen delivery to prevent tissue hypoxia and haemostasis to stop or reduce bleeding by drugs and other methods. The review team was also asked to give an overview of side effects associated with transfusion in addition to legal and ethical considerations related to haemotherapy.

Search strategy and method. The review team has performed a health technology assessment according to internationally approved principles by doing a systematic review of the published literature. A systematic literature search was done to identify literature on acute haemorrhage in trauma and surgery within 24 hours after start of haemorrhage. The literature review was evaluated by three pairs of reviewers. The assessment was done stepwise starting with 2438 abstracts and ending with 81 studies approved as the evidence base. Information on legal aspects was given by the Norwegian Board of Health and the report includes a statement given by Jehovah's Witnesses.

The literature search was done in the databases Medline, EMBASE and Cochrane. No groups of patients should be excluded. The studies should include interventions to replace lost blood volume, ensure sufficient oxygen delivery to the tissues or drugs or other methods that were used to achieve good haemostasis. Outcomes were length of hospital stay, survival, complications and use of blood products. An updated literature search was made 13.01.2005.

Main results

Volume replacement. The only product derived from human blood, albumin, was not found to be more effective in fluid therapy in acute haemorrhage than colloids or crystalloids. No difference in effect between colloids and crystalloids was found. Whether volume resuscitation should be started prehospitally or not is still controversial, as well

as to what degree the blood pressure should be normotensive or hypotensive in the acute phase.

Oxygen transport. There is strong evidence for young and healthy individuals to tolerate a reduced haemoglobin concentration down to 5 g/l provided that the patient is kept normovolemic. At very low haemoglobin concentrations, reduced muscle power, fatigue and lightly reduced cognitive function can be observed, but this is normalized soon after retransfusion of own blood. No research has shown that erythrocytes stored in blood bank have the same effect whether used immediately or after some hours storage. This distinction is important as considerable changes occur in the properties of the erythrocytes during storage in the blood bank. To what degree these changes actually are of relevance for the results of haemotherapy, is not known.

It is possible, but has not been shown conclusively, that the reduced heart and lung capacity of older persons lead to a lower tolerance for acute anemia than in younger persons. It seems reasonable, therefore, to maintain a higher transfusion trigger level for the elderly and ill patients than the younger and healthier ones. The review team did not find good evidence, however, for this hypothesis. There is good evidence for being restrictive in using erythrocytes in intensive care, but reservations must be made regarding the use of erythrocyte concentrates containing leucocytes. Some studies indicate the need for a higher threshold value of haemoglobin in treatment of patients with unstable angine pectoris / myocardial infarction, but the evidence is not consistent. In Norway, leucocyte filtered erythrocyte concentrates are used and seem to be associated with less sideeffects. It is possible that a more liberal transfusion practice may be advantageous in elderly patients, but there is no good evidence for this view. Little evidence currently support the replacement of transfusion of erythrocytes with artificial oxygen carriers.

Haemostasis. There is good evidence for fibrinolytic agents reducing the need of transfusion during acute haemorrhage. There is low evidence for the use of freshly frozen plasma / Octaplas® in reducing the need for transfusions. The same applies to the use of specific coagulation factors. The number of studies are few and they are generally small. It is unclear what clinical use recombinant factor VIIa will get in the future. The results of the published studies diverge hence no firm conclusion about effect can be drawn. Only low evidence was found for the on transfusion of thrombocytes used in acute haemorrhage.

Conclusions by the review team. With the exception of fibrinolytic drugs that reduce the need for transfusion there is generally a weak evidence base for haemotherapy. It is especially weak for the transfusion of erythrocytes and thrombocytes. There are several uncertainties about the quality of transfusion products stored in blood banks. No study results indicate that practice in Norway involves too high consumption of blood and blood products. The increasing mean age of the population and the increasing number of new therapeutic possibilities may indicate that the need for bloodproducts will remain stable over time. It is considered a high priority for the Norwegian and international field of transfusion medicine to improve the evidencebase for haemotherapy.

9. Referanser

- (1) Sigmund H. Alternativer til blodtransfusjon. Rapport fra det internasjonale ISPOT-projekt om teknologier til begrensnng af almindelig blodtransfusjon ved planlagte operationer. Medicinsk Teknologivurdering 3 (2). 2001.
- (2) Starr D. Blood. An epic history of medicine and commerce. 1999.
- (3) Bradburn JM. Blood. Art, Power, Politics and Pathology. 2001.
- (4) Heier HE. Blod og samfunn. Spesialoppgave ved Senter for helseadministrasjon, Oslo. 2000.
- (5) Messmer K S-PLKWHK. Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. Adv Microcirc 1972;4,1-77.
- (6) Heier HE. A personal perception of the history of blood and transfusion. Proceedings Paper. Vox Sanguinis 2002;83(Suppl. 1):121-123.
- (7) Wallace EL, Churchill WH, Surgenor DM, Cho GS, McGurk S. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1994. Transfusion 1998;38:625-636.
- (8) Décary F. Personlig meddelelse 2004. 2004.
- (9) Heier HE. Produksjon og forbruk av blod og blodprodukter i Norge. Momenter til kvalitetssikring i transfusjonsmedisin. Tidsskr Nor Lægeforen 1993;113:18-22.
- (10) Sirchia G, Giovanetti AM, McClelland DBL, Fracchia GN. Safe and Good Use of Blood in Surgery. Use of blood products and artificial colloids in 43 European Communities. 1994.
- (11) Reine PA, Kongsgaard UE. Hemoglobingrenser og transfusjonspraksis blant norske anestesiloger. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124,2610-2612.
- (12) Capraro L, Nuutinen L, Myllyla G. Transfusion thresholds in common elective surgical procedures in Finland. Vox Sanguinis 2000; 78:96-100.
- (13) Pillgram-Larsen J, Heier HE, Gran B, Hestnes M, Skaga NO. Transfusjonspraksis ved store traumer. 2004.
- (14) Hasley PB, Lave JR, Hanusa BH, Arena VC, Ramsey G, Kapoor WN et al. Variation in the use of red blood cell transfusions. A study of four common medical and surgical conditions. Medical Care 1995; 33:1145-1160.
- (15) Goodnough LT, Johnston MFM, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. JAMA 1991; 265:86-90.

- (16) Intern statistikk ved Blodbanken i Oslo. 2004.
- (17) Williamson LM. Using Haemovigilance Data to Set Blood Safety Priorities. *Vox Sanguinis* 2002; 83(Suppl 1):65-69.
- (18) Wells AW, Mounter PI, Chapman CE, Stainsby D, Wallis JP. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *British Medical Journal* 2002; 325:803.
- (19) Heier HE, Pillgram-Larsen J, Gran B, Krog A, Hestnes M, Skaga O. Consumption of blood products in a large, general hospital. 2004. ISBT (International Society of Blood Transfusion) XV Regional Congress, Athens, Greece., Conference abstract.
- (20) Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000;40: 457-460.
- (21) Lieberman JA. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂.kg⁻¹.min⁻¹. *Anesthesiology* 2000;92,407-413.
- (22) Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279,217-221.
- (23) Weiskopf RB. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92,1646-1652.
- (24) Simon TL, Dzik W, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. Third Edition. 2002.
- (25) Kaul HL, Dureja GP. Massive unanticipated blood loss during surgery: Infusion and outcome. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 1996;6:33-37.
- (26) Liljestrand J. Reducing perinatal and maternal mortality in the world: the major challenges. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:877-880.
- (27) Bewley S, Creighton S. 'Near-miss' obstetric enquiry. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1997;17:26-29.
- (28) Eggebo TM, Gjessing LK. [Hemorrhage after vaginal delivery]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120:2860-2863.
- (29) Eggebo TM, Gjessing LK. [Hemorrhage after Cesarean section]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120:2864-2866.
- (30) Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson K. *Blood Banking and Transfusion Medicine. Basic Principles and Practice*. 2003.
- (31) Gourley IS, Silberstein LE. Immunomodulation p 413-20. *Blood Banking and Transfusion: Basic Principles & Practice*. Churchill Livingstone. 2002.

- (32) Flesland Ø. Personlig meddelelse 2004.
- (33) Klein HG. Allogeneic transfusion risks in the surgical patient. *American Journal of Surgery* 1995;170, 21S-26S.
- (34) Heier HE, Kornstad L, Ekstern, nasjonal kvalitetskontroll i blodtypeserologi. Betydning for kvalitetssikring i transfusjonsmedisin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993;113:3155-3158.
- (35) Walsh TS. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Critical Care Medicine* 2004;32,364-371.
- (36) Labori KJ, Bjornbeth BA, Hvattum E, Lyberg T, Raeder MG. Intravenous bilirubin, dibromosulfophthalein, and bromosulfophthalein infusions uncouple biliary phospholipid and cholesterol secretion from bile acid secretion by inhibiting hepatic phosphoglycoprotein-3 activity in pigs. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:873-882.
- (37) Nilsen Ø. Personlig meddelelse. 2004.
- (38) Blodtransfusjonstjenesten i Norge: Statistikk for 2003. ISSN 1502-7775. 2005.
- (39) Jensenius M, Hoel T, Heier HE. *Yersinia enterocolitica*-sepsis etter blodtransfusjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995;115:940-942.
- (40) Reed W, Fiebig EW, Lee T-H, Busch MP. Microchimerism and Graft-Versus-Host Disease p 413-20. *Blood Banking and Transfusion: Basic Principles & Practice*. Churchill Livingstone. 2002.
- (41) Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin. Blodtransfusjonstjenesten i Norge: statistikk for 2003. Utgitt i samarbeid med Sosial- og Helsedirektoratet og Norges Røde kors blodprogram. ISSN 1502-7775. 2005.
- (42) National blood users group. A guideline for the use of blood and blood components in the management of massive haemorrhage. Issued by the National Blood Users Group.
- (43) National Institute for Clinical Excellence. Pre-hospital initiation of fluid replacement therapy in trauma. *Technology Appraisal* 74. 2004.
- (44) Spence RK. Consensus Conference: Blood Management, Surgical Practice Guidelines. *The American Journal of Surgery* 1995; 170(6A suppl.).
- (45) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323:334-336.
- (46) Dretzke J, Sandercpck J, Bayliss S, Burls A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of prehospital intravenous fluids in trauma patients. *Health Technology Assessment* 8[23]. 2004.

- (47) Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, issue 3.
- (48) Bickell WH et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *New England Journal of Medicine* 1994;331,1105-1109.
- (49) Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on in-hospital mortality. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2002;52:1141-1146.
- (50) Chesnut RM. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *Journal of Trauma* 1993;34,216-222.
- (51) Alderson P. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 [4]. 2004.
- (52) The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004;350,2247-2256.
- (53) Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 [1]. 2002.
- (54) Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;1-38.
- (55) Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Gorg C, Geisen C, Mehlhorn U et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99:42-47.
- (56) Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: A randomised, double-blind study. *Drugs in R & D* 2004;5:1-9.
- (57) James MF, Latoo MY, Mythen MG, Mutch M, Michaelis C, Roche AM et al. Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. - *Anaesthesia* 2004; 59:738-742.
- (58) Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 [4]. 2004.
- (59) Jones SB, Whitten CW, Monk TG. Influence of crystalloid and colloid replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolemic hemodilution. *Journal of Clinical Anesthesia* 2004; 16:11-17.

- (60) Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid Resuscitation Strategies: A systematic Review of Animal Trials. *The Journal of Trauma* 2003; 55:571-589.
- (61) Dickinson K, Roberts I. Medical anti-shock trousers (pneumatic anti-shock garments) for circulatory support in patients with trauma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;1-10.
- (62) Hensleigh PA. Anti-shock garment provides resuscitation and haemostasis for obstetric haemorrhage. *BJOG* 2002;109:1377-1384.
- (63) Hill SR. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane Library* [Issue 3]. 2004.
- (64) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?[see comment]. *Critical Care Medicine* 2001;29:227-234.
- (65) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine* 2004;340:409-417.
- (66) Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: Effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39:1070-1077.
- (67) Suttner S, Piper SN, Kumle B, Lang K, Rohm KD, Isgro F et al. The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 99:2-11.
- (68) Carson JL, Terrin ML, Barton FB, Aorin R, Greenburg AG, Heck DA MJ et al. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobinlevel-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;38,522-529.
- (69) Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1997; 155:1618-1623.
- (70) Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2004;18:369-374.
- (71) Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060.
- (72) Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-729.
- (73) Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 1994;34:290-296.

- (74) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gemert AWMM, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1999;89:861-869.
- (75) Mercer KG, Spark JI. Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm. *BJS* 2004;91:1443-1448.
- (76) Torella F, Haynes SL, Kirwan CC, Bhatt AN, McCollum CN. Acute normovolemic hemodilution and intraoperative cell salvage in aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery* 2002;36:31-34.
- (77) Ouriel K, Shortell CK, Green RM, DeWeese JA. Intraoperative autotransfusion in aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery* 1993;18:16-22.
- (78) Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 2003;54:898-907.
- (79) Cinat ME. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Archives of Surgery* 1999;134:964-970.
- (80) Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Burch JM, Haenel JB, Garcia J et al. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 1998;187:113-122.
- (81) Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Ness PM, Norris EJ, Carson JL et al. The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable. *Journal of the American College of Surgeons* 2002;195:445-455.
- (82) Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, Van Huynegem L, Welte M et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery results of a European phase 3 study. *Anesthesiology* 2002;97:1338-1349.
- (83) Rittoo D, Gosling P, Bonnici C, Burnley S, Millns P, Simms MH et al. Splanchnic oxygenation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair and volume expansion with eloHAES. *Cardiovascular Surgery* 2002;10:128-133.
- (84) Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM et al. Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia. *New England Journal of Medicine* 1986; 314:1653-1656.
- (85) LaMuraglia GM, O'Hara PJ, Baker WH, Naslund TC, Norris EJ, Li J et al. The reduction of the allogenic transfusion requirement in aortic surgery with a hemoglobin-based solution. *Journal of Vascular Surgery* 2000;31:299-308.

- (86) Vane LA, Funston JS, Kirschner R, Harper D, Deyo DJ, Traber DL et al. Comparison of transfusion with DCLHb or pRBCs for treatment of intraoperative anemia in sheep. *Journal of Applied Physiology* 2002;92:343-353.
- (87) Song D, Olano M, Wilson DF, Pastuszko A, Tammela O, Nho K et al. Comparison of the efficacy of blood and polyethylene glycol-hemoglobin in recovery of newborn piglets from hemorrhagic hypotension: effect on blood pressure, cortical oxygen, and extracellular dopamine in the brain. *Transfusion* 1995;35:552-558.
- (88) van der Hoeven MA, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Relationship between mixed venous oxygen saturation and markers of tissue oxygenation in progressive hypoxic hypoxia and in isovolemic anemic hypoxia in 8- to 12-day-old piglets. *Critical Care Medicine* 1999;27:1885-1892.
- (89) Fitzgerald RD. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25:726-732.
- (90) Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. *Anaesthesia & Intensive Care* 2003;31:529-537.
- (91) Husted H, Blond L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen TW, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty: A prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 2003;74:665-669.
- (92) Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57:1005-1032.
- (93) Armellini G, Casella S, Guzzinati S, Pasini L, Marcassa A, Giron G. Tranexamic acid in aortic valve replacement. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 2001;15:331-335.
- (94) Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial.[see comment]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2004;112:154-157.
- (95) Andreasen JJ, Nielsen C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004; 26:311-317.
- (96) Carless PA. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* [Issue 3]. 2004.
- (97) Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery - A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thrombosis & Haemostasis* 1995;74:1064-1070.

- (98) Zhou Y-N, Peng G-Y, Wu J, Xu C-P. Comparison of octreotide, vasopressin, and omeprazole in patients with acute bleeding portal hypertensive gastropathy: A controlled study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:973-979.
- (99) Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:106-110.
- (100) Acharya G, Al Sammarai MT, Patel N, Al Habib A, Kiserud T. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarian section. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2001;80:245-250.
- (101) Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta- analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesthesia & Analgesia* 1997;85:1258-1267.
- (102) Barer D, Ogilvie A, Henry D, Dronfield M, Coggon D, French S et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *New England Journal of Medicine* 1983; 308:1571-1575.
- (103) Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints.[see comment]. *Lancet* 1999; 354:1940-1947.
- (104) Chauhan S, Das SN, Bisoi A, Kale S, Kiran U. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 2004; 18:141-143.
- (105) Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;1-11.
- (106) Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth K-H et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: A double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-205.
- (107) Lodge JPA, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C, Cherqui D et al. Recombinant Coagulation Factor VIIa in Major Liver Resection - A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Trial. *Anesthesiology* 2005;102:269-275.
- (108) Raobaikady R R. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis and acetabulum: a double blind, randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2005;94,586-591.

- (109) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. [Review] [100 refs]. *British Journal of Haematology* 2004;126:139-152.
- (110) Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *BJA* 2004;92:178-186.
- (111) Leyh RG, Bartels C, Joubert-Hubner E, Bechtel JFM, Sievers HH. Influence of modified ultrafiltration on coagulation, fibrinolysis and blood loss in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;19:145-151.
- (112) Carless PA. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Library* [Issue 3]. 2004.
- (113) Holcomb JB, Pusateri AE, Harris RA, Reid TJ, Beall LD, Hess JR et al. Dry fibrin sealant dressings reduce blood loss, resuscitation volume, and improve survival in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 1999;47:233-242.
- (114) Sivri B, Oksuzoglu G, Bayraktar Y, Kayhan B. A prospective randomized trial from Turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47:168-173.
- (115) Larson AW, Cohen H, Zweiban B. Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of a prospective randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1986;255:497-500.
- (116) Schubert T, Smith O, Kirkpatrick S, Chen S, Molos M. Improved survival in variceal hemorrhage with emergent sclerotherapy. *American Journal of Gastroenterology* 1987;82:1134-1137.
- (117) Longstreth GF, Feitelberg SP. Hospital care of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1991 versus 1981. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1994;19:189-193.
- (118) Erstad BL. Octreotide for acute variceal bleeding. [Review] [28 refs]. *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35:618-626.
- (119) Florentino-Pineda I, Thompson GH, Poe-Kochert C, Huang RP, Haber LL, Blakemore LC. The Effect of Amicar on Perioperative Blood Loss in Idiopathic Scoliosis: The Results of a Prospective, Randomized Double-Blind Study. *Spine* 2004;29:233-238.
- (120) Cole JW, Murray DJ, Snider RJ, Bassett GS, Bridwell KH, Lenke LG. Aprotinin Reduces Blood Loss during Spinal Surgery in Children. *Spine* 2003;28:2482-2485.

- (121) Taggart DP, Djapardy V, Naik M, Davies A. A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2003;126:1087-1094.
- (122) Mossinger H, Dietrich W, Braun SL, Jochum M, Meisner H, Richter JA. High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2003;75:430-437.
- (123) Palmer JD, Francis JL, Pickard JD, Iannotti F. The efficacy and safety of aprotinin for hemostasis during intracranial surgery. *Journal of Neurosurgery* 2003;98:1208-1216.
- (124) Jeserschek R, Clar H, Aigner C, Rehak P, Primus B, Windhager R. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery. *Journal of Bone & Joint Surgery* 2003; 85:174-177.
- (125) Porte RJ, Leebeek FWG. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002;62:2193-2211.
- (126) Dutton RP. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma* 57, 709-719. 2004.
- (127) Rossaint et al. The use of Recombinant Factor VIIa in Trauma. *Intensive Care Medicine* 30 (Suppl)[Abstract # 771]. 2004.
- (128) Birchall J, Doree C, Gill R, Keeling D, McClelland B, Stanworth S. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1-7.
- (129) Faggrupperen i laboratoriemedisin i Helseregion 1. Delrapport for immunologi og transfusjonsmedisin. 1996.
- (130) Solheim BG, Leivestad T, Hanssen LE. Endringer i blodforbruk - betydningen av ressursmessige og økonomiske forhold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993;113: 61-64.
- (131) Fosse E, Heier HE. Endret bruk av albumin ved Oslos sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996;116:54-57.
- (132) Søreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient - a clinical update. *Injury* 2005;36:1001-1010.
- (133) Shortgen F, Deye N, Brochard L for the CRYCO Study Group. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30:2222-2229.
- (134) Collins JA (ed). Massive transfusion in surgery and trauma. Urbaniak SJ, editor. Intensive plasma changes - effects on haemostasis. 1982. New York, Alan Liss.

- (135) Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfuse patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991;96:770-773..
- (136) Turitto VT, Weiss HJ, Baumgartner HR. The effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium exposed to citrated human blood. *Microvasc Res* 1980;19:352-365.
- (137) Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, Chalmers D, Kiger L, Cynober T et al. Ex vivo generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells. *Nature Biotechnology* 2005;23:69-74.
- (138) Penner M, Fingerhut D, Tacke A. [Effect of a new 10% hydroxyethyl starch solution HES/270/0.5 on blood coagulation, blood loss and hemodynamics in comparison with 3.5% PPL]. [German]. *Infusionstherapie* 1990;17:314-318.
- (139) Avorn J, Patel M, Levin R, Winkelmayr WC. Hetastarch and bleeding complications after coronary artery surgery.[see comment]. *Chest* 2003;124:1437-1442.
- (140) McGill N, O'Shaughnessy D, Pickering R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomised controlled trial.[see comment][erratum appears in *BMJ* 2002 Jul 20;325(7356):142]. *BMJ* 2002; 324:1299.
- (141) Hardy J-F, Fenton PM, Harmer M. Effectiveness of blood transfusion in Malawi. *Anaesthesia* 2000; 55:613-614.
- (142) Mazer CD. Con: Shed mediastinal blood should not be reinfused after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 1995;9:100-102.
- (143) Dietrich W. Pro: Shed mediastinal blood retransfusion should be used routinely in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 1995;9:95-99.
- (144) Rowbottom JR, Nearman H. Fluid replacement: Crystalloid, colloid and hemoglobin substitutes. *Progress in Anesthesiology* 1996;10:315-331.
- (145) Blajchman MA, Hebert PC. Red blood cell transfusion strategies. [Review] [24 refs]. *Transfusion Clinique et Biologique* 2001;8:207-210.
- (146) Villarejo F, Rizzolo M, Lopez E, Domeniconi G, Arto G, Apezteguia C. [Acute anemia in high digestive hemorrhage. Margins of security for their handling without transfusion of red globules]. [see comment]. [Spanish]. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 1999;29:261-270.
- (147) Bell K, Stott K, Sinclair CJ, Walker WS, Gillon J. A controlled trial of intra-operative autologous transfusion in cardiothoracic surgery measuring effect on transfusion requirements and clinical outcome. *Transfusion Medicine* 1992;2:295-300.

- (148) Behrman MJ, Keim HA. Perioperative red blood cell salvage in spine surgery. A prospective analysis. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1992;(278): 51-57.
- (149) Woolson ST, Watt JM. Use of autologous blood in total hip replacement. A comprehensive program. *Journal of Bone & Joint Surgery* 1991;73:76-80.
- (150) Tremper KK, Friedman AE, Levine EM, Lapin R, Camarillo D. The preoperative treatment of severely anemic patients with a perfluorochemical oxygen-transport fluid, Fluosol-DA. *New England Journal of Medicine* 1982;307:277-283.
- (151) Spence RK, Costabile JP, Young GS, Norcross ED, Alexander JB, Pello MJ et al. Is hemoglobin level alone a reliable predictor of outcome in the severely anemic surgical patient? *American Surgeon* 1992; 58:92-95.
- (152) Carson JL, Willett LR. Is a hemoglobin of 10 g/dL required for surgery? *Medical Clinics of North America* 1993;77:335-347.
- (153) Gombotz H, Schatz E. Tolerance of perisurgical anaemia. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 2002;29:163-166.
- (154) Godet G, Bertrand M, Samama CM, Barre E, Fleron MH, Baron JF et al. Aprotinin to decrease bleeding and intraoperative blood transfusion requirements during descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysmectomy using cardiopulmonary bypass. *Annals of Vascular Surgery* 1994;8:452-456.
- (155) Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. [Review] [50 refs]. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing* 2004;18:170-182.
- (156) Kotto-Kome AC, Garcia MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on "early" and "late" erythrocyte transfusions: a meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2004;24:24-29.
- (157) Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2004;15:979-986.
- (158) Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, Leonard SR, Nikaidoh H, Nizzi F et al. Fresh Whole Blood versus Reconstituted Blood for Pump Priming in Heart Surgery in Infants. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:1635-1644.
- (159) Isacson S. Tranexamic acid in acute upper gastrointestinal bleeding. [Review] [8 refs]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology - Supplement* 1987;137: 64-66.
- (160) Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1989;298:1142-1146.

- (161) Stiel D, Barnes PR, Rupp DC, Byth K, Heap TR. Cimetidine reduces the risk of rebleeding from duodenal ulcers displaying signs of recent haemorrhage. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1984;19:798-801.
- (162) Despotis GJ, Hogue CW. Pathophysiology, prevention, and treatment of bleeding after cardiac surgery: A primer for cardiologists and an update for the cardiothoracic team. *American Journal of Cardiology* 1993;83:15B-30B.
- (163) Carless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *British Journal of Surgery* 2002;89:698-703.
- (164) Friederich PW, Geerdink MG, Spataro M, Messelink EJ, Henny CP, Buller HR et al. The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2000;11:Suppl-32.
- (165) Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. [Review] [22 refs]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2004;128:442-448.
- (166) Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, Rutledge Harding SM, Thomson DJ, Gauthier L et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Canadian Journal of Surgery* 1994;37:33-36.
- (167) Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Kiziltepe U, Eyiletten Z, Durdu MS et al. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2003;126:666-670.
- (168) Hekmat K, Zimmermann T, Kampe S, Kasper SM, Weber HJ, Geissler HJ et al. Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: A prospective, randomised, double-blind trial. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20:121-126.
- (169) Boeuf B, Poirier V, Gauvin F, Guerguerian AM, Farrell CA, Lacroix J. Naloxone for shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1-16.
- (170) Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Influencing the practice and outcome in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1997;41:606-611.
- (171) Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. [see comment]. *Lancet* 1997;350:1495-1499.

- (172) Freeman JG, Cobden I, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1989;11:58-60.
- (173) Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121:110-117.
- (174) Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Metreau JM, Fort E et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993;18:61-65.
- (175) Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR, Strong RM, Levine J, Mills PR et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices.[see comment]. *Hepatology* 1989;10:958-961.
- (176) Sung JJ, Chung SC, Lai CW, Chan FK, Leung JW, Yung MY et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage.[see comment]. *Lancet* 1993;342:637-641.
- (177) Spence RK. Emerging trends in surgical blood transfusion. *Seminars in Hematology* 1997;34 (3 Suppl. 2):48-53.
- (178) Moroz VV, Vorobyev SI, Ivanitsky GR. Perfluorocarbon blood substitute 'Perftoran' in clinical application. *Artificial Cells Blood Substitutes & Immobilization Biotechnology* 1998;26:73.
- (179) Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care Medicine* 1998;26:225-235.
- (180) Wedgwood JJ, Thomas JG. Peri-operative haemoglobin: An overview of current opinion regarding the acceptable level of haemoglobin in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology* 1996;13:316-324.
- (181) Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *American Journal of Surgery* 1995;170(6 SUPPL.):32S-35S.
- (182) Marty-Ane CH, Alric P, Picot MC, Picard E, Colson P, Mary H. Ruptured abdominal aortic aneurysm: Influence of intraoperative management on surgical outcome. *Journal of Vascular Surgery* 1995; 22:780-786.
- (183) Elechi EN, Elechi GN. Surgical management of patients with severe anaemia due to acute blood loss: A care for withholding perioperative blood transfusion. *East African Medical Journal* 1995;72:343-344.
- (184) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292,1555-1562.

- (185) Horsey PJ. Multiple trauma and massive transfusion. *Anesthesia* 1997;52, 1027-1029.
- (186) Revell M GIPK. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *Journal of Trauma* 2003;54, S63-S67.
- (187) Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2004;40:2293-2306.
- (188) Spence RK. Current Concepts and Issues in Blood Management. *Orthopedics* 2004; 27(6/Supplement):643-651.
- (189) Brown JA, Garlitz C, Gomella LG, McGinnis DE, Diamond SM, Strup SE. Perioperative morbidity of laparoscopic radical prostatectomy compared with open radical retropubic prostatectomy. *Urologic Oncology* 2004;22:102-106.
- (190) Oladapo OT. Elective abdominal hysterectomy in Nigerian Jehovah's Witnesses. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;24:690-693.
- (191) Gotzsche PC, Moller AM, Pedersen T. [Albumin or physiologic saline to hypovolemic intensive care patients?]. [Danish]. *Ugeskrift for Laeger* 2004;166:3835.
- (192) Navarra G, Lorenzini C, Curro G, Sampiero G, Habib NH. [Radiofrequency-assisted hepatic resection--first experience]. [Italian]. *Annali Italiani di Chirurgia* 2004;75:53-56.
- (193) Casati V, Della VP, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2004;128:83-91.
- (194) Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. [Review] [37 refs]. *Critical Care Clinics* 2004;20:225-235.
- (195) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Annals of Surgery* 2004;240:698-708.
- (196) Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ, Millward BL, Fazio VW. Operative blood loss and use of blood products after laparoscopic and conventional open colorectal operations. *Archives of Surgery* 2004; 139:39-42.
- (197) Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fusciardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia* 2004;99:262-271.

- (198) Morales M, Ceysens G, Jastrow N, Viardot C, Faron G, Vial Y et al. Spontaneous delivery or manual removal of the placenta during caesarean section: a randomised controlled trial. *BJOG* 2004;111:908-912.
- (199) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004; 44:934-940.
- (200) Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview.[see comment]. [Review] [24 refs]. *JAMA* 2004;292:89-96.
- (201) Freeman WD, Brott TG. Recombinant factor VIIa for. *Mayo Clin Proc* . 2005.
- (202) Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory MN et al. Diasprin Cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock. *JAMA* 1999;282,1857-1864.
- (203) Price JD, Sear JW, Venn RM. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. [Review] [28 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 [1]. 2004.
- (204) Hess JR. Update on alternative oxygen carriers. *Vox Sanguinis* 2004;87(Suppl. 2):132-135.
- (205) Kovesi T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sanguinis* 2003;84:2-10.
- (206) Gohel MS, Bulbulia RA, Slim FJ, Poskitt KR, Whyman MR. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion (including Jehovah's Witnesses). *The Royal College of Surgeons of England* 2005;87:3-14.
- (207) Rock WA, Meeks GR. Managing Anemia and Blood Loss in Elective Gynecologic Surgery Patients. *The Journal of Reproductive Medicine* 2001;46:507-514.
- (208) Castellini P, Pinotti M, Scalise L. Particle image velocimetry for flow analysis in longitudinal planes across a mechanical artificial heart valve. *Artif Organs* 2004;28:507-13.

10. Vedlegg

10.1 Oversikt over ekskludert litteratur ved Trinn 3 /

Table of excluded literature at stage three

1st author	Cause for exclusion
Penner M (138)	Concerns a hydroxyethylstarch preparation that is not in use.
Avorn J (139)	Concerns a hydroxyethylstarch preparation that is not in use.
McGill N (140)	Concerns intraoperative cell salvage in elective cardiac bypass surgery. In Norway is used heart-lung machine in such surgery of these patients and minimal blood loss occur during surgery.
Fenton PM (141)	Study from Malawi, Africa. Little information about transfusion trigger levels. External validity doubtful. Evidence level 2-.
Mazer CD (142)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Dietrich W (143)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Rowbottom JR (144)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Shortgen F (133)	Survey on use of volume expanders in several countries
Blajchman (145)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Villarejo (146)	Randomisation not clearly described. Conclusions from results of subgroup analyses that are not shown in the text.
Bell (147)	Low study quality. Low validity
Behrman (148)	Not about transfusionstriggers, historic controls, methods not satisfactory
Woolson (149)	Concerns preoperative autologous donation. See ISPO-rapporten (1)
Tremper (150)	Pilot study; n=7
Spence (151)	Selected, retrospective patient serie
Carson (152)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Gombotz (153)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Godet (154)	Older study. Not relevant
Bain (155)	Not relevant intervention. About transfusion in newly born
Kotto-Kome (156)	Not relevant intervention and patient group
Cella (157)	Report of 5 studies on darbepoetin alfa; an erythropoietic protein
Mou (158)	About priming of the cardiopulmonary bypass circuit for cardiac surgery in infants
Isacson (159)	Study from 1987. Later SR used.
Henry (160)	Study from 1989. Later SR used.
Stiel (161)	Not relevant. The drug Cimetidine was used to prevent rebleeding.
Despotis (162)	Not relevant. Unsystematic review
Carless (163)	This SR is updated.
Friederich (164)	Interimanalysis, see reference (106)

Sedrakyan (165)	About Aprotinin, a hemostatic drug derived from cattle; a drug not in sale in Norway
Sheridan (166)	Use of Desmopressin in a patients with a particular bleeding disorder
Sirlak (167)	Randomization procedure explained shortly in one sentence. About treatment of blood oozing after surgery.
Jeserschek (124)	Aprotinin
Palmer (123)	Aprotinin
Mösinger (122)	Aprotinin
Taggart (121)	Aprotinin
Cole (120)	Aprotinin
Hekmat (168)	Aprotinin
Florentino-Pineda (119)	About epsilon aminocaproic acid, a drug not in sale in Norway
Boeuf B (169)	Cochrane review about Naloxene. This drug is not in use in Norway.
Rockall (170)	Not relevant. About evaluation of new guidelines.
Avgerinos (171) Freeman (172) Villanueva (173) Silvain (174) Valenzuela (175) Sung (176)	About sclerotherapy. Rare form of treatment in Norway. Use SR by Erstad (118)
Birchall (128)	Protocol for Cochrane review about factor rVIIa; july 2003.
Spence (177)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Bewley (27)	Retrospective patient series
Moroz (178)	Congress abstract; not relevant
Rady (179)	Cases are patients undergoing cardiac surgery; not for treatment of acute hemorrhage
Wedgwood (180)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Carson (181)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Marty-Ané (182)	Retrospective study; historic controls
Elechi (183)	Poor external validity. About handling patients with anemia due to blood loss
Rao (184)	Not about acute hemorrhage
Horsey (185)	Editorial
Dutton (126)	rFactor VIIa: Mixed patient population
Revell (186)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Ludwig (187)	Treatment of anemia in cancer patients.
Spence (188)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Brown (189)	About rates of complications in prosectomy
Oladapo (190)	Retrospective study of weak external validity
Götzsche (191)	Editorial. Evidence level 4
Navarra (192)	About surgical method in liver resection
Casati (193)	Control group not relevant
Hébert (194)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Poon (195)	Not relevant outcome, not RCT, use historic controls
Kiran (196)	Comparisons of surgical techniques

Couvret (197)	Electiv surgery and not relevant
Morales (198)	Not relevant intervention
Matsubayashi (199)	Case presentation on Hepatitis E
Petersen (200)	Not relevant intervention
Freeman (201)	Publication on study description/protocol only; rFactor VIIa
Sloan (202)	Hemacist; no longer relevant form of treatment
Bain (155)	Non-systematic review. Evidence level 4.
Price (203)	Not about acute bleeding but optimalization of circulation during elective surgery
Hess (204)	Non-systematic review on alternative oxygen carriers
Kovesi (205)	Non-systematic review on approaches to reduce allogeneic blood transfusions
Gohel (206)	Non-systematic review on approach in elective major surgery where patients refuse blood transfusion
Rock (207)	Non-systematic review about options to treat perioperative anemia in gynecologic surgery patients
Castellini (208)	Not relevant intervention or for background information

10.2 Søkestrategi / Search strategy

1. exp anemia/
2. hypovolemia/
3. hypoxemia/
4. (acute and (bleeding or hemorrhage or haemorrhage)).tw.
5. blood loss, surgical/
6. postoperative hemorrhage/
7. or/1-6
8. exp *blood transfusion/
9. *hemodilution/ and normovolemic.tw.
10. ((intraoperative or perioperative) and autotransfusion).tw.
11. ((transfusion or substitution) and blood).tw.
12. (autologous and blood and donation).tw.
13. or/8-12
14. epocetin alfa/ or (darbepotin or epoetin or epogen).tw.
15. exp *antifibrinolytic agents/ or tranexamix acid.tw.
16. 6-aminocaproic acid/ or caprogel.tw.
17. factor VII/ or (novoseven or feiba).tw.
18. blood substitutes/ or plasma substitutes/
19. fluorocarbons/
20. fresh frozen plasma.tw.
21. albumin.mp.
22. plasma expanders\$1.tw.
23. oxygen carrier\$1.tw.
24. or/14-23
25. (ae or pd or tu).fs.
26. 24 and 25
27. 13 or 26
28. ((random\$ or placebo\$ or (metaanaly\$ or meta-analy\$ or meta analy\$) or (systema-

tic adj (review\$ or overview\$) or (clin\$ and trial\$) or (control\$ and (trial\$ or stud\$)) or crossover or cross-over or (single or double or triple or treble) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.

29. exp epidemiologic research design/ or exp evaluation studies/ or exp clinical trials/ or comparative study.sh.

30. (clinical trial or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial or evaluation studies or controlled clinical trial).pt.

31. 1469-493x.is.

32. or/28-31

33. 7 and 27 and 32

34. length of stay/ or exp treatment outcome/ or outcome.tw. or survival/ or exp mortality/ or mo.fs. or co.fs. or complications.hw.

35. 33 and 34

36. limit 35 to yr=1980-2004

Addition to update search:

37. limit 35 to yr=2004-2005

38. "200400".em.

39. "200501".em.

40. "200502".em.

41. 38 or 39 or 40

42. 35 and 41

11. Evidenstabeller/ Evidence tables

11.1 Volume replacement

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Dretzke J et al 2004 United Kingdom</p> <p>Journal: Health Technology Assessment (NHS R&D HTA Programme)</p> <p>Reference no.: (46)</p> <p>Title: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of prehospital intravenous fluids in trauma patients</p> <p>Aims: To systematically review the effectiveness (in terms of morbidity and mortality) of prehospital intravenous (IV) fluid replacement, compared with no IV fluid replacement or delayed fluid replacement, in trauma patients with no brain injury who have haemorrhage-induced hypotension due to trauma.</p>	<p>Study design: Health Technology Assessment. Four studies included.</p> <p>Intervention: 1. Prehospital intravenous (IV) fluid replacement, compared with no IV fluid replacement 2. Prehospital intravenous (IV) fluid replacement, compared with delayed fluid replacement,</p> <p>Population: Trauma patients with no head injury</p> <p>Observation time: As for each trial.</p> <p>Outcome: Mortality Morbidity</p>	<p>Results: 1. One good RCT concludes that IV may be harmful in penetrating injuries. 2. No evidence found on the relative effectiveness of IV on blunt versus penetrating injuries. 3. No fluid was found to be more beneficial than another. 4. The relative cost of IV-fluids was similar.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The review found no evidence to suggest that prehospital IV fluid resuscitation is beneficial, and some evidence that it may be harmful. This evidence is, however, not conclusive, in particular not for blunt trauma.</p>	<p>Comments: This HTA could not find a clear and overall benefit of prehospital fluid therapy in trauma patients without severe brain injury. In animal models early and excessive (prehospital) IV fluid replacement causes more bleeding and lower mortality. How to extrapolate these results to the situation with trauma in humans is still a controversial issue. There is NO study in humans showing a reduced need for transfusions with restricted use of fluids in blunt trauma. Practice now, however, is to be more restrictive with IV fluids in both blunt and penetrating trauma. Still a controversial area.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Kwan I et al 2003</p> <p>Journal: The Cochrane Database of systematic reviews</p> <p>Reference no.: (47)</p> <p>Title: Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding</p> <p>Aims: To assess the effects of early versus delayed, and larger versus smaller volume of fluid administration in trauma patients with bleeding</p>	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Early versus delayed fluid administration. Larger versus smaller volume of fluid administration</p> <p>Population: Patients with haemorrhagic hypovolaemia of traumatic or non-traumatic origin as internal bleeding as peptic ulcer. All ages.</p> <p>Observation time: As for each trial.</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Mortality: Early versus delayed fluid administration: Three trials: 1. RR= 1.26 (1.00-1.58) (n=598) 2. RR= 5.4 (0.3-107.1) (n=50) 3. RR=1.06 (0.77-1.47) (n=1309)</p> <p>Larger versus smaller volume of fluid administration: Three trails: 1.RR= 0.80 (0.28-22.29) (n=36) 2.RR= 1.00 (0.26-3.81) (n=110) 3.RR=no deaths (n=25)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: No evidence for or against early or larger volume of intravenous fluid administration in uncontrolled haemorrhage. There is continuing uncertainty about the best fluid administration strategy in bleeding patients. Further RCTs are needed to establish the most effective fluid resuscitation strategy.</p>	<p>Comments: The results of this study does not basically differ much from Dretzkes meta-analysis. Both authors conclude that this issue will remain a controversial topic until an adequate RCT has been done.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Bickell WH et al 1994 USA</p> <p>Journal: N Engl J Med</p> <p>Reference no.: (48)</p> <p>Title: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries</p> <p>Aims: To study the effect of immediate versus delayed fluid resuscitation</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: 289 received delayed fluid resuscitation Gr.2: 309 received immediate fluid resuscitation</p> <p>Population: 598 patients with penetrating torso injuries</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Mortality Gr.1: 203 (70%) survived Gr.2: 193 (62%) survived; p=0.04</p> <p>Blood loss: Mean loss similar in the two groups</p> <p>Complications postoperatively among survivors: Gr.1: 23% Gr.2: 30%; p=0.08</p> <p>Duration of hospitalization: Lowest in the delayed-resuscitation group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: For hypotensive patients with penetrating torso injuries, delay of aggressive fluid resuscitation until operative intervention improves the outcome</p>	<p>Comments: Large study on acute haemorrhage in trauma patients only.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Dutton RP et al 2002 USA</p> <p>Journal: Trauma</p> <p>Reference no.: (49)</p> <p>Title: Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on in-hospital mortality</p> <p>Aims: To study if a fluid resuscitation to a lower SBP would improve survival in trauma patients</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Fluid resuscitation according to blood pressure: Gr.1: Target SBP > 100mmHg (conventional) Gr.2: Target SBP of 70 mmHg (low)</p> <p>Population: 110 penetrating trauma victims; 55 in each treatment group.</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Duration of active hemorrhage were not different between groups.</p> <p>Overall survival: 92.7% in each group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Titration to a lower than normal SBP during active hemorrhage did not affect mortality.</p>	<p>Comments: Deals with the important issue of hypotension during resuscitation and the effect on mortality.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Chesnut RM et al 1993 USA</p> <p>Journal: J Trauma</p> <p>Reference no.: (50)</p> <p>Title: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury</p> <p>Aims: To clarify the role of secondary insults; hypotension and hypoxia</p>	<p>Study design: Prospective cohort</p> <p>Groups for comparison: 1. Neither hypotension or hypoxia 2. Hypotension: SBP < 90 mmHg 3. Hypoxia: PaO₂ ≤ 60 mmHg 4. Both hypotension and hypoxia</p> <p>Population: All patients submitted with head injuries admitted between 1983-1988 to four clinical centres. Severe head injury: Glasgow Coma Score ≤ 8 on admission or within 48 h.</p> <p>Observation time and outcome: Within 48 h after admission Outcome by secondary insult: hypoxia, hypotension.</p>	<p>Results: At admission: Hypoxia 18.6% Hypotension 23.6% Neither 65.2% Both 7.4%</p> <p>Dead: Hypoxia 50% Hypotension 65% Neither 27% Both 75%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Resuscitation protocols for brain injured patients should assiduously avoid hypovolemic shock on an absolute basis.</p>	<p>Comments: The study shows the importance of avoiding hypotension and hypoxia in trauma patients with brain injury.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Kaul HL, dureja GP. 1996 India</p> <p>Journal: Applied Cardiopulmonary Pathophysiology</p> <p>Reference no.: (25)</p> <p>Title: Massive unanticipated blood loss during surgery: Infusion and outcome</p> <p>Aims: To evaluate the outcome in patients who suffered massive unanticipated blood loss exceeding one blood volume during surgery and within the first six hours after the operation</p>	<p>Study design: Retrospective cohort study.</p> <p>Intervention: Colloids (human albumin 20%, polygeline 3.5% - Haemaccel), crystalloids, blood and blood products in calculated quantities to maintain normovolemia.</p> <p>Population: 70 patients who sustained massive blood loss during surgery. Preoperativ haemodynamically stable.</p> <p>Observation time: Not given</p> <p>Outcome: Mortality Coagulopathy</p>	<p>Results: Two patients died on the operating table. Seven of 23 patients developed coagulopathy (14.61 ±9.53 units and homologous blood transfused to this group). Overall coagulopathy was 15.7% (11 out of 70). Five severely acidotic (pH<7.20) patients, developed clinically significant postoperative bleeding. Mortality seen in patients receiving 1.5 times their blood volume.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Observed low Hb (6mg%) for short periods of time in presence of normovolemia well tolerated. Recommend normovolemic severe haemodilution as a safe method of managing acute massive anticipated blood loss during surgery.</p>	<p>Comments: Relevant population. Combined treatment used. Much information on complications are given.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Alderson P et al 2004</p> <p>Journal: The Cochrane Database of systematic reviews</p> <p>Reference no.: (51)</p> <p>Title: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients</p> <p>Aims: To quantify the effect on mortality of human albumin and plasma protein fraction (PPF) in management of critically ill patient</p>	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Comparison of albumin/PPF versus no albumin/PPF Comparison of albumin/PPF versus crystalloid solution</p> <p>Population: Critically ill patients with hypovolaemia, burns or hypoalbuminaemia.</p> <p>Observation time: As for each trial.</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: For hypovolemia: RR=1.01 (0.92-1.10). The result is heavily influenced by the SAFE trial. 19 studies included in the metaanalysis. Five studies could not have a relative risk estimated for mortality. Also results on burns and hypovolemia which are not relevant.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: For patients with hypovolemia there is no evidence that albumin reduces mortality when compared to cheaper alternatives as saline. There is no evidence that albumin reduces mortality in critically ill patients with burns or hypoalbuminaemia. There may be highly selected patients for whom albumin is indicated. In view of absence of evidence of a mortality benefit from albumin and the increased cost of albumin compared to alternatives such as saline, it would seem reasonable that albumin should only be used within the context of well concealed and adequately powered randomized controlled trial.</p>	<p>Comments: Such subgroups may be patients with known external losses of plasma/albumin (example: wound secretion) or with extremely low values of s-albumin. Due to lack of comparative studies clinical practice is influenced by local tradition. Another subgroup may be eclamptic patients, but the role of albumin in these patients is also a controversial issue.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: The SAFE Study Investigators, 2004, Australia and New Zealand</p> <p>Journal: N Eng Med J</p> <p>Reference no.: (52)</p> <p>Title: A comparison of Albumin and Saline for fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit.</p> <p>Aims: Test the effect of 4% Albumin versus 0.9% sodium chloride (normal saline) on 28-day rate of death for any cause.</p>	<p>Study design: Multicentre RCT. Randomisation stratified on institution and whether trauma on admission to intensive care unit (ICU).</p> <p>Intervention: <i>Study group 1:</i> n=3497 4% Albumin</p> <p><i>Study group 2:</i> n=3500 0.9% sodium chloride (normal saline)</p> <p>Population: Admissions to the closed, multidisciplinary ICUs of 16 academic tertiary hospitals. Eligible patients were those who required fluid administration to maintain or increase intravascular volume. Exclusions: admissions after cardiac surgery, burns and liver transplantation.</p> <p>Age: 18 years of age or older</p> <p>Observation time: 28 days</p> <p>Outcome: All cause mortality</p>	<p>Results: <i>Study group 1:</i> 726 deaths</p> <p><i>Study group 2:</i> 729 deaths</p> <p>Mortality: Relative risk 0.99, 95% confidence interval (0.91-1.09)</p> <p>Proportion of single and multiple organ failure: $p = 0.85$</p> <p>No. of days in ICU: $p=0.44$ Albumin/study group 1: 6.5+-6.6 Saline/study group 2: 6.2+-6.2</p> <p>No. of days in hospital: $p=0.30$ Albumin/study group 1: 15.3+-9.6 Saline/study group 2: 15.6+-9.6</p> <p>No. of days on mechanical ventilation: $p=0.74$ Albumin/study group 1: 4.5+-6.1 days Saline/study group 2: 4.3+-5.7 days</p> <p>No. of days on renal-replacement therapy: $p=0.41$ Albumin/study group 1: 0.5+-2.3 days Saline/study group 2: 0.4+-2.0 days</p> <p>Death within 28 days in subgroups: Trauma: 13.6% (Gr.1) vs 10.0% (saline): RR=1.36 (0.99-1.86) $p=0.06$. Sepsis: 30.7% (Gr.1) vs 35.3% (saline): RR=0.87 (0.74-1.02) $p=0.09$. Acute respiratory distress syndrome: 39.3% (Gr.1) vs 42.4% (saline): RR=0.93 (0.61-1.41) $p=0.72$.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In patients in the ICU, the two treatments have similar outcomes at 28 days.</p>	<p>Comments: This excellent study puts to rest the long discussion on whether albumin is better or worse than crystalloids. However, in the predefined sub group analysis albumin use was associated with an increased mortality in trauma patients, and a tendency towards a reduction in mortality in septic patients. Little use of albumin for this purpose in Norway, but more in other countries. The role of artificial colloids in these patients is still a topic for discussion.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. 2004</p> <p>Journal: The Cochrane Library</p> <p>Reference no.: (53)</p> <p>Title: Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients.</p> <p>Aims: To determine whether hypertonic crystalloid decreases mortality in patients with hypovolaemia.</p>	<p>Study design: Systematic review. 14 randomized controlled trials including 956 participants included in meta-analyses. Trials in prehospital and hospital setting included.</p> <p>Intervention: <i>Study group 1:</i> Hypertonic crystalloid</p> <p><i>Study group 2:</i> Near isotonic crystalloid</p> <p>Population: Patients with trauma, burns or surgery</p> <p>Observation time: Results given as per end of each trial.</p> <p>Outcome: 1. Mortality in trauma, burns and patients undergoing surgery. 2. Poor outcome</p>	<p>Results: Meta-analysis: Mortality, 1. Trauma, six studies: pooled relative risk =0.84 (0.69-1.04) 2. Burns, three studies: pooled relative risk =1.49 (0.56-3.95) 3. Undergoing surgery, five studies (two relative risk not estimable): pooled relative risk =0.51 (0.09-2.73)</p> <p>Poor outcome, One study: relative risk =1.00 (0.82-1.22)</p> <p>An overall meta-analysis was not done due to heterogeneity among the studies.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Not enough data to be able to say whether hypertonic crystalloid is better than isotonic and near isotonic crystalloid for resuscitation of patients with trauma, burns or those undergoing surgery. The confidence intervals are wide and do not exclude clinically significant differences. Further trials which clearly state the type and amount of fluid used and that are large enough to detect clinically important differences are needed.</p>	<p>Comments: No firm evidence to conclude that one treatment is better than the other. The studies do not exclude that there may be clinically important differences with regard to mortality. Hypertonic solutions are not in widespread use in most countries, but this may change in the next years.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Bunn F et al 2002</p> <p>Journal: The Cochrane Database of systematic reviews</p> <p>Reference no.: (54)</p> <p>Title: Colloid solutions for fluid resuscitation</p> <p>Aims: To compare the effects of different colloid solutions in patients thought to need volume replacement. The comparisons were any regimens of different colloids with each other.</p>	<p>Study design: Systematic review of randomized or quasi-randomized studies. 57 trials included with a total of 3659 participants. Quality concealment adequate in 20 trials and poor or uncertain in 37.</p> <p>Intervention: Comparing colloid solutions. Blood products were human albumin solution and plasma protein fraction. Synthetic products were modified gelatins, dextrans and etherified starches.</p> <p>Population: Critically ill and surgical patients thought to need volume replacement</p> <p>Observation time: Not reported in many of the studies.</p> <p>Outcome: Death Amount of whole blood transfused Incidence of adverse reactions.</p>	<p>Results: Results of studies on elective surgery and acute haemorrhage combined: Mortality: Albumin or plasma protein fraction (PPF) versus hydroxyethyl starch (HES) (20 trials) – pooled RR= 1.17 (0.91, 1.50). Albumin or PPF versus gelatin (4 trials) – pooled RR= 0.99 (0.69, 1.42). Gelatin versus HES (11 trials) – pooled RR= 1.00 (0.78, 1.28).</p> <p>RR not estimable in the three comparisons of: Albumin versus dextran. Gelatin versus dextran. HES versus dextran.</p> <p>36 trials reported the amount of blood transfused; quantitative analysis not possible due to skewness and variable reporting. 15 trials recorded adverse reactions but none occurred.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: No evidence that one colloid solution is more effective or safe than any other, although the confidence intervals are wide and do not exclude clinically significant differences between colloids. Larger trials of fluid therapy are needed if clinically significant differences in mortality are to be detected or excluded.</p>	<p>Comments: The study gives results on combined estimates of effect of colloids used in elective surgery and acute haemorrhage.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Kasper S-M et al 2003 Germany</p> <p>Journal: Anesthesiology</p> <p>Reference no.: (55)</p> <p>Title: Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses.</p> <p>Aims: Test whether HES 130/0.4 can be used at larger dose than other HES solutions; here is used HES 200/0.5, without increased risk of postoperative bleeding.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Group 1: Up to 50 ml/Kg of 6% HES 130/0.4 Group 2: Up to 33 ml/Kg of 6% HES 200/0.5</p> <p>Population: 120 patients scheduled for elective coronary artery bypass surgery</p> <p>Observation time: 24 h after surgery.</p> <p>Outcome: Chest tube drainage volume during 24 h after surgery.</p>	<p>Results: No significant differences between groups for: Chest tube drainage, Haematocrit, Erythrocyte transfusion totally or receiving >1 unit.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: 6% HES 130/0.4 at a median dose of 49ml/Kg did not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with 6% HES 200/0.5 at a median dose of 33 ml/Kg.</p>	<p>Comments: Elective surgery. Only HES 130/0.4 is used in Norway, not HES 200/0.5. This is also the situation in many other countries. Show that increasing the volume of new hydroxyethyl starch to 50 ml/Kg has NO effect on haemostasis.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Jungheinrich C 2004 Germany</p> <p>Journal: Drugs R&D</p> <p>Reference no.: (56)</p> <p>Title: Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery</p> <p>Aims: To study the effects of HES 130/0.4 on coagulation in major orthopaedic surgery in relation to the pharmacological parameter in vivo molecular weight.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Study gr.: HES 130/0.4 (6%, mean molecular weight 130 kDa, molar substitution 0.4) Gr.2: Control gr.: HES 200/0.5 (6%)</p> <p>Population: 52 patients >18 years of age undergoing orthopaedic surgery in need of volume for intra- and postoperative haemodynamic stabilisation</p> <p>Observation time and outcome: 24h postoperatively Volumes given and volume efficacy</p>	<p>Results: Colloidal volume at end of surgery: Gr.1: 1602±569 mL Gr.2: 1635±567 mL</p> <p>Colloidal volume 5 hours after surgery: Gr.1: 1958±467 mL Gr.2: 1962±398 mL</p> <p>Colloidal volume up to the first postoperative day: Gr.1: 2035±446 mL Gr.2: 2000±424 mL</p> <p>In vivo molecular weight, factor VIII and von Willebrand factor returned to almost normal in the HES 130/0.4 group up to 5 hr postoperatively (p<0.05).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: HES 130/0.4 and HES 200/0.5 were found to be similar with regard to volume efficacy. Sensitive coagulation parameters returned more rapidly to normal in the HES 130/0.4 group. Lower in vivo molecular weight and more rapid excretion of HES 130/0.4 are the likely explanation for the smaller influence on coagulation in this group.</p>	<p>Comments: Shows that newer hydroxyethyl starches are as effective and has less influence on coagulation than older types.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: James MFM et al 2004 UK</p> <p>Journal: Anaesthesia</p> <p>Reference no.: (57)</p> <p>Title: Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers</p> <p>Aims: Compare the effective intravascular volume expansion and maintenance of two types of starch following induced hypovolaemia</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: The men were bled 10% of their total blood volume. The lost blood was replaced by starch solution; Hextend or Voluven. Effective intravascular volume expansion was monitored hourly using the ⁵¹Cr radio-labelled RBC dilution technique.</p> <p>Population: 20 healthy volunteers aged 18-65 y.</p> <p>Observation time and outcome: Monitored hourly during experiment. Examined effective intravascular volume expansion</p>	<p>Results: Haemodynamic measurements remained constant in both groups.</p> <p>Volume expansion was greater in both groups than the administered volume. Voluven had a significant volume expansion for 9h, Hextend for 2h.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The larger molecular weight starch (Hextend) provided a less well-sustained volume expansion effect than the smaller one (Voluven).</p>	<p>Comments: Deals with the comparison of effect of two different molecular size hydroxyethyl starch colloids.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Roberts I et al 2004</p> <p>Journal: The Cochrane Database of systematic reviews</p> <p>Reference no.: (58)</p> <p>Title: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients</p> <p>Aims: To assess the effects on mortality of colloids compared to crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients.</p>	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Crystalloids were isotonic or hypertonic. Colloids were: 1. Albumin or plasma protein fraction 2. Hydroxyethyl starch (HES) 3. Modified gelatine 4. Dextran 5. Dextran in hypertonic crystalloid vs isotonic crystalloid.</p> <p>Population: Patients critically ill due to trauma, burns, undergoing surgery or had other critical conditions such as complications of sepsis. Preoperative elective surgical patients were excluded.</p> <p>Observation time: As for each trial.</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Colloids compared to crystalloids, pooled relative risk (RR) 95% confidence interval: Albumin or plasma protein fraction (n=7576 randomized patients) RR=1.02 (0.93-1.11)</p> <p>Hydroxyethyl starch (HES) (n=374) RR=1.16 (0.68-1.96)</p> <p>Modified gelatine (n=346) RR=0.54 (0.16-1.85)</p> <p>Dextran (n=834) RR=1.24 (0.94-1.65)</p> <p>Dextran in hypertonic crystalloid vs isotonic crystalloid (n=1283) RR=0.88 (0.74-1.05)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: No evidence for colloids reduces the risk of death compared to crystalloids in resuscitation in patients with trauma, burns or following surgery. As colloids are not associated with an improvement in survival and are more expensive, it is hard to see how their continued use in these patients can be justified outside the context of randomized controlled trials.</p>	<p>Comments: In Norway like most countries, the clinical practice is to start with crystalloids alone and then add some artificial colloids when the volume need gets larger. In some countries, like the US, use of crystalloids alone is more common practice. The SAFE study will probably not change this.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Jones SB et al 2004 USA</p> <p>Journal: J Clin Anesth</p> <p>Reference no.: (59)</p> <p>Title: Influence of crystalloid and colloid replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolemic hemodilution</p> <p>Aims: To see if choice of replacement fluid influences intraoperative hemodynamic variables</p>	<p>Study design: Randomized clinical trial, single blinded</p> <p>Intervention: Gr.1: Ringers lactate Gr.2: 5% albumin Gr.3: 6% dextran 70 Gr.4: 6% hetastarch</p> <p>All patients underwent moderate hemodilution to a target H-level of 9g/dl</p> <p>Population: 40 patients scheduled for radical proctectomy</p> <p>Observation time and outcome: Hemodynamic variables during surgery. Blood loss for entire hospitalization</p>	<p>Results: During hemodilution: All groups: Heart rate and pulmonary capillary wedge pressure unchanged from baseline.</p> <p>Ringers lactate or albumin had greater declines in mean arterial pressure at the end of acute normovolemic hemodilution.</p> <p>During hemodilution, anesthetized patients maintain whole body oxygenation by increasing oxygen extraction.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Overall, acute normovolemic hemodilution is well tolerated irrespective of the replacement fluid.</p>	<p>Comments: The study has low power.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Mapstone J et al 2003 UK</p> <p>Journal: Trauma</p> <p>Reference no.: (60)</p> <p>Title: Fluid resuscitation strategies: A systematic review of animal trials</p> <p>Aims: Systematic review of fluid resuscitation in animal models of uncontrolled haemorrhage</p>	<p>Study design: Systematic review of animal studies</p> <p>Intervention: Fluid resuscitation versus no fluid resuscitation</p> <p>Population: 44 trials of uncontrolled hemorrhage included</p> <p>Observation time and outcome: Mortality</p>	<p>Results: Heterogeneity in studies due to differences in the hemorrhagic models used.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Fluid resuscitation appeared to reduce the risk of death in severe haemorrhage but increase the risk in less severe haemorrhage. Excessive fluid resuscitation could therefore be harmful in some situations. Hypotensive resuscitation reduced the risk of death in all trials investigating it. A study on humans warranted.</p>	<p>Comments: Animal studies on massive haemorrhage and the effect of fluid resuscitation vs none on mortality</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Dickinson K et al 1999</p> <p>Journal: The Cochrane Library</p> <p>Reference no.: (61)</p> <p>Title: Medical anti-shock trousers (pneumatic anti-shock garments) for circulatory support in patients with trauma</p> <p>Aims:</p>	<p>Study design: Systematic review of randomized or quasi-randomized trials</p> <p>Intervention: Medical antishock trousers have been used to increase venous return to the heart until definitive care could be given. This combined with compression of the blood vessels, is believed to cause the movement of blood from the lower body to the brain, heart and lungs.</p> <p>Population: Patients who have experienced trauma. Two trials of a total of 1202 patients; data available for 1075 patients.</p> <p>Observation time and outcome: Mortality Duration of stay ICU stay</p>	<p>Results: Relative risk of death 1.13 (95% CI 0.97-1.32).</p> <p>Weighted mean difference in the length of stay in ICU was 1.7 days (95% CI 0.33-2.98).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: There is no evidence that anti-shock trousers application reduces mortality, length of hospitalisation or length of ICU stay in trauma patients</p>	<p>Comments: Few (two) studies. Evidens not proven.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Hensleigh PA. 2002 Pakistan</p> <p>Journal: BJOG</p> <p>Reference no.: (62)</p> <p>Title: Anti-shock garment provides resuscitation and haemostasis</p> <p>Aims: To evaluate feasibility, safety and effectiveness of the non-pneumatic anti-shock garment for resuscitation and haemostasis following obstetric haemorrhage resulting in severe shock.</p>	<p>Study design: Patient serie</p> <p>Intervention: Anti-shock garment</p> <p>Population: 7 women in severe obstetric shock Treatment of one woman was discontinued after 5 mins. As she developed dyspnoe and was found to have mitral stenosis . This report concerns the other six women.</p> <p>Observation time and outcome: Restoration of mean arterial pressure to 70mmHg and clearing of sensorium</p>	<p>Results: All patients had improvement of mean arterial blood pressure within 5 mins. Duration of use ranged from 12 to 36 hours and none suffered any bleeding while the garment was in place.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The anti-shock garment rapidly restored vital signs in women in severe obstetric shock. There was no further haemorrhage during or after anti-shock garment use and the women experienced no subsequent morbidity. A prospective randomized trial is needed for further documentation of effect.</p>	<p>Comments: Patient series, few included. RCTs needed for documentation of effect.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

11.2 Oksygentransport

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Hill SR et al 2002</p> <p>Journal: The Cochrane Database of Systematic Reviews</p> <p>Reference no.: (63)</p> <p>Title: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion</p> <p>Aims: To compare clinical outcomes in patients randomized to restrictive versus liberal transfusion thresholds (triggers).</p>	<p>Study design: Systematic review of randomized controlled trials Ten trials included</p> <p>Intervention: Intervention groups: Patients assigned to transfusion on a clear transfusion trigger as a Hb-level or Hematocrit level below which a RBC transfusion was to be administered Hb-level as low as 7.0g/dl with no obvious reason.</p> <p>Population: The ten trials include 1780 patients.</p>	<p>Results: Most of the data on clinical outcomes were generated by a single trial. Restrictive transfusion reduced the risk of receiving RBC blood transfusion by 48%: RR=0.58 (95% CI 0.47-0.71). The volume was reduced on average 0.93 units (95% CI 0.36-1.5 units). Heterogeneity among studies for this outcome ($p < 0.00001$). Mortality, rates of cardiac events, morbidity.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The effects of conservative triggers on functional status, morbidity and mortality, particularly in patients with cardiac disease, need to be tested in further large trials.</p>	<p>Comments: Limited evidence as most data from one trial</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Hebert et al 2001 Canada</p> <p>Journal: Critical Care Medicine</p> <p>Reference no.: (64)</p> <p>Title: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?</p> <p>Aims: To compare a restricted versus liberal strategy in volume-resuscitated critically ill patients with cardiovascular disease.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Restrictive strategy: To receive allogenic RBC transfusion at Hb=7.0 g/dl and maintained between 7-9 g/dl. Liberal strategy: To receive allogenic RBC transfusion at Hb=10.0 g/dl and maintained between 10-12 g/dl.</p> <p>Population: Restrictive strategy: n=160 Liberal strategy: n=197</p> <p>Observation time: Up to 30days</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Overall mortality rates were similar in both groups of 23%. Changes in organ dysfunction were in the restrictive strategy group. No group differences for all survival measures.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: A restrictive strategy appears to be safe in most critically ill patients with cardiovascular disease with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina.</p>	<p>Comments: The study reported is part of the TRICC trial.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Hébert et al 1999 Canada</p> <p>Journal: N Engl J Med</p> <p>Reference no.: (65)</p> <p>Title: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.</p> <p>Aims: Compare outcome of a restrictive and a liberal strategy of red-cell transfusion with regard to rates of death from all causes at 30 days and the severity of organ dysfunction.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Restrictive transfusion of RBC if Hb<7.0 g/dl and Hb maintained at 7.0 – 9.0 g/dl Gr.2: Liberal transfusion of RBC if Hb<10.0 g/dl and Hb maintained at 10.0 – 12.0 g/dl</p> <p>Population: 838 critically ill patients with euvoemia after initial treatment with Hb<9.0 g/dl within 72 hrs after ICU admission. Gr.1: 418 patients Gr.2: 420 patients</p> <p>Observation time and outcome: Primary: 30-day mortality from all causes. Secondary: 60-day mortality from all causes, mortality rates in ICU and during hospitalization, and survival times in the first 30 days. Also organ failure and dysfunction were assessed.</p>	<p>Results: 30-day mortality: 18.7% vs. 23.3%; p=0.11. If APACHE II score <20 and <55 yrs: 5.7 % vs. 13.0 %; p=0.02. If clinically significant cardiac disease 20.5 % vs. 22.9 %; p=0.69.</p> <p>Mortality rate during hospitalization: 22.2 % vs. 28.1 %; p=0.05.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: A restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as and possibly superior to a liberal transfusion strategy in critically ill patients, with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina.</p>	<p>Comments: Leucofiltered blood was not used. This may cause immunosuppression and therefore increased morbidity. The study was single blinded. Many patients were lost to follow-up.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Bracey AW et al 1999 USA</p> <p>Journal: Transfusion Practice</p> <p>Reference no.: (66)</p> <p>Title: Lowering the haemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome</p> <p>Aims: To study if lowering the haemoglobin threshold for RBC transfusion to 8g/dl after coronary artery bypass surgery would reduce blood use without adversely affecting patient outcome.</p>	<p>Study design: Pseudo-randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Study patients (n=212) received RBC postoperatively if Hb < 8.0 g/dl or for other predetermined cause. Gr.2: Control patients (n=216) treated according to physician's orders (Hb level <9g/dl as the institutional guideline).</p> <p>Population: 428 patients undergoing elective primary coronary artery bypass graft surgery Mean age Gr.1: 61years±11 Gr.2 62years±11.</p> <p>Observation time: DAays 1-5 after surgery or last day of discharge.</p> <p>Outcome: Intraoperative transfusion rate. Postoperative transfusion rate</p>	<p>Results: Postoperative transfusion rate: Gr.1. Rate=0.9 ±1.5 RBC units. Gr.2. Rate=1.4 ±1.8 RBC units.</p> <p>No differences in clinical outcome, including morbidity and mortality.</p> <p>No differences between group for self-assessment of fatigue and anemia.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: A lower HB threshold of 8.0 g/dl does not adversely affect patient outcome. RBC resources can be saved without increased risk to patient.</p>	<p>Comments: Relevant results for persons <60 years with stable coronary disease. They are relatively young for this type of surgery. The results are of limited external validity due to age group of the patients in the study.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Suttner S et al 2004 Germany</p> <p>Journal: Anesth Analg</p> <p>Reference no.: (67)</p> <p>Title: The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery</p> <p>Aims: Study systemic oxygen transport</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: 1 unit allogeneic RBC (n=17) Gr.2: 2 unit allogeneic RBC (n=17) Gr.3: Ventilation with 40% oxygen or pure oxygen ventilation (n=17)</p> <p>Population: Elective coronary artery bypass patients with HB-level 7.5-8.5 g/dl after grafting were randomized to intervention.</p> <p>Observation time and outcome: Monitored until first postoperative day. Tissue oxygenation, systemic oxygen transport variables and skeletal muscle oxygen tension (P_iO₂)</p>	<p>Results: Transfusion: Oxygen delivery index changed significantly. Oxygen consumption index remained unchanged. No change in P_iO₂</p> <p>Pure oxygen : Increased P_iO₂ significantly.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Transfusion of stored allogeneic RBCs was effective only in improving systemic oxygen delivery index, whereas 100% oxygen ventilation improved systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension (P_iO₂)</p>	<p>Comments: Shows the importance of oxygen uptake from inhaled air to be considered.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Carson JL 1998 USA</p> <p>Journal: Transfusion</p> <p>Reference no.: (68)</p> <p>Title: A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobinlevel-driven red blood cell transfusions following hip fracture</p> <p>Aims: A pilot study to plan a larger trial</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Symptomatic transfusion; transfusion for symptoms of anemia or hb-level < 8.0 g/dl Gr.2: Threshold transfusion: transfusion to keep hb-level >10.0 g/dl</p> <p>Population: Hip fracture patients</p> <p>Observation time and outcome: Outcomes: 60-day mortality, morbidity, functional status and place of residence</p>	<p>Results: Median no. transfusion units: Gr.1: 0 (interquartile range 0-2) Gr.2: 2 (interquartile range 1-2)</p> <p>Death at 60 days: Gr.1: 5 (11.9%) Gr.2: 2 (4.8%) RR= 2.5; 95% CI 0.5-12.2)</p> <p>Death or inability to walk at 60 days: Gr.1: 16 (39%) Gr.2: 19 (45%)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Symptomatic transfusion may be blood-sparing. Uncertainty about differences in mortality, morbidity and functional status. A definite trial is needed.</p>	<p>Comments: Studien indikerer at symptomledet transfusjon fører til mindre transfusjoner.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Hébert PC et al 1997 Canada</p> <p>Journal: Am J Respir Crit Care Med</p> <p>Reference no.: (69)</p> <p>Title: Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients?</p> <p>Aims: To examine the impact of transfusion practice on mortality rates.</p>	<p>Study design: Combined retrospective and prospective cohort.</p> <p>Intervention: Transfusion practice in survivors compared to patients who died in intensive care units (ICU).</p> <p>Population: Prospective cohort: 2 660 (59.5%). Retrospective cohort: 1 810 (40.5%). 4 470 critically ill patients of whom 3 469 survived and 1 001 died.</p> <p>Observation time: Until discharge from the ICU.</p> <p>Outcome: Mortality</p>	<p>Results: Nonsurvivors were older (mean \pmSD) 61\pm18 vs. 57\pm18, had a higher APACH II score 26\pm10 vs. 15\pm8, a lower pretransfusion HB 9.5\pm2.6 vs. 10.4\pm2.3 in g/dl and transfused with RBC more frequently (42.6% vs. 28.0%)</p> <p>Patients with cardiac disease: Trend towards increased mortality when Hb<9.5 g/dl (55% vs.42%, p=0.09) compared with anemic patients with other diagnoses. Patients with anemia, a high APACHE II score (>20), and a cardiac diagnosis had significantly lower mortality rates when given 1 to 3 units or 4 to 6 units of allogeneic RBC compared to nontransfused anemic patients. If cardiac disease: increased Hb values in anemic patients was associated with improved survival: OR=0.80 for each 1.0g/dl increase, p=0.012.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Anemia increases the risk of death of critically ill patients with cardiac disease. Blood transfusions appear to decrease the risk.</p>	<p>Comments: This large cohort study with historic controls gives evidence for increased risk in cardiovascular disease patients with lower Hb-level.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Halm EA et al 2004 USA</p> <p>Journal: J Orthop Trauma</p> <p>Reference no.: (70)</p> <p>Title: The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture</p> <p>Aims: To assess the relationship between Hb-level and clinical outcomes</p>	<p>Study design: Prospective cohort study</p> <p>Population: Cohort of 550 consecutive patients undergoing surgery for hip fracture</p> <p>Observation time and outcome: 60 days after discharge from hospital. Deaths, readmissions and Functional Independence Motor mobility score.</p>	<p>Results: Anemia present (HB-level <12.0g/dL): 40.4% on admissions 45.6% presurgery nadir 93.0% postsurgery nadir 84.6% near discharge</p> <p>Mean drop in Hb-level was 2.8\pm1.6 g/dL.</p> <p>Multivariate analysis: Higher Hb-level on admission was associated with shorter lengths of hospital stay and lower odds of death and readmission. Higher postoperative Hb-level was associated with shorter lengths of hospital stay and lower readmission rates but did not effect rates of death or Functional Independence Motor mobility score.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Substantial declines in Hb were common in patients with hip fracture. Higher preoperative Hb-level was associated with shorter hospital stay and lower odds of death and readmission within 60 days after discharge. Postoperative Hb-level was also related to length of stay and readmission rates.</p>	<p>Comments: An observational study indicating that increasing Hb-level is of importance for recovery and reduced mortality.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Carson JL 1996 USA</p> <p>Journal: Lancet</p> <p>Reference no.: (71)</p> <p>Title: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity</p> <p>Aims: An assessment of the risks of surgical mortality and morbidity associated with perioperative anaemia and cardiovascular disease in patients who had refused transfusion.</p>	<p>Study design: Retrospective cohort</p> <p>Intervention: None for acute haemorrhage</p> <p>Population: 1958 surgical patients who refused transfusion for religious reasons. Age >18y.</p> <p>Observation time and outcome: Primary outcome: 30-day mortality. Secondary outcome: 30-day mortality or in-hospital 30-day morbidity.</p>	<p>Results: 30-day mortality: 3.2% (95% CI 2.4-4.0)- Mortality if preoperative Hb-level >12 g/dl: 1.3% (0.8-2.0). Mortality if preoperative Hb-level <6 g/dl: 33.3% (18.6-51.0). Cardiovascular disease increased this risk (interaction p<0.03).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The risk of death when preoperative haemoglobin is low or a substantial operative blood loss is more serious in patients with cardiovascular disease.</p>	<p>Comment Gives information on the natural Course in acute haemorrhage without transfusion.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Carson et al 1988 USA</p> <p>Journal: The Lancet</p> <p>Reference no.: (72)</p> <p>Title: Severity of anemia and operative mortality and morbidity</p> <p>Aims: Investigating morbidity in surgical patients declining blood transfusions for religious reasons.</p>	<p>Study design: Patient series</p> <p>Population: A total of 125 patients who refused transfusion for religious reasons: Cases were those who either died or suffered a serious cardiovascular event. Controls were all other members of the cohort.</p> <p>Observation time and outcome: Observation time to end of hospital stay. Outcome was mortality.</p>	<p>Results: 17 patients died (13.6%). Operative mortality was inversely related to preoperative Hb-level rising from 7.1% for HB < 10 g/dl to 61.5% for Hb<6 g/dl.</p> <p>Mortality rates rose from 8% if blood loss <500 ml to 42.9% if blood loss <2000 ml.</p> <p>No patient with Hb-level <8 g/dl and operative blood loss below 500 ml died.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Both preoperative Hb-level and operative blood loss should be considered in assessing the need for preoperative transfusion.</p>	<p>Comments: Points to the preoperative Hb-level as an indicator of outcome when no transfusion is given.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Toy P et al 2000 Canada</p> <p>Journal: Transfusion Medicine</p> <p>Reference no.: (20)</p> <p>Title: Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans</p> <p>Aims: To determine whether acute reduction of Hb concentration to 5g/dl would result in fatigue, tachycardia, or hypotension in resting, young, healthy, isovolemic humans, and whether changes were reversible with autologous RBC transfusion.</p>	<p>Study design: Pilot study, patient serie</p> <p>Intervention: Acute isovolemic haemodilution to Hb = 5.0 g/dl. The participants underwent a control session of no intervention during a comparable period.</p> <p>Population: Healthy adults <35 years old, n=8.</p> <p>Observation time: The patients were followed to the morning after the day of the study.</p> <p>Outcome: Self-scored energy level recorded on a VAS scale. Heart rate and blood pressure standard measurements.</p>	<p>Results: Energy levels dropped significantly from baseline to HB levels of 7,6,and 5 g/dl. And returned to normal after autologous transfusion.</p> <p>Heart rate increase significantly from baseline value of 74 +-10 to 105+-13 beats per minute at HB=5g/dl. After autologous transfusion heart rate decreased to 89+-13 beats per minute.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Acute isovolemic haemodilution to Hb levels of 7,6,and 5g/dl resulted in decreased energy level scores, an increase in heart rate but not hypotension. The changes in heart rate and energy level was reversed with the transfusion of autologous RBCs.</p>	<p>Comments: Study on transfusion trigger level on healthy persons. The study shows haemodilution curves.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Weiskopf RB et al 1998 USA</p> <p>Journal: JAMA</p> <p>Reference no.: (22)</p> <p>Title: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia</p> <p>Aims: To test if acute isovolemic reduction of blood to Hb level of 5.0g/dl in healthy resting humans would produce inadequate cardiovascular compensation and result in tissue hypoxia secondary to inadequate oxygen transport.</p>	<p>Study design: Patient series</p> <p>Intervention: Hypovolaemia achieved by: 1. Aliquots of blood was removed to achieve Hb-level of 5g/dl. 2. Anticipated blood loss during surgery. Isovolemia was maintained with 5% human albumin and/or autologous blood.</p> <p>Population: Gr.1: 11 conscious healthy persons prior to anaesthesia and surgery. Gr.2: 21 volunteers not undergoing surgery Analyzed as one group.</p> <p>Outcome: "Critical " oxygen delivery (To₂) as assessed by oxygen consumption (Vo₂), plasma lactate concentration, and ST changes in electrocardiogram.</p>	<p>Results: Decreased systemic vascular resistance and To₂ and increased heart rate, stroke volume, and cardiac index. Not evidence of inadequate oxygenation: Vo₂ increased slightly (3.07 [0.44] to 3.42 [0.54] p<0.001) and plasma lactate concentration did not change (0.81 [0.11] mmol/l to 0.62 (0.19] mmol/l; p=0.9).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Acute isovolemic reduction in Hb level to 5g/dl in healthy humans, does not produce evidence of inadequate systemic To₂, as assessed by lack of change of Vo₂ and plasma lactate concentration. This Hb level in resting healthy humans will infrequently cause myocardial infarction.</p>	<p>Comments: The study concerns the level of transfusion trigger and the related physiology in healthy persons.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Weiskopf RB. 2000 USA</p> <p>Journal: Anesthesiology</p> <p>Reference no.: (23)</p> <p>Title: Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans</p> <p>Aims: To test the hypothesis that acute severe haemodilution</p>	<p>Study design: Pilot; prospective patient series</p> <p>Intervention: Tests for verbal memory and standard, computerized neuropsychologic tests before and after acute isovolemic reduction of their haemoglobin from a baseline level of 14 g/dl to 7, 6, and 5 g/dl and after transfusion of their autologous erythrocytes to return their haemoglobin level to 7 g/dl. Same tests done on a separate day without haemodilution to adjust for duration of experiment.</p> <p>Population: 9 healthy volunteers</p> <p>Outcome: Reaction time to tests for cognitive function and memory</p>	<p>Results: Reaction time for horizontal addition and digital substitution test (DSST): At 6 g/dl: – decreased 19% (CI 4-34%) (mean horizontal addition) At 5 g/d: - decreased 43% (CI 6-79%) (mean horizontal addition) Return to normal: - The following morning after transfusion of autologous erythrocytes.</p> <p>Immediate end delayed memory: Degraded at 5 but not 6 g/dl. At return to 7 g/dl all tests returned to baseline values.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Acute reduction of haemoglobin concentration to 7 g/dl does not produce detectable changes in human cognitive function. Further reduction produces subtle, reversible changes in reaction time and impaired immediate and delayed memory. This is the first study to demonstrate subtle degraded human function</p>	<p>Comments: Small study on cognitive effect on healthy adults during acute haemorrhage.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Lieberrman JA et al 2000 USA</p> <p>Journal: Anesthesiology</p> <p>Reference no.: (21)</p> <p>Title: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3ml O₂·kg⁻¹·min⁻¹</p> <p>Aims: To attempt to determine the critical level of oxygen delivery (DO₂) that satisfies the metabolic need for oxygen.</p>	<p>Study design: Pilot study</p> <p>Intervention: Induced profound isovolemic haemodilution with 5% albumin and autologous plasma and further reduced haemoglobin concentration after additional reduction in DO₂ by infusion of a β-adrenergic antagonist, esmolol.</p> <p>Population: 8 healthy conscious adults. Age 19-25 yrs.</p> <p>Observation time and outcome: Haemodynamic measures obtained</p>	<p>Results: Reduction in Hb-level from 12.5±0.8 g/dl to 4.8±0.2 g/dl (mean ±SD) caused: Increased heart rate, stroke volume index, and cardiac index, and reduced DO₂. Oxygen consumption (VO₂) and plasma lactate concentration increased slightly.</p> <p>Esmolol caused: Decreased heart rate, stroke volume index, and cardiac index, and further decreased DO₂. VO₂ and plasma lactate did not change further. No value of plasma lactate exceeded the normal range.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: A decrease in DO₂ to 7.3±1.4 ml O₂·kg⁻¹·min⁻¹ in resting, healthy, conscious humans does not produce evidence of inadequate systematic oxygenation. The critical DO₂ in healthy, resting, conscious humans appears to be less than this value.</p>	<p>Comments: Study to assess the critical low value of oxygen to the organism</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Despotis GJ et al 1994 USA</p> <p>Journal: Transfusion</p> <p>Reference no.: (73)</p> <p>Title: The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery</p> <p>Aims: To evaluate the effect of a transfusion decision algorithm based on intraoperative coagulation monitoring of physicians' transfusion practice and the transfusion outcome.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Assigned to an algorithm. Treated with plasma and platelet therapy according to a transfusion algorithm based on on-site coagulation data available within 4 minutes. Gr.2: Standard therapy. Used laboratory-based data and the decision to transfuse blood components were at physicians discretion.</p> <p>Population: Cardiac surgery patients determined to have microvascular bleeding at the cessation of cardiopulmonary bypass. Gr.1: n=30 Gr.2: n=36</p>	<p>Results: Gr.1: Received fewer hemostatic blood component units ($p=0.008$) and had fewer total donor exposures ($p=0.007$). Results showed that physicians transfusion practice significantly altered by the use of the algorithm, independent of surgical blood loss.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The use of algorithms by transfusion decision makers can serve as an effective physician education intervention.</p>	<p>Comments: Show treatment algorithms can be of importance in efficient treatment and thereby reduce the transfusion</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Huët C et al 1999 Multicenter study with coordinating centre in France</p> <p>Journal: Anesth Analg</p> <p>Reference no.: (74)</p> <p>Title: A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogenic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery.</p> <p>Aims: Evaluate the efficacy of cell salvage in decreasing exposure to allogeneic red cell transfusion in adults undergoing cardiac or orthopaedic elective surgery.</p>	<p>Study design: Meta-analysis</p> <p>Intervention: Cell salvage in cardiac or orthopaedic surgery.</p> <p>Population: 27 studies included; 12 trials in cardiac surgery and 16 in orthopaedic surgery.</p> <p>Outcome: The proportion of patients who received at least one peri-operative allogenic red cell transfusion. Mortality.</p>	<p>Results: Cardiac surgery: Postoperatively used cell salvage: Cell salvage by reinfusion of washed blood and other blood conservation strategies: decrease in use of allogeneic RBC transfusion: RR=0.85; 95% CI= 0.79-0.92. Cell salvage alone: decrease in use of allogeneic RBC transfusion: RR=0.84; 95% CI= 0.77-0.93.</p> <p>Orthopedic surgery: Cell salvage by reinfusion of washed blood: decrease in use of allogeneic RBC transfusion: RR=0.39; 95% CI= 0.30-0.51. Cell salvage by reinfusion of un washed blood: decrease in use of allogeneic RBC transfusion: RR=0.35; 95% CI= 0.26-0.46.</p> <p>Overall effect: RR=0.30; 95% CI= 0.21-0.43.</p> <p>Cell salvage procedure had no statistically effect on peri-operative mortality (15 trials).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Cell salvage in orthopaedic surgery decreases the proportion of patients requiring allogeneic blood transfusion peri-operatively, but postoperative cell salvage is only marginally effective in cardiac surgery.</p>	<p>Comments: Results of The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT). No studies on peri-operative cell salvage use in cardiac surgery.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Mercer KG et al 2004 UK</p> <p>Journal: Br J Surg</p> <p>Reference no.: (75)</p> <p>Title: Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm</p> <p>Aims: To investigate the benefit of intraoperative autologous transfusion (IAT) /cell saver to homologous blood transfusion (HBT)</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Group 1: intraoperative autologous transfusion (IAT) Group 2: homologous blood transfusion (HBT) Both groups received HBT to maintain HB-level >8g/l.</p> <p>Population: Surgery for abdominal aortic aneurysm: Gr. 1: 40 patients Gr.2: 41 patients</p> <p>Observation time and outcome: Length of hospital stay. Transfusion requirements, incidence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and infection control</p>	<p>Results: HBT requirement: Gr.1: 21 patients Gr.2: 31 patients; p=0.038.</p> <p>Median blood requirement per patient 2 units less in gr.1; p=0.012.</p> <p>Chest infection: Gr.1: 4 Gr.2: 12 ; p=0.049.</p> <p>SIRS: Gr.1: 9 Gr.2: 20; p=0.020.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: IAT was successful in reducing the requirement for HBT in aneurysm surgery and associated with reduced incidence of postoperative SIRS and infective complications.</p>	<p>Comments: Study whether Cell saver reduce transfusion in patients with aortic aneurysm that have acute haemorrhage</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Torella F et al 2002 United Kingdom</p> <p>Journal: J Vasc Surg</p> <p>Reference no.: (76)</p> <p>Title: Acute normovolemic hemodilution and intraoperative cell salvage in aortic surgery</p> <p>Aims: Review the experience with acute normovolemic haemodilution (ANH) and intraoperative cell salvage (ICS) and to report the allogeneic blood use associated.</p>	<p>Study design: Retrospective patient series.</p> <p>Intervention: Acute normovolemic haemodilution (ANH) and intraoperative cell salvage (ICS). Allogeneic transfusion given when Hb < 8-8.5 g/dL.</p> <p>Population: All patients undergoing aortic surgery at South Manchester University hospital under the care of one consultant from January 1995 to February 2001. 221 patients identified and 111 excluded. Included patients had undergone aneurysmic repair (AAA) (n=78) or aortobifemoral bypass (ABG) for occlusive aortic disease (n=32). 60 men and 18 women, median age 72 y, underwent aneurysmic repair. 32 men and 9 women, median age 65 y, underwent aortobifemoral bypass</p> <p>Observation time: Mean or median length of follow-up not given only period of study.</p> <p>Outcome: Blood loss, salvaged red cell volumes and transfusion requirements. Outcome of surgery as complications, reoperations, deaths and postoperative stay.</p>	<p>Results: Blood loss: AAA: 1140 mL(683-1609) ABG: 775 (400-1225) p=0.02 Salvaged red cells: AAA: 403 mL (256-563) ABG: 250 mL (200-290) p=0.001 Patients transfused: AAA: 29 ABG: 7 p=0.18 Transfusion requirements: AAA: 0 (0-2) ABG: 0 (0-0) p=0.09</p> <p>Mortality: Total: AAA 7 (9%) ABG 2 (6%) p=0.43</p> <p>For other outcomes of surgery no significant differences.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Blood loss is too small to justify ICS in surgery for occlusive disease; ANH alone may be a suitable strategy. The combination of ANH and ICS may render crossmatching unnecessary even in aortic aneurysm surgery.</p>	<p>Comments: Elective surgery. ANH is not a suitable treatment modality in acute haemorrhages.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Ouriel K et al 1993 USA</p> <p>Journal: J vasc surg</p> <p>Reference no.: (77)</p> <p>Title: Intraoperative autotransfusion in aortic surgery</p> <p>Aims: To compare whole blood autotransfusion with homologous transfusion in abdominal aortic surgery.</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Whole blood autotransfusion versus homologous banked blood in patients undergoing aortic reconstructive procedure.</p> <p>Population: Gr.1: 100 patients received whole blood autotransfusion (unwashed filtered shed blood). Gr.2: 100 patients received homologous banked blood.</p>	<p>Results: Comparable groups demographically. Comparable with regard to morbidity and mortality of operative procedures. Patients undergoing autotransfusion demonstrated aberrations in fibrin degradation products and free plasma Hb. This did not acquire clinical significance.</p> <p>Gr.1: Reinfused 1729+68 ml and received 0.6±0.1 units banked blood. Gr.2: Received 3.4±0.1 units banked blood. (p<0.001).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: These results suggest that autotransfusion of unwashed, filtered blood is a safe and efficacious alternative to homologous blood replacement in patients undergoing major aortic reconstructive procedures.</p>	<p>Comments: Show retransfusion of shed blood to be safe and efficacious.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Malone DL et al 2003 USA</p> <p>Journal: J Trauma</p> <p>Reference no.: (78)</p> <p>Title: Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma</p> <p>Aims: To evaluate blood transfusion as an independent predictor of outcome in trauma.</p>	<p>Study design: Prospective cohort</p> <p>Intervention: Evaluation of anemia and blood transfusion within 24 h.</p> <p>Population: All trauma admissions n=15 534 over a three-year period 1998-2000. Age > 18 years.</p> <p>Observation time and outcome: Admission anemia and blood transfusion within 24 h after admission.</p>	<p>Results: Blood transfusion risk: Mortality: OR=2.83; 95% CI 1.82-4.40. ICU: OR=3.27; 95% CI 2.69-3.99. Also significant differences for ICU LOS and hospital LOS.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Blood transfusion is an independent predictor of mortality, intensive care unit (ICU) admission, ICU length of stay (LOS) and hospital LOS.</p>	<p>Comments: Used leucocyte reduced and not leucocyte depleted/filtrated blood which now is in use in Norway.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Cinat ME et al 1999 USA</p> <p>Journal: Arch Surg</p> <p>Reference no.: (79)</p> <p>Title: Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma</p> <p>Aims: Study of change in survival over ten years following massive transfusion in trauma patients</p>	<p>Study design: Retrospective cohort study</p> <p>Intervention: Transfusion greater than 50 U of packed red blood cells or whole blood in the 48 hours following admission to the emergency department</p> <p>Population: Trauma patients receiving more than the amount specified above. 35 male and 10 female patients. Mean age 32 years (range, 16-79).</p> <p>Observation time and outcome: Survival and changes in trauma care provisions</p>	<p>Results: Survival significantly in early versus late period (16% vs 45%, p=0.03).</p> <p>No difference in survival of penetrating vs blunt injuries (p=0.82).</p> <p>Total units of blood: Survivors 56.3±8.1 Nonsurvivors 62.8±13.8 (p=0.23)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Survival has increased significantly over the past 10 years. Contributing factors can be effective and efficient rewarming procedures, improved application of damage control techniques, more aggressive correction of coagulopathy, and improved blood banking procedures.</p>	<p>Comments: The study gives valuable information on long term follow-up.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Gould SA 1998 USA</p> <p>Journal: J Am Coll Surg</p> <p>Reference no.: (80)</p> <p>Title: The first randomized trial of human polymerized haemoglobin as a blood substitute an acute trauma and emergent surgery</p> <p>Aims: To compare directly the therapeutic benefit of human polymerized hemoglobin (PolyHem) with that of allogeneic red blood cells in the treatment of acute blood loss.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: 23 received RBC Gr.2: 22 received up to 6 U (300g) of PolyHem.</p> <p>Population: Trauma patients aged 19-75 years with an average of Injury Severity Score (ISS) of 21±10.</p> <p>Outcome: Total number of infusion units Hb-level</p>	<p>Results: The PolyHem infusion of 4.4 ±2.0 units resulted in plasma Hb of 3.9±1.3 g/dl which accounted for 40% of the total circulating Hb.</p> <p>There was no difference between groups in Hb before infusion. At the end of infusion the experimental RBC (Hb) fell to 5.8 ± 2.8 g/dl versus 10.6±1.8 g/dl (mean ±SD).</p> <p>Total no. of allogenic red cell transfusions; Day 1: Gr.1: 10.4±4.2 units Gr.2: 6.8±3.9 units (p<0.05) Day 3: Gr.1: 11.3±4.1 units Gr.2: 7.8±4.2 units (p<0.06)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: PolyHem is safe in acute blood loss, maintains total (HB) in lieu of red cells despite the marked fall in RBC (HB), reduces the use of allogeneic blood. PolyHem appears to be a clinically useful blood substitute.</p>	<p>Comments: There is a possible bias as first author is the owner of Northfield Laboratories Inc.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Gould SA et al 2002 USA</p> <p>Journal: J Am Coll Surg</p> <p>Reference no.: (81)</p> <p>Title: The life-sustaining capacity of human polymerized haemoglobin when red cells might be unavailable</p> <p>Aims: The study was designed to evaluate the efficacy of PolyHem in patients with more dramatic blood loss.</p>	<p>Study design: Patient series with historic controls who declined blood transfusion for religious reasons.</p> <p>Intervention: PolyHem is a sterile, pyrogen-free isotonic, and isoosmotic solution. Hemoglobin is extracted from human lysed red blood cells.</p> <p>Population: 171 patients in trauma or urgent surgery</p> <p>Observation time and outcome: 30-day mortality</p>	<p>Results: Forty patients had a nadir RBC (Hb) ≤ 3 g/dl, but total (Hb) maintained at mean 6.8 ± 1.2 g/dl because of PolyHem. This group had a 30-day mortality of 25% versus 64.5% among the historic control group at this Hb-level.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: PolyHem increases survival at life-threatening RBC (Hb) by maintaining total (Hb) in the absence of red cell transfusion.</p>	<p>Comments: The authors are financed, employed or directors of the producer of PolyHem; Northfield Laboratories Inc.</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Spahn DR et al 2002 Multicentre study in European countries</p> <p>Journal: Anesthesiology</p> <p>Reference no.: (82)</p> <p>Title: Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery</p> <p>Aims: Phase three study to demonstrate if perflubron emulsion (PFC) administered following acute normovolemic hemodilution (ANH) can decrease allogeneic erythrocyte transfusions in major noncardiac surgical procedures associated with significant blood loss.</p>	<p>Study design: Multicenter, single-blind, randomized, controlled, parallel-group phase 3 study. The study was carried out in 34 centres in 8 European countries.</p> <p>Intervention: Gr.1: PFC-treated. Underwent ANH first to Hb-level of 8.0 ± 0.5 g/dl, followed by dosing with PFB (1.8 g/kg). When Hb-level $< 6.5 \pm 0.5$ g/dl an additional dose of 0.9 g/kg dose was given. PFC-patients were transfused at Hb-level $< 5.5 \pm 0.5$ g/dl or at predefined physiologic triggers. Gr.2: Standard of care. Transfused intraoperatively at Hb-level $< 8.0 \pm 0.5$ g/dl or at protocol-defined, physiologic triggers.</p> <p>Population: 492 patients with Hb-concentration of 12-15 g/dl undergoing noncardiac surgical procedures with 20ml/kg or greater expected blood loss. Target population was 330 who lost > 20 ml/Kg.</p> <p>Observation time and outcome: Efficacy endpoints included the number of allogeneic and preoperative autologous donation units transfused and the percentage of subjects avoiding transfusion.</p>	<p>Results: In target population: Avoidance of any erythrocyte transfusion: Gr.1: 26% Gr.2: 16%; $p < 0.05$. Numbers of erythrocyte units transfused: Gr.1: 3.4 ± 2.9 units Gr.2: 4.9 ± 2.4 units, $p < 0.001$. Adverse events rate: G.1: 86% Gr.2: 81%; n.s. More serious adverse events: Gr.1: 32% Gr.2: 21%; $p < 0.05$. Overall mortality: G.1: 4 Gr.2: 2; n.s.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Augmented acute normovolemic hemodilution with PFC reduces transfusion needs in patients undergoing noncardiac surgical procedures with blood loss 20 ml/Kg or greater.</p>	<p>Comments: Rate of adverse events were high</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Rittoo D et al</p> <p>Journal: Cardiovascular surgery</p> <p>Reference no.: (83)</p> <p>Title: Splanchnic oxygenation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair and volume expansion with eloHAES</p> <p>Aims: To study if patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair, plasma expansion with hydroxyethyl starch solution would reduce the systemic capillary leak and maintain microvascular perfusion better than another colloid such as gelofusine.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: eloHAES Gr.2: Gelofusine</p> <p>Population: Patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair in need of plasma expander due to haemorrhage</p> <p>Observation time and outcome: Observation time 4 days.</p> <p>Outcome is gastric intramucosal pH (pHi), a surrogate marker of splanchnic oxygenation.</p>	<p>Results: Fall in pHi at clamp release: Gr.1: 7.33 Gr.2: 7.29; p=0.003</p> <p>Fall in pHi at 4 h following clamp release: Gr.1: 7.33 Gr.2: 7.29; p=0.03</p> <p>Multivariate analyses showed type of colloid used as the only factor influencing the pHi.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: eloHAES improves microvascular perfusion and splanchnic perfusion in this group of patients.</p>	<p>Comments: Colloids give volume effect and volume improves tissue oxygenation.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Gould et al 1986 USA</p> <p>Journal: N Engl J Med</p> <p>Reference no.: (84)</p> <p>Title: Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia</p> <p>Aims: Assess the safety and efficacy of Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia</p>	<p>Study design: Patient series</p> <p>Intervention: 8 patients with severe anemia received the drug until the physiologic need disappeared or a maximal dose of 40 ml/Kg of body weight was reached.</p> <p>Population: 23 surgical patients with blood loss. 15 with moderate anemia: Mean (SD) Hb level 7.2±0.5 g/dl. 8 with severe anemia: Mean (SD) Hb level 3.0±0.4 g/dl.</p> <p>Patients objecting to blood transfusion on religious grounds</p> <p>Observation time and outcome: Length of observation time after surgery not specified Haemodynamics and oxygen transport before and after administration of drug Adverse reactions to the drug Mortality</p>	<p>Results: Six of the eight patients receiving Fluosol-DA died. One patient received red-cell therapy after court order. Minimal Hb-level observed in these patients was 1.8±0.4 g/dl.</p> <p>Minimal Hb-level observed in patients not treated was 7.2±0.5 g/dl. Fourteen of these patients survived.</p> <p>No adverse reactions to Fluosol-DA.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In this selected group of patients refusing red-cell therapy Fluosol-DA is unnecessary in moderate anemia and ineffective in severe anemia.</p>	<p>Comments: The drug was inactive in severe anemia due to acute haemorrhage</p> <p>Quality of the study: 3</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: LaMuraglia GM 2000 USA</p> <p>Journal: J Vasc Surg</p> <p>Reference no.: (85)</p> <p>Title: The reduction of the allogenic transfusion requirement in aortic surgery with a haemoglobin-based solution</p> <p>Aims: To evaluate bovine-HBOC as a substitute for allogenic RBC transfusion in patients undergoing elective infrarenal aortic surgery.</p>	<p>Study design: Single blinded RCT, multicenter</p> <p>Intervention: Randomized two to one: 1. HBOC; 60 g for the initial transfusion with option of three more doses (each 30 g) within 96 hours. 2. Allogenic RBC; standard transfusion</p> <p>Population: Patients undergoing elective infrarenal aortic surgery. 1. N=48 2. N=24</p> <p>Observation time: 28 days</p> <p>Outcome: Need of allogenic transfusion</p>	<p>Results: 1. 13 of 48 (27% CI 15%-42%) did not need allogenic RBC transfusion. After HBOC transfusion was observed a 15% increase in mean arterial pressure and a three-fold peak increase in serum urea nitrogen concentration. 2. All patients needed at least one allogenic RBC transfusion</p> <p>Conclusions as stated by the authors: HBOC significantly eliminated the need for any allogenic RBC transfusion in 27% of these patients, but did not reduce the median allogenic RBC requirement. HBOC was well tolerated and did not influence 28 day morbidity or mortality.</p>	<p>Comments: Uncertain about future clinical use. HBOC has been under development for 25 years.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Vane LA et al 2002 USA</p> <p>Journal: Journal of Applied Physiology</p> <p>Reference no.: (86)</p> <p>Title: Comparison of transfusion with DCLHb or pRBCs for treatment of intraoperative anemia in sheep.</p> <p>Aims: To test if DCLHb is an effective substitution treatment for erythrocytes.</p>	<p>Study design: Experimental randomized controlled trial; animal study</p> <p>Intervention: Anaesthetized sheep were treated with either 2 g/Kg Hb, DCLHb (n=6) or pRBCs (packed red blood cells) (n=7) or control group receiving lactated Ringer solution (n=6) after a rapid 15 minutes haemorrhage. Blood haemoglobin was reduced to ~5 g/dl.</p> <p>Population: 19 Sheep</p> <p>Observation time: 48 hours</p> <p>Outcome: Oxygen content, blood pressure, cardiac output</p>	<p>Results: DCLHb caused pulmonary hypertension and elevated filling pressure. Cardiac output was similar for all groups. During recovery cardiac output increased only in lactate Ringer and pRBC. DCLHb may limit the reflex ability to increase.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: DCLHb gave increased blood pressure and less O₂ consumption. ???</p>	<p>Comments: In 1998 a phase III trial on DCLHb was stopped by the Food and Drug Administration, a multicenter US emergency room study on treatment of severe trauma. Results showed increased mortality compared to PRBC or crystalloid. DCLHb proved not to be an effective transfusion substitute for packed red blood cells.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Song D et al. 1995 USA</p> <p>Journal: Transfusion</p> <p>Reference no.: (87)</p> <p>Title: Comparison of the efficacy of blood and polyethylene glycol-hemoglobin in recovery of newborn piglets from hemorrhagic hypotension: effect on blood pressure, cortical oxygen, and extracellular dopamine in the brain.</p> <p>Aims: Evaluate the relative efficacy of infusion of PEG-Hb solution, whole blood, saline solutions and dextran solution in restoring mean arterial blood pressure (MABP), cortical oxygen, and striatal dopamine after hemorrhagic hypotension in newborn piglets.</p>	<p>Study design: Animal study; pilot</p> <p>Intervention: MABP was decreased from 88torr (control) to 42 torr.</p> <p>Gr.1: 5 received whole blood (control group) Gr.2: 5 received PEG-Hb solution Gr.3: 6 received dextran Gr.3: 4 received saline</p> <p>Population: Newborn piglets 2 to 4 days old. They were euthanized after the experiment.</p> <p>Observation time and outcome: Observation time: 20 min control period, 80 min hypotension period, 140 min recovery period. Outcome: Cortical oxygen pressure</p>	<p>Results: Cortical oxygen pressure decreased from 48+5 torr to 16+4 torr at end of bleeding. This caused an increase in dopamine to 2300 percent of control gr.</p> <p>An equal volume of blood versus GEG-Hb solution gave comparable results in restoring arterial blood pressure, cortical oxygen pressure and reducing extracellular dopamine.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Polyethylene glycol-hemoglobin solution, like whole blood but in contrast to physiologic salineor dextran solution, was capable of returning the mean arterial blood pressure, cortical oxygen pressures, and extracellular dopamine nearly to control levels after acute blood loss in piglets.</p>	<p>Comments: This drug does not seem to have been tried on humans</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Van der Hoeven et al 1999 The Netherlands</p> <p>Journal: Crit Care Med</p> <p>Reference no.: (88)</p> <p>Title: Relationship between mixed venous oxygen saturation and markers of tissue oxygenation in progressive hypoxic hypoxia and in isovolemic anemic hypoxia in 8- to 12-day-old piglets.</p> <p>Aims: To examine if mixed venous oxygen saturation (SVO₂) values, which reflect the residual oxygen after tissue oxygen extraction, would be similar during hypoxic and anemic hypoxia.</p>	<p>Study design: Animal study; controlled trial</p> <p>Intervention: Progressive anemic hypoxia and hypoxic hypoxia were induced in anaesthetized piglets.</p> <p>Population: Two groups of eight piglets, 8-12 days old.</p> <p>Observation time and outcome: Total time not given. Main outcome was arterial oxygen saturation, arterial and pulmonary artery blood pressures, blood flow in the aorta, heart rate, and core body temperature.</p>	<p>Results: Oxygen delivery and oxygen consumption decreased in both groups. At the lowest oxygen delivery level of anemic hypoxia, the decrease in SVO₂ was less than that in hypoxic hypoxia (-26% vs. -55%). The range of critical values for SVO₂ was 26%-48% in anemic hypoxia versus 11%-24% in hypoxic anemia.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In comparison with hypoxic hypoxia, critical values of SVO₂ are higher in anemic hypoxia, indicating that oxygen unloading from blood to tissues is impaired in anemic hypoxia.</p>	<p>Comments: Most relevant study. Concerns isovolaemic anemia. If normal number of RBC, then there is a better oxygen saturation than being anemic. Are these results transferable to humans?</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Fitzgerald RD et al 1997 Canada</p> <p>Journal: Crit Care Med</p> <p>Reference no.: (89)</p> <p>Title: Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats</p> <p>Aims: To determine whether the time that the red blood cells are stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 solution before transfusion alters the ability to improve tissue oxygenation</p>	<p>Study design: Animal study: Randomized controlled study</p> <p>Intervention: Gr.1: Transfusion of rat RBC stored for 3 days in the study solution. Gr.2: Transfusion of rat RBC stored for 28 days in the study solution.</p> <p>Population: 37 male Sprague-Dawley rats</p> <p>Observation time and outcome: Changes in systemic oxygen uptake (VO₂)</p>	<p>Results: Gr.1: After transfusion, VO₂ acutely increased; p=0.049. Gr.2: After transfusion, VO₂ did not increase; p>0.05.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Storage of rat RBC cells for 28 days in citrate phosphate dextrose adenine-1 impaired their ability to improve tissue oxygenation.</p>	<p>Comments: One of few studies on effect of storage of RBC and their ability for improving tissue oxygenation.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

3. Hemostase

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Sigmund H for the ISPO- group 2001</p> <p>Journal: Medicinsk Teknologivurdering</p> <p>Reference no.: (1)</p> <p>Title: Alternativer til blodtransfusion / Alternatives to blood transfusion</p> <p>Aims: To make a systematic overview of available technologies capable of limiting allogeneic blood transfusion in connection with planned operations.</p>	<p>Study design: Health Technology Assessment based on the ISPO- project of ten countries</p> <p>Intervention: Four drugs and three techniques were selected: Antifibrinolytic agents (aprotinin, desmopressin, tranexamic acid (TXA)). Erythropoietin (EPO). Acute normovolemic hemodilution (ANH). Autotransfusion/cell salvage (CS). Preoperative autologous donation (PAD)</p> <p>Population: Patients undergoing planned operations</p> <p>Observation time and outcome: Effects Side effects Cost-effectiveness</p>	<p>Results: Effectiveness/efficacy: Aprotinin in cardiac surgery: effective. Desmopressin in cardiac surgery: not effective. TXA in cardiac surgery: effective. Autotransfusion/CS: -washed; orthopaedic surgery: effective. -unwashed; orthopaedic surgery: effective. -unwashed; cardiac surgery: marginally effective.</p> <p>Adverse effects: Aprotinin in cardiac surgery: hypersensitivity/allergy, renal dysfunction. Desmopressin in cardiac surgery: hypotension. TXA in cardiac surgery: none known. Autotransfusion/CS: Air embolism, coagulopathy.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Many studies suitable to be included were small. Not possible to reach any final conclusion with regard to applicability and utility of the technologies.</p>	<p>Comments: The sections on EPO, ANH and PAD are not relevant for this report.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Ho KM et al 2003 New Zealand</p> <p>Journal: Anesth Intensive Care</p> <p>Reference no.: (90)</p> <p>Title: Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis</p> <p>Aims: To determine the clinical effectiveness and safety of intravenous tranexamic acid</p>	<p>Study design: Meta-analysis; 12 randomized controlled studies included</p> <p>Intervention: Tranexamic acid (TA) versus placebo</p> <p>Population: Patients undergoing either hip or knee joint arthroplasty</p> <p>Observation time and outcome: Proportion of patients requiring allogeneic blood transfusion and proportion of patients with deep vein thrombosis, number of units of blood transfused and amount of blood loss perioperatively.</p>	<p>Results: TA reduces the proportion of patients requiring allogeneic blood transfusion (OR 0.16, 95% CI: 0.09-0.26). Total amount of blood loss: (WMD 460 ml, 95% 274-626 ml). Number of units of allogeneic blood transfused: (WMD 0.85 ml, 95% 0.36-1.33 ml).</p> <p>TA did not increase the risk of thromboembolic complications (OR 0.98, 95% CI: 0.45-2.12).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Intravenous tranexamic acid appears effective and safe in reducing blood transfusion and blood loss in total hip and knee arthroplasty.</p>	<p>Comments: Systematic review. The literature search process well explained.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Husted H et al 2003 Denmark</p> <p>Journal: Acta Orthop Scand</p> <p>Reference no.: (91)</p> <p>Title: Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty</p> <p>Aims: To determine the effect of tranexamic acid on per- and postoperative blood losses and on the number of blood transfusions needed</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Tranexamic acid versus placebo (saline) given as a bolus intravenous injection 15 mins before the incision</p> <p>Population: 40 patients that underwent a primary total hip arthroplasty</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss, need of transfusion</p>	<p>Results: Mean preoperative blood loss: 480 ml (TA) vs. 622 ml (p=0.3). Postoperative blood loss: 334 ml (TA) vs 609 ml (p=0.001). Total blood loss: 814 ml (TA) vs 1231 ml (p=0.001). No patient in either group had symptoms of deep venous thrombosis, pulmonary embolism or prolonged wound drainage.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Tranexamic acid is effective in reducing the postoperative blood loss, the total blood loss and the need for blood transfusion in primary total hip arthroplasty</p>	<p>Comments: Elective population. Well conducted RCT.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Dunn CJ et al (international panel of authors) 1999 New Zealand</p> <p>Journal: Drugs</p> <p>Reference no.: (92)</p> <p>Title: Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications</p> <p>Aims:</p>	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Tranexamic acid vs placebo or other treatment</p> <p>Population: Different study populations under different types of treatment</p> <p>Observation time and outcome: Postoperative blood loss, transfusion requirements, mortality, menorrhagia</p>	<p>Results: The SR gives results on therapeutic use in cardiac surgery, acute upper gastrointestinal bleeding, oral surgery, other surgery, gynaecology and other indications.</p> <p>Tranexamic acid is well tolerated. Increased risk of thrombosis has not been demonstrated</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Tranexamic acid is useful in a wide range of haemorrhagic conditions. The drug uses postoperative blood losses and transfusion requirement</p>	<p>Comments: Heterogen spectre of diseases, haemorrhagic disorders included.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Armellini G et al 2001 Italy</p> <p>Journal: J Cardiothorac Vasc Anesth</p> <p>Reference no.: (93)</p> <p>Title: Tranexamic acid in aortic valve replacement</p> <p>Aims: To assess the relative efficacy of tranexamic acid compared with a controlled group to decrease bleeding and transfusion requirements in a uniform population undergoing aortic valve replacement.</p>	<p>Study design: Randomized controlled study</p> <p>Intervention: Gr.1: Received a total of 5 g of tranexamic acid Gr.2: Saline</p> <p>Population: 300 consecutive patients scheduled for elective, primary aortic valve replacement</p> <p>Observation time and outcome: Length of stay in hospital Blood loss and blood received Haemodynamic variables</p>	<p>Results: Gr.1 vs. Gr.2: Postoperative bleeding reduced ($p < 0.0001$). Packed RBC and fresh frozen plasma usage reduced ($p = 0.0095$ and $p < 0.0001$).</p> <p>Gr.1: 24.5% received blood products Gr.2: 45% received blood products ($p < 0.01$).</p> <p>No differences in hematologic and coagulation profiles after the operation between groups.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Tranexamic acid compared to saline reduces postoperative blood loss and transfusion requirements in elective aortic valve replacement</p>	<p>Comments: In this large randomised controlled study the randomisation process is not satisfactory explained.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Gai M-y et al 2003 China</p> <p>Journal: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</p> <p>Reference no.: (94)</p> <p>Title: Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarean section: a multi-center, randomized trial</p> <p>Aims: To study the efficacy and safety of tranexamic acid at caesarean section</p>	<p>Study design: Randomized controlled study</p> <p>Intervention: Study group: 91 women received tranexamic acid immediately before caesarean section (CS) Control group: Got no study drug</p> <p>Population: Term primipara with a singleton foetus due for CS.</p> <p>Observation time and outcome: 2h postpartum. Blood loss and incidence of haemorrhage. General and local reactions to tranexamic acid.</p>	<p>Results: Blood loss from end of CS to 2h postpartum: Study gr.: 42.75±40.45 ml Control gr.: 73.98±77.09 ml; P=0.001.</p> <p>Total blood loss from placental delivery to 2h postpartum: Study gr.: 351.57±148.20 ml Control gr.: 439.36±191.48 ml; P=0.002.</p> <p>No complications or side effects in either group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Tranexamic acid reduces the extent of bleeding from placental delivery to 2h postpartum. Its use was not associated with any side effects or complications.</p>	<p>Comments: Blinding procedure not well explained.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Andreassen JJ et al 2004 Denmark</p> <p>Journal: Eur J cardiothoracic Surgery</p> <p>Reference no.: (95)</p> <p>Title: Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass</p> <p>Aims: To determine the efficacy of tranexamic acid (TA) to reduce chest tube drainage and the proportion of patients requiring preoperative allogenic blood transfusion</p>	<p>Study design: Randomized controlled study</p> <p>Intervention: Study group: TA 1.5g as a bolus, followed by constant infusion of 200 mg/h until 1.5 g. (n=20) Control group: Saline as placebo (n=17)</p> <p>Population: 46 patients undergoing elective, on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).</p> <p>Observation time and outcome: 12 h postoperative. Chest tube drainage 6h and 12 h. Autotransfusion 6h. Postoperative allogeneic transfusion.</p>	<p>Results: Chest tube drainage 6h: 400ml (366-550) vs 710ml (460-950) not significant (ns)</p> <p>Chest tube drainage 12 h: 730ml (510-890) vs 880ml (610-1500) (ns)</p> <p>Autotransfusion 6h.: 300ml (250-450) vs 600ml (400-700) (ns)</p> <p>Postoperative allogeneic transfusion: 30% vs 29% (ns)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: TA did not reduce the risk of postoperative bleeding in this group of patients.</p>	<p>Comments: TA not effective in low risk group.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Carless PA et al 2005</p> <p>Journal: The Cochrane Collaboration</p> <p>Reference no.: (96)</p> <p>Title: Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion</p> <p>Aims: To examine the evidence for the efficacy of desmopressin acetate in reducing perioperative blood loss and the need for red cell transfusion in patients who do not have congenital bleeding disorders.</p>	<p>Study design: Systematic review of 18 randomized controlled trials</p> <p>Intervention: Desmopressin vs control</p> <p>Population: Adult patients scheduled for non-urgent surgery; a total of 1295 patients in 18 trials</p> <p>Observation time and outcome: Transfusion with allogeneic RBC transfusion</p>	<p>Results: Pooled relative risk of exposure to allogeneic RBC transfusion: Desmopressin vs control: 0.95 (95% CI 0.86-1.06)</p> <p>Reduction in blood loss: Weighted mean difference (WMD) = -114.3 ml (95% CI -258.8-30.2 ml)</p> <p>Volume of RBC transfused: WMD=-0.35 units, (95% CI -0.70-0.01 units)</p> <p>Relative risk of reoperation: 0.69 (95% CI 0.26-1.83)</p> <p>No statistical difference between groups overall for mortality and non-fatal myocardial infarction</p> <p>Conclusions as stated by the authors: There is no convincing evidence that desmopressin minimises perioperative allogeneic RBC transfusion in patients that do not have a congenital bleeding disorder</p>	<p>Comments: Well performed meta-analyses providing no convincing evidence.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Cattaneo M et al 1995</p> <p>Journal: Thromb Haemost</p> <p>Reference no.: (97)</p> <p>Title: The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery – a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials</p> <p>Aims: Make a meta-analysis to get enough statistical power to detect differences in blood loss. Many studies have conflicting outcomes on the effect of desmopressin.</p>	<p>Study design: Meta-analysis of 17 randomized double-blind, placebo-controlled trials</p> <p>Intervention: 579 treated with desmopressin: a prophylactic hemostatic agent 592 treated with placebo</p> <p>Population: 1171 patients of 17 trials undergoing cardiac surgery for various conditions.</p> <p>Observation time and outcome: Postoperative blood loss Transfusion requirement</p>	<p>Results: Subgroup analysis showed desmopressin to reduce blood loss at blood loss significantly < 1109/24 hr. Reduction was 34%.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Desmopressin significantly reduces blood loss only in cardiac operations which induces excessive blood loss. Insufficient data were available to perform sub-analysis on transfusion requirements</p>	<p>Comments: No effect on blood consumption. Reduces blood loss when bleeding is massive.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Zhou Y et al 2002 China</p> <p>Journal: J Gastroenterol Hepatol</p> <p>Reference no.: (98)</p> <p>Title: Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: A controlled study</p> <p>Aims: To evaluate and compare drugs in the management of bleeding in portal hypertensive gastropathy.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Octreotide (n=24) Gr.2: Vasopressin (n=22) Gr.3: Omeprazole (n=22)</p> <p>Population: 68 patients with portal hypertensive gastropathy. 49 men and 19 women. Age 19-67 y</p> <p>Observation time and outcome: Blood transfusion requirements Side-effects of drugs.</p>	<p>Results: 24 h complete bleeding control: Gr.1: 83 % Gr.2: 45 % Gr.3: 50%</p> <p>48 h complete bleeding control: Gr.1: 100 % Gr.2: 64 % Gr.3: 59%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Octreotide appeared to be more effective in controlling acute bleeding in patients with hypertensive gastropathy, with significantly rapid action, smaller transfusion requirements, and minor side-effects. Simultaneous administration of vasopressin and omeprazole appeared to have additive affects.</p>	<p>Comments: Randomisation procedure not well explained.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Despotis GJ et al 1999 USA</p> <p>Journal: Lancet</p> <p>Reference no.: (99)</p> <p>Title: Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomized controlled trial.</p> <p>Aims: To find out whether a new point-of-care test (hemoSTATUS) can identify patients who can benefit from desmopressin during surgery</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial, double blind</p> <p>Intervention: Patients with abnormal hemoSTATUS clot ratio results were randomized to Gr.1: desmopressin (n=50) Gr.2: placebo (n=51) Control group of patients with normal clot ratios.</p> <p>Population: 203 patients scheduled for elective surgery</p> <p>Observation time and outcome: Blood component requirements Blood loss in the first 24 h after surgery.</p>	<p>Results: Patients receiving desmopressin compared to placebo had less blood loss in 24 h and required less transfusion of red blood cells, platelets and plasma and had less total blood-donor exposures.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Patients identified with hemoSTATUS as being at increased risk of excessive bleeding after cardiac surgery can benefit from administration of desmopressin.</p>	<p>Comments: Further studies regarding safety issues of desmopressin.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Acharya G et al 2000 UK</p> <p>Journal: Acta Obstet Gynecol Scand</p> <p>Reference no.: (100)</p> <p>Title: A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during caesarean section</p> <p>Aims: To randomly compare the effectiveness of oral misoprostol with intravenous syntocinon on blood loss during elective caesarean section.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: Misoprostol 400 micrograms orally Gr.2: Syntocinon 10 IU intravenously</p> <p>Population: 60 pregnant women undergoing caesarean section under regional anesthesia</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss</p>	<p>Results: Estimated blood loss: Gr.1: 545 ml (CI 476-614) Gr.2: 533 ml (CI 427-639) P=0.85</p> <p>Additional oxytocics: Gr.1: 2 patients Gr.2: 3 patients; p=0.64</p> <p>Blood transfusion: Gr.1: 1 patients Gr.2: 1 patients</p> <p>No serious side effects in either group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oral misoprostol appears to be safe and as effective as intravenous syntocinon in reduction of intra-operative blood loss during elective caesarean section under regional anesthesia and merits further investigation</p>	<p>Comments: Limited use in obstetric bleeding in Norway</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Laupacis A et al 1997 Canada</p> <p>Journal: Anesth Analg</p> <p>Reference no.: (101)</p> <p>Title: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome</p> <p>Aims: Meta-analyses of haemostatic agents</p>	<p>Study design: Meta-analyses of randomized controlled trials</p> <p>Intervention: Drugs studied: Aprotinin, desmopressin, Tranexamic acid, ε-aminocaproic acid.</p> <p>Population: Number of patients in studies: Aprotinin, n=5808 Desmopressin, Tranexamic acid, ε-aminocaproic acid.</p> <p>Observation time and outcome: Perioperative blood transfusion</p>	<p>Results: OR of exposure to allogeneic blood transfusion: Aprotinin OR=0.31 (95% CI 0.25-0.39, p<0.0001)</p> <p>Desmopressin OR=0.98 (95% CI 0.64-1.50, p<0.92)</p> <p>Tranexamic acid OR=0.50 (95% CI 0.34-0.76, p<0.0009)</p> <p>ε-aminocaproic acid OR=0.20 (95% CI 0.04-1.12, p<0.07)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Aprotinin and tranexamic acid, but not desmopressin, decreases the exposure of patients to allogeneic blood transfusion perioperatively in relationship to cardiac surgery.</p>	<p>Comments: Meta-analysis confirming no effect of desmopressin. Well conducted meta-analysis.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Barer D et al 1983</p> <p>Journal: N Engl J Med</p> <p>Reference no.: (102)</p> <p>Title: Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding</p> <p>Aims: To study the effect of tranexamic acid (an antifibrinolytic agent) and cimetidine on acute upper-gastrointestinal-tract bleeding</p>	<p>Study design: Randomized controlled study, double blind</p> <p>Intervention: Gr.1: Tranexamic acid Gr.2: Cimetidine Gr.3: Placebo</p> <p>Population: 775 patients with hematemesis or melena or both</p> <p>Observation time and outcome: Mortality Rebleeding rates</p>	<p>Results: Mortality reduction: Gr.1: 6.3% (vs placebo p=0.0092) Gr.2: 7.7% (vs placebo p=0.045) Gr.3: 13.5%</p> <p>99 patients were withdrawn from the study as their primary illness was other than that of the study.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The reduced mortality of tranexamic acid was detectable in subgroup analyses. This agent was not associated with any decrease in the rate of rebleeding or the need for operation</p>	<p>Comments: Outcome mortality. Old study.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Levi M et al 1999 The Netherlands</p> <p>Journal: The Lancet</p> <p>Reference no.: (103)</p> <p>Title: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints</p> <p>Aims: To improve estimates of often small trials of pharmacological drugs used to decrease blood loss during surgery</p>	<p>Study design: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials</p> <p>Intervention: Aprotinin, lysine analogus (aminocaproic acid, tranexamic acid or desmopressin versus placebo or alternative dosage or drug.</p> <p>Population: 72 trials included of 8409 patients undergoing cardiac surgery. Number of studies varied according to drug intervention.</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss, mortality, rethoracotomy, any transfusion, myocardial infarction</p>	<p>Results: Decrease in blood loss (mL): Aprotinin vs placebo: 446.5(456-436.4) Aprotinin conventional dose vs low dose: 130.7 (120.8-140.5) Lysine analogues vs placebo: 264.6(271.9-257.5) Aprotinin vs lysine analogues: 49.5(63.7-35.3) Desmopressin vs placebo: 114.1(84.2-144.0)</p> <p>Decrease in transfusion (unit/patient): Aprotinin vs placebo: 0.98 (0.95-1.01) Aprotinin conventional dose vs low dose: 0.15 (0.13-0.17) Lysine analogues vs placebo: 0.94 (0.83-1.04) Aprotinin vs lysine analogues 0.18 (0.16-0.19) Desmopressin vs placebo 0.12 (-0.04-0.28)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Pharmacological strategies that decreases perioperative blood loss in cardiac surgery, in particular aprotinin and lysine analogus, also decrease mortality, the need for rethoracotomy, and the proportion of patients receiving a blood transfusion</p>	<p>Comments: Wide range of clinical important endpoints, including bloodloss.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Chauhan S et al 2004 India</p> <p>Journal: J Cardiothorac Vasc Anesth</p> <p>Reference no.: (104)</p> <p>Title: Comparison of Epsilon aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Pediatric Cardiac Surgery</p> <p>Aims: To study the efficacy of aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative blood loss and blood requirements</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.A: Aminocaproic acid Gr.T: Tranexamic acid Gr.C: Control group</p> <p>Population: Children undergoing surgery for cyanotic congenital heart disease. Age 2 months to 14.5 yrs.</p> <p>Observation time and outcome: During hospital stay Blood loss Haemodynamic variables</p>	<p>Results: Control group had longest sternal closure time, maximum blood loss at 24 hrs and maximum requirements of blood and blood products.</p> <p>No differences between gr.A and gr.T in postoperative blood loss, blood and blood product requirement and reexploration rates.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Aminocaproic acid and tranexamic acid are equally effective in reducing postoperative blood loss as well as blood and blood product requirements in cardiac surgery of children.</p>	<p>Comments: Differences in intraoperative data (sternal closure, re-exploration) time between control and treatment groups.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Coats T et al 2004</p> <p>Journal: The Cochrane Library</p> <p>Reference no.: (105)</p> <p>Title: Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury</p> <p>Aims: To quantify the effect of antifibrinolytic drugs in reducing blood loss, transfusion requirement and mortality after acute traumatic injury.</p>	<p>Study design: Systematic review of two randomized controlled trials</p> <p>Intervention: Studies on aprotinin (2 trials), tranexamic acid (0 trials) and epsilon-aminocaproic acid (0 trials) included.</p> <p>Population: Patients who suffered uncontrolled bleeding after traumatic injury.</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss Transfusion requirement Mortality</p>	<p>Results: Two studies included; one provided no useable data (n=20). The second study (n=77) gave imprecise results on mortality, volume of blood transfused and the proportion undergoing surgical intervention.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: There is insufficient evidence from randomized controlled trials of antifibrinolytic agents in trauma to either support or refute a clinically important treatment effect.</p>	<p>Comments: Relevant study population, weak conclusion</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Friederich PW et al 2003 Netherlands</p> <p>Journal: Lancet</p> <p>Reference no.: (106)</p> <p>Title: Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial</p> <p>Aims: To study if recombinant factor VIIa would reduce perioperative blood loss in patients with normal coagulation systems</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial, double-blind</p> <p>Intervention: Gr.1: 20 µg/kg Factor VIIa Gr.2: 20 µg/kg Factor VIIa Gr.3: Placebo</p> <p>Population: 36 patients undergoing retropubic prostatectomy which often is associated with major blood loss and need for transfusion.</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss</p>	<p>Results: Median blood loss: Gr.1: 1235ml (IQR 1025-1407) Gr.2: 1089ml (IQR 928-1320) Gr.1: 2688ml (IQR 1707-3565)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: An injection of recombinant factor VIIa can reduce perioperative blood loss and eliminate the need for transfusion in patients undergoing major surgery</p>	<p>Comments: rFVIIa can reduce perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy. Few included.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Lodge JPA et al 2005 France, , Spain, Germany, United Kingdom</p> <p>Journal: Anesthesiology</p> <p>Reference no.: (107)</p> <p>Title: Recombinant coagulation Factor VIIa in major liver resection</p> <p>Aims: To evaluate the hemostatic effect and safety of rFVIIa in major partial hepatectomy</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: 20µg/Kg rFVIIa (n=63) Gr.2: 80µg/Kg rFVIIa (n=59) Gr.3: placebo (n=63)</p> <p>Population: 204 noncirrhotic patients undergoing major partial hepatectomy and 185 analysed</p> <p>Observation time and outcome: Monitored 7 days after surgery Perioperative erythrocyte requirements and blood loss. Safety assessments were coagulation-related parameters and Doppler examination of hepatic vessels and lower extremities</p>	<p>Results: Proportion requiring RBC transfusion: Gr.1: 41% Gr.2: 25% Gr.3: 36% Overall effect p=0.09</p> <p>Mean RBC requirement: Gr.1: 1,354ml Gr.2: 1,036ml Gr.3: 1,024ml Overall effect p=0.78</p> <p>Mean operative blood loss: Gr.1: 1,372ml Gr.2: 1,073ml Gr.3: 1,422ml Overall effect p=0.07</p> <p>Reduction in hematocrit was smallest in gr.2; overall effect p=0.04</p> <p>Conclusions as stated by the authors: rFVIIa did not result in a statistically significant reduction in either the number of patients transfused or the volume of blood products administered. No safety issues were identified.</p>	<p>Comments: No reduction in number of patients transfused. Study supported by Novo Nordisk A/S, conflict of interest?</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Raobaikady R et al 2005 UK</p> <p>Journal: Br J Anaesth</p> <p>Reference no.: (108)</p> <p>Title: Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial</p> <p>Aims: To assess the effect of rFVIIa in patients with normal haemostasis with major trauma to pelvis and acetabulum</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: bolus injection of rFVIIa 90 µg Kg⁻¹ Gr.2: placebo All patients received intraoperative salvaged red blood cells (RBC)</p> <p>Population: 48 patients undergoing major surgery for traumatic fractures of pelvis and/or acetabulum</p> <p>Outcome: Blood loss</p>	<p>Results: No significant difference between groups in blood loss.</p> <p>No significant difference in total volume of blood components, including salvaged RBC transfused, no. of patients requiring allogeneic blood components, total volume of fluids infused, total operating time, time taken after entry to the intensive care unit to reach normal body temperature and acid-base status, and time spent in hospital.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In patients with normal haemostasis undergoing repair surgery of traumatic pelvic-acetabular fracture, the prophylactic use of rFVIIa does not decrease the volume of perioperative blood loss.</p>	<p>Comments: Recent study on rFVIIa showing no effect of treatment.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Stanworth SJ et al 2004</p> <p>Journal: Br J Haematol</p> <p>Reference no.: (109)</p> <p>Title: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials</p> <p>Aims: A systematic review to identify and analyse all RCTs examining the clinical effectiveness of FFP.</p>	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Transfusion of fresh frozen plasma (FFP) versus other treatment</p> <p>Population: 57 RCTs included</p>	<p>Results: Trials were too small to have power to detect differences between treatment groups.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Most clinical use of FFP, currently recommended by practice guidelines, are not supported by evidence from randomized trials. There is little evidence for prophylactic use of FFP</p>	<p>Comments: There is insufficient evidence for effect in many clinical situations.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Avidan MS et al 2004 UK</p> <p>Journal: Br J Anaesth</p> <p>Reference no.: (110)</p> <p>Title: Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery.</p> <p>Aims: Compare a management algorithm based on near-patient tests to an algorithm based on routine laboratory assays or with clinical judgement.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial of two groups with comparison to a retrospective case-control study.</p> <p>Intervention: Gr.1: Laboratory test guided (LAG) algorithm -group Gr.2: Point of care (POC) algorithm-group</p> <p>Population: 102 patients undergoing elective cardiac coronary surgery</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss Transfusion of packed red blood cells (PRBC)</p>	<p>Results: All three groups had similar median blood loss. Transfusion by PRBC was and blood components was greater in the clinical discretion group ($p < 0.05$). No differences in transfusion by PRBC and blood components between the two algorithm groups.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The algorithms do not decrease blood loss, but reduces transfusion of packed red blood cells and blood components after routine cardiac surgery when compared with clinical discretion. Cardiac surgery services should use transfusion guidelines based on laboratory-guided algorithms, and the possible benefits of point of care testing should be tested against this standard.</p>	<p>Comments: Retrospective case-control.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Leyh RG 2000 Germany</p> <p>Journal: Eur J Cardio-thoracic Surg</p> <p>Reference no.: (111)</p> <p>Title: Influence of modified ultrafiltration on coagulation, fibrinolysis and blood loss in adult cardiac surgery</p> <p>Aims: To study if modified ultrafiltration (MUF) reduces blood loss and transfusion requirements in adult as in children cardiac surgery.</p>	<p>Study design: Randomized controlled study</p> <p>Intervention: Modified ultrafiltration (MUF) that reduces inflammatory mediators: MUF group n=16 Conventional ultrafiltration (CUF) n=16 Control group n=16</p> <p>Population: Patients scheduled for elective myocardial revascularization</p> <p>Observation time and outcome: Adverse effects on coagulation and fibrinolytic system</p>	<p>Results: MUF significantly reduced postoperative blood loss and allogeneic blood transfusion but not platelet counts and platelet factor 4 activity.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: MUF in adult cardiac surgery significantly reduces postoperative blood loss and transfusion requirements. The mechanism for reduced blood loss could not be elucidated in this study.</p>	<p>Comments: MUF seems better than conventional ultrafiltration in reducing postoperative blood loss and transfusion need in adult cardiac surgery. Few included</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Carless PA et al 2005</p> <p>Journal: The Cochrane Library</p> <p>Reference no.: (112)</p> <p>Title: Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion</p> <p>Aims: To examine the efficacy of fibrin sealants in reducing peri-operative blood loss and allogeneic red blood cell transfusion</p>	<p>Study design: Systematic review of seven randomized controlled trials</p> <p>Intervention: Fibrin sealant treatment versus a control group not receiving this treatment</p> <p>Population: Adult patients scheduled for elective surgery Seven trials of a total of 388 patients on peri-operative exposure to allogeneic RBC transfusion. Eight trials of a total of 442 patients on postoperative blood loss.</p> <p>Observation time and outcome: Blood loss Transfusion requirements</p>	<p>Results: Rae of exposure to allogeneic RBC transfusion: Fibrin sealants reduce by 54% (RR=46; 95% CI 0.32-0.68)</p> <p>Postoperative blood loss: Reduction by 134 per patient (95% CI 51-217). 91% of trials unblinded.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Overall the results suggest that fibrin sealants are efficacious in reducing both post-operative blood loss and peri-operative exposure to allogeneic RBC transfusion.</p>	<p>Comments: Further studies (RCTs) needed.</p> <p>Quality of the study: 1++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Holcomb JB et al 1999 USA</p> <p>Journal: J Trauma-injury Infection & Critical Care</p> <p>Reference no.: (113)</p> <p>Title: Dry fibrin sealant dressings reduce blood loss, resuscitation volume, and improve survival in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries.</p> <p>Aims: To determine whether dry fibrin sealant dressings (DFSD) would stop bleeding in swine that were hypothermic and coagulopathic.</p>	<p>Study design: Animal study.</p> <p>Intervention: Gr.1: DFSD Gr.2: Conventional liver packing with gauze sponges Gr.3: Immunoglobulin G (IgG) placebo sealant dressing (blinded control).</p> <p>Population: 19 swine</p> <p>Observation time and outcome: Monitored for 1hour: Blood loss Mean arterial pressure Resuscitation volume</p>	<p>Results: Mean posttreatment blood loss: Gr.1: 669 ml Gr.2: 3,321 ml Gr.3: 4,399 ml</p> <p>Resuscitation volume: Gr.1: 2,145 ml Gr.2: 5,222 ml Gr.3: 5,542 ml</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In swine with grad V liver injury complicated by a dilutional and hypothermic coagulopathy DFSD provided simple, rapid hemorrhage control, decreased fluid requirements, and improved survival.</p>	<p>Comments: Study of effect of treatment for severe liver injury in hypothermic animals.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Sivri B et al 2000 Turkey</p> <p>Journal: Hepato Gastroenterology</p> <p>Reference no.: (114)</p> <p>Title: A prospective randomized trial from Turkey comparing Octreotide versus injection sclerotherapy in treatment of variceal bleeding</p> <p>Aims: Comparison of Octreotide administration and sclerotherapy in treatment of variceal bleeding in the esophagus.</p>	<p>Study design: Randomized controlled trial</p> <p>Intervention: Gr.1: sclerotherapy (1%) polidocanol) Gr.2: Octreotide infusion (at 50µg/h for 12 hours following the initial 50 µg i.v.bolus)</p> <p>Population: 55 patients with 66 episodes of endoscopically proven active bleeding Gr.1: 28 patients with 36 bleeds Gr.2: 24 patients with 30 bleeds</p>	<p>Results: Bleeding control: Gr.1: 75% controlled within 6 hours Gr.2: 73.3% (p>0.05)</p> <p>No differences in early rebleeding, blood transfusion or hospital mortality.</p> <p>Treatment failure: Gr.1:9 (25%) episodes Gr.2: 8 (26.7%)episodes</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Octreotide would appear to be as effective as sclerotherapy in both the early control of variceal bleeding and in the prevention of early recurrent bleeding and should therefore be considered the treatment of choice in those centers where 24-hour endoscopy is not available.</p>	<p>Comments: No evidens for effect of octreotid alone.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Larson AW et al 1986 USA</p> <p>Journal: JAMA</p> <p>Reference no.: (115)</p> <p>Title: Acute esophageal variceal sclerotherapy</p> <p>Aims: In a randomized controlled trial study the effect of sclerotherapy on acute esophageal variceal haemorrhage</p>	<p>Study design: Randomized control trial</p> <p>Intervention: Gr.1: conventional treatment including balloon tamponade; n=38 Gr.2: conventional treatment including supplemented by sclerotherapy; n=44. Sclerotherapy treatment twice in 28 patients and thrice in 13 patients.</p> <p>Population: Randomization 48 hours after esophageal variceal haemorrhage. 82 patients in total. 79% were alcoholic, 57% were in Child's class C.</p> <p>Observation time and outcome: Number of bleeding episodes Blood transfusion requirements</p>	<p>Results: Rebleeding: Gr.1: 53% Gr.2: 23% (p<0.05)</p> <p>Rebleeding episodes: Gr.1: 32 Gr.2: 15 (p<0.05)</p> <p>Transfusion required: Gr.1: 27 patients; 3 required more than 5 units Gr.2: 19 patients; 11 required more than 5 units</p> <p>No difference in survival between groups</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Although there was no difference in survival between the two groups, we conclude that sclerotherapy is better than conventional treatment in the acute management of variceal bleeding.</p>	<p>Comments: Sclerotherapy is more effect in controlling bleeding than conventional balloon tamponade.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Schubert T et al 1987 USA</p> <p>Journal: Am J Gastroenterol</p> <p>Reference no.: (116)</p> <p>Title: Improved survival in variceal hemorrhage with emergent sclerotherapy</p> <p>Aims: Results of a 2-year experience of endoscopic injection sclerotherapy (EIS)</p>	<p>Study design: Cohort from the period 1984-1985 compared to historical controls of the period 1982-1984.</p> <p>Intervention: Study group: EIS used within 12 h in 25 consecutive patients Control group: Delayed sclerotherapy: initial treatment was vasopressin and balloon tamponade and EIS performed only when continuous bleed or recurrent bleeding episodes.</p> <p>Population: Patients with acute variceal hemorrhage</p> <p>Observation time and outcome: Complications within 24h. Transfusion need</p>	<p>Results: Patients with decompensated liver disease: Average units of transfusions: Control group: 12.3 Study group: 7.1</p> <p>Continuous bleeding: Control group: 53% Study group: 13%</p> <p>Mortality: Control group: 47% Study group: 13%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Our experience suggests that emergent endoscopic injection sclerotherapy is the treatment of choice for acute variceal hemorrhage.</p>	<p>Comments: Limitation of study: Historical controls</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Longstreth GF et al 1994 USA</p> <p>Journal: J Clin Gastroenterol</p> <p>Reference no.: (117)</p> <p>Title: Hospital care of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1991 versus 1981</p> <p>Aims: Compare features, care, and outcome of patients hospitalized with acute nonvariceal uppergastrointestinal (UGI) bleeding.</p>	<p>Study design: Patient serie form 1991 with historic controls from 1981</p> <p>Intervention: Comparison of hospital anamnestic information such as clinical features, diagnostic methods, endoscopic findings, transfusion use, hospital stay, rebleeding, surgery, and mortality. Study group n=216 Control group n=105</p> <p>Population: Patients acute nonvariceal uppergastrointestinal (UGI) bleeding. A mixture of diagnoses.</p>	<p>Results: Endoscopy: Study group: 94%: 92% within 24 h of admission Control group: 66.7%: 70% within 24 h of admission</p> <p>Hospital stay without surgery or comorbidity: Study group: 2.8±0.1 days Control group: 3.3±0.2 days</p> <p>Required transfusion: Study group: 50% Control group: 61%</p> <p>Endoscopic hemostatic therapy: Study group: 25% Control group: 0% Rates of rebleeding were similar.</p> <p>Mortality was 2.8% in 1991; similar to 1981 death rate.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Because of excellent 1991 results continued treatment of acute nonvariceal UGI bleeding with urgent endoscopy and short hospitalization.</p>	<p>Comments: Limitation of study: Historical control.</p> <p>Quality of the study: 3+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Erstad BL 2001</p> <p>Journal: Annals of Pharmacotherapy</p> <p>Reference no.: (118)</p> <p>Title: Octreotide for acute variceal bleeding</p> <p>Aims: To review the use of octreotide for acute variceal bleeding</p>	<p>Study design: Systematic review of randomized controlled trails and pharmoeconomic evaluations</p> <p>Intervention: Octreotide (somastatin analog) versus other treatment.</p> <p>Population: Patients with acute variceal bleeding. Bleeding verified by endoscope</p> <p>Observation time and outcome: Recurrent bleeding Endoscopic intervention or balloon tamponade Mortality</p>	<p>Results: 12 RCTs and 1 meta-analysis included. Study size 40 to 262 patients. Non-significant different effect of Octrotide from sclerotherapy or balloon tamponade.. Octreotide significantly better than vasopressin, terlipressin, transdermal nitroglycerin,</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Substantial evidence that octreotide is an efficacious therapy with relatively few adverse effects. Additional investigations are needed for pharmoeconomic evaluations</p>	<p>Comments: No RCTs involving octreotid only identified.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Utredningsgruppe:

Avd. overlege, professor Hans Erik Heier, Ullevål universitetssykehus (faglig leder)

Professor, overlege Dag Sørli, Universitetssykehuset Nord-Norge

Seksjonsoverlege, professor Eldar Søreide, Stavanger Universitetssjukehus

Ass. lege Wilhelm Bugge, Nasjonalt Folkehelseinstitutt

Ass. lege Knut Hjelmeland, Nasjonalt Folkehelseinstitutt

Seniorforsker Lise Lund Håheim, Kunnskapssenteret (prosjektkoordinator)

Nasjonalt Kunnskapssenteret for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 82-8121-053-2 ISSN 1503-9544

nr 8-2005

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

av erytrocyttkonsentrater ser ut til å gi minst like gode resultater som liberal bruk. Det finnes ingen etablerte alternativer til erytrocyttkonsentrater fra blodbank for behandling ved akutt blødning. Litteraturen viser ikke om slike konsentrater har like god kvalitet som tilbakeføring av pasientens egne ferske blodlegemer. **Hemostase** Blødningskontroll ved hjelp av kompresjon og kirurgiske prosedyrer (adekvat kirurgisk hemostase) er første tiltak ved all behandling av akutt blødning. Evidens for hva som er optimal bruk av ferskfrosset plasma og trombocyttkonsentrater ved akutt blødning, mangler nesten fullstendig. Medikamenter med fibrinolysehemmere er vist å gi redusert blødning uten økt trombosetendens. Betydningen av å bruke medikamentet rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa for å redusere akutt blødning er ikke avklart. **Forbruk i Norge** Det totale blodforbruket i Norge er moderat i forhold til andre sammenliknbare land. Det er ikke grunnlag for å konkludere at det brukes for mye blod- og plasmaprodukter ved norske sykehus.