

National klinisk retningslinje: indikation for transfusion med blodkomponenter

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: blod, blodkomponenter, transfusion, blodtransfusion, trombocyt, erytrocyt, TEG/ROTEM, hæmoglobin, hæmoglobinværdi, anæmi, trigger, triggerværdi, blødning, blodplader, plasma, blodlegemer donorblod, komponentterapi

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Høringsversion 27.marts 2014

Format: PDF

Høringsversion

Indhold

1	Indledning	7
1.1	Formål	7
1.2	Afgrænsning af patientgruppe	9
1.3	Målgruppe/brugere	9
1.4	Emneafgrænsning	9
1.5	Patientperspektivet	10
1.6	Juridiske forhold	10
2	Transfusionsstrategi til indlagte kredsløbsstabile patienter med anæmi	11
2.1	Fokuseret spørgsmål	11
2.2	Baggrund for valg af spørgsmål	11
2.3	Anbefaling	11
2.4	Litteratur	11
2.5	Gennemgang af evidens	12
2.6	Arbejdsgruppens overvejelser	14
3	Transfusionsstrategi til indlagte kredsløbsstabile patienter med anæmi og kronisk hjertesygdom	15
3.1	Fokuseret spørgsmål	15
3.2	Baggrund for valg af spørgsmål	15
3.3	Anbefaling	15
3.4	Litteratur	15
3.5	Gennemgang af evidens	16
3.6	Arbejdsgruppens overvejelser	16
4	Transfusionsstrategi til cirkulatorisk stabile patienter med anæmi og akut koronart syndrom	18
4.1	Fokuseret spørgsmål	18
4.2	Baggrund for valg af spørgsmål	18
4.3	Anbefaling	18
4.4	Litteratur	18
4.5	Gennemgang af evidens	18
4.6	Arbejdsgruppens overvejelser	19
5	TEG/ROTEM eller konventionelle analyser til hæmostasemonitorering	21
5.1	Fokuseret spørgsmål	21
5.2	Baggrund for valg af spørgsmål	21
5.3	Anbefaling	21
5.4	Litteratur	21
5.5	Gennemgang af evidens	21
5.6	Arbejdsgruppens overvejelser	23
6	Transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse i kurativ intenderet behandling	25
6.1	Fokuseret spørgsmål	25
6.2	Baggrund for valg af spørgsmål	25
6.3	Anbefaling	25
6.4	Litteratur	25
6.5	Gennemgang af evidens	26
6.6	Arbejdsgruppens overvejelser	26
7	Transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse, der ikke er i kurativ intenderet behandling	28

7.1	Fokuseret spørgsmål	28
7.2	Baggrund for valg af spørgsmål	28
7.3	Anbefaling	28
7.4	Litteratur	28
7.5	Gennemgang af evidens	28
7.6	Arbejdsgruppens overvejelser	29
8	Profylaktisk transfusion af trombocytter til hæmatologiske patienter med trombocytopeni	31
8.1	Fokuseret spørgsmål	31
8.2	Baggrund for valg af spørgsmål	31
8.3	Anbefaling	31
8.4	Litteratur	32
8.5	Gennemgang af evidens	32
8.6	Arbejdsgruppens overvejelser	34
9	Transfusionsstrategi til patienter med malign lidelse, der ikke er i kurativ intenderet behandling	35
9.1	Fokuseret spørgsmål	35
9.2	Baggrund for valg af spørgsmål	35
9.3	Anbefaling	35
9.4	Litteratur	35
9.5	Gennemgang af evidens	35
9.6	Arbejdsgruppens overvejelser	36
10	Transfusionsstrategi til patienter med kræft, der modtager stråleterapi	37
10.1	Fokuseret spørgsmål	37
10.2	Baggrund for valg af spørgsmål	37
10.3	Anbefaling	37
10.4	Litteratur	38
10.5	Gennemgang af evidens	38
10.6	Arbejdsgruppens overvejelser	39
11	Transfusionsstrategi til patienter med livstruende blødning	40
11.1	Fokuseret spørgsmål	40
11.2	Baggrund for valg af spørgsmål	40
11.3	Anbefaling	40
11.4	Litteratur	41
11.5	Gennemgang af evidens	41
11.6	Arbejdsgruppens overvejelser	42
12	Referenceliste	44
13	Bilag	47

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org> og bilag 7 og 9.

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

For en uddybende beskrivelse se bilag 7.

Centrale budskaber

- ↑↑ Anvend som indikation B-hæmoglobinværdier $< 4,5$ mmol/L og/eller kliniske symptomer på anæmi hos cirkulatorisk stabile patienter uden hjertesygdom, når transfusion af erythrocytter overvejes. Erythrocytter gives én portion af gangen (⊕⊕○○).
- ↑↑ Anvend som indikation B-hæmoglobinværdier $< 5,0$ mmol/L og/eller kliniske symptomer på anæmi, og anvend som dosis 1 portion erythrocytter hos patienter med kronisk hjertesygdom, når transfusion af erythrocytter overvejes. Ved kliniske symptomer på anæmi forstås brystmerter, ortostatisk hypotension eller tachycardi, der ikke responderer på væskebehandling (⊕⊕○○).
- √ Arbejdsgruppen anser det som god praksis at anvende en individuel klinisk vurdering og B-hæmoglobinværdier < 6 mmol/L, når erythrocyt transfusion overvejes til patienter med akut koronart syndrom AKS. Dog således at der til hæmodynamisk stabile patienter uden pågående iskæmi (fx efter revaskularisering i forbindelse med AKS) med B-hæmoglobin på $5 > \text{mmol/l}$ ikke bør anvendes erythrocyt transfusion (konsensus).
- ↑↑ Anvend TEG®/ROTEM® til monitorering af hæmostase hos aktivt blødende patienter, der er cirkulatorisk stabile, når transfusion af trombocyter og plasma overvejes (⊕⊕○○).
- √ Arbejdsgruppen anser det som god praksis, at enhver transfusion af erythrocytter til patienter med malign lidelse, hvad enten de er i kurativ eller ikke-kurativ intenderet behandling, sker for at lindre kliniske symptomer på anæmi, samt at reversible årsager til anæmi er undersøgt og forsøgt behandlet før transfusion af erythrocytter. Der er ikke dokumentation for gunstig effekt af transfusion ved hæmoglobinværdier > 6 mmol/L (konsensus).
- ↑ Overvej brug af trombocytværdi på $< 10 \cdot 10^9/\text{L}$ som indikation for profylaktisk trombocyttransfusion til hæmatologiske patienter med cytostatika-induceret trombocytopeni i kemoterapiforløb, herunder i forbindelse med allogen og autolog knoglemarvstranplantation (⊕⊕○○).
- ↓ Anvend kun en liberal transfusionsstrategi til patienter med kræftsygdom som en forbehandling ved stråleterapi efter nøje overvejelser, da der ikke er dokumenteret gavnlig effekt, mens der er dokumenterede skadevirkninger ved blodtransfusion (⊕⊕○○).
- ↑ Overvej en erythrocyt til plasma og trombocyt ratio på 1:1 ved transfusion af patienter med livstruende blødning. Det svarer i dansk praksis til 3:3:1 eller 4:4:1. Balanceret blodkomponent terapi iværksættes tidligst muligt i forbindelse med livstruende blødning (⊕○○○).

1 Indledning

1.1 Formål

Donorblod anvendes opdelt i røde blodlegemer (erythrocytter), plasma og blodplader (trombocytter) ved mangeltilstande, og kombineret ved massive blødninger (balanceret komponentterapi).

Røde blodlegemer anvendes til et bredt spektrum af kliniske tilstande i mange specialer. Trods et fald i forbruget af røde blodlegemer i de senere år, var forbruget i Danmark i 2012 50 portioner per 1.000 indbyggere, og dermed stadig væsentligt højere end lande som UK, Irland, Frankrig og Holland, hvis forbrug ligger på 30-35 portioner per 1.000 indbyggere. Dansk Transfusionsdatabase¹ og videnskabelige opgørelser²³ har dokumenteret en liberal og uensartet transfusionspraksis i Danmark, hvor blodtransfusion ofte indledes ved højere blodprocenter end anbefalet i Sundhedsstyrelsens vejledning⁴, og ofte doseres som minimum 2 portioner⁵.

Randomiserede kliniske studier i flere forskellige patientgrupper har vist, at liberal sammenlignet med restriktiv praksis af røde donorblodlegemer ikke har nogen gavnlig effekt, men tværtimod er forbundet med øget dødelighed og en øget tendens til alvorlige bivirkninger⁶⁷⁸⁹. I en metaanalyse af studier med mest restriktiv versus liberal praksis, er liberal praksis associeret med signifikant øget forekomst af lungeødem, blødning, hjerteinfarkt og infektion hos intensivt syge patienter og patienter med øvre gastrointestinal blødning¹⁰. Årsagerne hertil er ikke fuldt klar-

¹ DTDB. Dansk Transfusionsdatabase Årsrapport 2013. 19-3-2014. 19-3-2014.

² Jans O, Kehlet H, Hussain Z, Johansson PI. Transfusion practice in hip arthroplasty - a nationwide study. Vox Sang 2010 October 28.

³ Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Møller B, Johnsen SP. [Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery]. Ugeskr Laeger 2009 March 16;171(12):973-7.

⁴ Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejledning_blodtransfusion.pdf 2007; Available from: URL: http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejledning_blodtransfusion.pdf

⁵ DTDB. Dansk Transfusionsdatabase Årsrapport 2013. 19-3-2014. 19-3-2014.

⁶ Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD002042.

⁷ Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2010;(10):CD002042.

⁸ Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013 January 3;368(1):11-21.

⁹ Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med 2011 December 29;365(26):2453-62.

¹⁰ Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. Am J Med 2014 February;127(2):124-31.

lagt, men tæller blandt andet donorblodlegemernes immunologiske og fysiologiske påvirkning af patienten. Tilsvarende evidens mangler for flere patientkategorier¹¹¹², hvor transfusionsbehandling er udbredt.

Selvom blodtransfusion er livreddende ved alvorlige tilstande, og blodprodukter og administrationsprocedurer er af høj kvalitet, viser den samlede evidens, at det er nødvendigt at afveje gavnlige og skadelige virkninger nøje. Der er behov for, at evidensen for optimal transfusion indarbejdes i behandlingsgrundlaget for relevante grupper af patienter.

I takt med, at blodtransfusion undgås i flere situationer, stiger behovet for at anvende forebyggelse eller andre behandlingsformer, alene eller i kombination med transfusion. Dermed stiger også behovet for individuel diagnostik og monitorering af tilstande med transfusionsrisiko, og behovet for god monitorering af implementering af behandlingerne og deres kvalitet. WHO anbefaler en fremadrettet proces mod Patientorienteret Blod Management (eng: *Patient Blood Management*)¹³, som defineres som en systematisk, evidensbaseret og patientorienteret kombination af optimal transfusionspraksis med tiltag, som minimerer risikoen for transfusion med det formål at forbedre behandling og prognose.

Nærværende kliniske retningslinje udgør et supplement til Sundhedsstyrelsens vejledning om Blodtransfusion, og kommer med evidensbaserede anbefalinger, hvor dette er muligt, eller god praksis anbefalinger for eller imod brugen af en restriktiv transfusionsstrategi. Desuden gives evidensbaserede anbefalinger til valg af hæmostasemonitorering, samt transfusionsstrategi til patienter med massiv blødning.

Internationalt varierer definitionen af en restriktiv transfusionsstrategi. Flere store internationale studier (TRICC¹⁴, TRIPICU¹⁵) anvender en transfusionstrigger på 4,3 mmol/L. Af praktiske såvel som af memotekniske grunde, vil der i nærværende nationale kliniske retningslinje benyttes en hæmoglobinværdi på 4,5 mmol/L som definition på en restriktiv transfusionsstrategi. Dette tal er desuden konsistent med Sundhedsstyrelsens Vejledning om blodtransfusion fra 2007.

¹¹ Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD005033.

¹² Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J 2013 June;165(6):964-71.

¹³ WHO. PBM concept paper. http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf. 2013. 20-8-2013.

¹⁴ Hébert, Paul C. et al. Transfusion requirements in intensive care (TRICC). The New England journal of medicine 1999; 340 (6): 409-417

¹⁵ Lacroix, Hébert et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. New England journal of medicine. 2007;356(16) 09-19

1.2 Afgrænsning af patientgruppe

Den primære patientgruppe er indlagte patienter med anæmi - med eller uden pågående blødning. Dog vil udvalgte dele også være relevant for ambulante patienter med anæmi.

Det har indenfor de givne rammer ikke været muligt for arbejdsgruppen at give anbefalinger vedrørende alle patientgrupper, fx har arbejdet ikke inddraget præ- og neonatale børn.

1.3 Målgruppe/brugere

Den nationale kliniske retningslinje for indikation for transfusion af blodkomponenter retter sig mod sundhedspersonale (primært læger), der udøver transfusion af blodkomponenter. Det gør i praksis retningslinjen relevant for sundhedspersonale i de fleste specialer. Retningslinjen er, i samråd med behandlende læge, også relevant for patienter, når transfusion af blodkomponenter overvejes.

1.4 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen.

Arbejdsgruppen har valgt at fokusere på indikation for transfusion af blodkomponenter til patientgrupper, hvor der typisk foretages mange transfusioner (f.eks. hæmatologiske patienter). Desuden har arbejdsgruppen ønsket at komme med anbefalinger vedrørende patientgrupper, hvor sundhedsstyrelsens vejledning ikke er direkte handlingsanvisende eller ny evidens er kommet til.

Følgende ti fokuserende spørgsmål er undersøgt:

1. Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal strategi, hos indlagte kredsløbsstabile patienter, hvor transfusion af erytrocytter overvejes?
2. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til indlagte patienter med anæmi og kronisk hjertesygdom?
3. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til indlagte patienter med anæmi og akut koronart syndrom?
4. Er brug af TEG/ROTEM at foretrække til hæmostasemonitorering, frem for konventionelle analyser?
5. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk lidelse i kurativ intenderet terapi?
6. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk lidelse, som ikke er i kurativ intenderet terapi?

7. Hvilken trombocytværdi er at foretrække som transfusionstrigger til profylaktisk transfusion af trombocytter til ikke blødende patienter med trombocytopeni?
8. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign lidelse i ikke-kurativ intenderet behandling?
9. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med kræft, der modtager stråleterapi?
10. Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med livstruende blødning med kredsløbssvigt og organisk anæmi?

Ovenstående er ikke udtømmende for de patientgrupper, der mødes i en klinisk hverdag, men dækker områder hvor blodforbruget erfaringsmæssigt er stort.

I processen har arbejdsgruppen også overvejet fokuserede spørgsmål vedrørende transfusion til patienter med nefrogen anæmi, transfusion af præ og postnatale m.m. Arbejdsgruppen fandt dog, at transfusionsbehovet for disse patienter ikke er stort, eller at årsag til anæmi samt fysiologi adskiller sig væsentligt fra de øvrige dele af retningslinjen. Dette, sammenholdt med pladshensyn, førte til valget af de 10 fokuserede spørgsmål.

1.5 Patientperspektivet

De relevante patientforeninger haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Danske patienter har været indbudt til referencegruppen, ligesom Bloddonerne i Danmark har deltaget i referencegruppen repræsenterende donorerne. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 10.

1.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Sundhedspersoner skal inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

2 Transfusionsstrategi til indlagte kredsløbsstabile patienter med anæmi

2.1 Fokuseret spørgsmål

Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal strategi, hos indlagte kredsløbsstabile patienter, hvor transfusion af erythrocytter overvejes?

2.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsen vejledning om blodtransfusion fra 2007 anbefaler en transfusionstrigger ved en hæmoglobinværdi < 6.0 mmol/L til patienter med svær iskæmisk hjertesygdom og $< 4,5$ mmol/l for patienter uden kendt hjertesygdom.

Det primære grundlag for disse anbefalinger stammer fra et nu 15 år gammelt randomiseret klinisk studie (RCT), hvor restriktiv versus liberal transfusionsstrategi blev undersøgt i intensiv regi. Resultaterne er siden undersøgt i flere randomiserede studier i forskellige patientgrupper, hvorfor arbejdsgruppen fandt en opdateret litteratur søgning og evidens vurdering relevant.

2.3 Anbefaling

↑↑ **Anvend som indikation B-hæmoglobinværdier $< 4,5$ mmol/L og/eller klinisk symptomer på anæmi hos cirkulatorisk stabile patienter uden hjertesygdom, når transfusion af erythrocytter overvejes. Erythrocytter gives én portion af gangen (⊕⊕○○).**

Anbefalingen gælder indlagte patienter med anæmi. Herunder også patienter i det postoperative forløb.

Ekskluderet er patienter med hjertesygdom, hæmatologisk lidelse samt patienter med livstruende blødning.

2.4 Litteratur

Evidensgrundlaget stammer fra en guideline¹⁶ samt yderligere et RCT¹⁷

¹⁶ Carson et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49-58

¹⁷ Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013 January 3;368(1):11-21.

2.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes (effektparametre) for at kunne udarbejde en anbefaling vedrørende brugen af en restriktiv vs. liberal transfusionsstrategi til patienter med anæmi uden hjertesygdom.

- 30 dages mortalitet (kritisk),
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Transfusionsrate (vigtig)
- Transfusionsvolumen (vigtig)

I evidensgrundlaget indgår 20 randomiserede studier (n=7.153), der sammenligner brugen af en restriktiv versus en liberal transfusionsstrategi. 12 af disse studier (n=5.868) rapporterer 30 dages mortalitet og finder ingen signifikant forskel i mortalitet ved brug af en restriktiv transfusionsstrategi fremfor en liberal (RR 0,74(95% CI; [0,5-1,11]). Der ses dog en trend mod en lavere mortalitet ved brug af restriktiv transfusionsstrategi. Desuden ses ved brug af en restriktiv transfusionsstrategi en signifikant nedsættelse i antallet af patienter der udvikler lungeødem og/eller hjertesvigt samt infektion under indlæggelsen.

Antallet af patienter der bliver transfunderet, samt det samlede transfusionsvolumen er signifikant mindre ved brug af en restriktiv strategi.

Definitionen af en restriktiv transfusionsstrategi varierer de inkluderede studier imellem. De to største studier (TRICC¹⁸ + TRIPICU¹⁹) brugte en transfusionstrigger på 4,3 mmol/L, hvilket har dannet grundlag for arbejdsgruppens anbefaling. Af praktiske såvel som memotekniske årsager valgte arbejdsgruppen at benytte en hæmoglobinværdi på 4,5 mmol/L i den endelige anbefaling. Dette tal er desuden konsistent med Sundhedsstyrelsens Vejledning om blodtransfusion fra 2007.

Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal strategi, hos indlagte kredsløbsstabile patienter, hvor transfusion af erythrocytter overvejes?

Population: Patienter med anæmi

Intervention: Restriktiv transfusionsstrategi

sammenligning: Liberal transfusionsstrategi

Outcome	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Liberal transfusionsstrategi	Restriktiv transfusionsstrategi				
30 dages mortalitet	82 per 1000	60 per 1000 (41 to 91)	RR 0.74	5868 (12 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høj	

¹⁸ Hébert, Paul C. et al. Transfusion requirements in intensive care (TRICC). The New England journal of medicine 1999; 340 (6): 409-417

¹⁹ Lacroix, Hébert et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. New England journal of medicine. 2007;356(16) 09-19

				(0.5 til 1.1)	
Transfusionsvolumen inden for 30 dage (longest follow-up)		Gennemsnitligt transfusionsvolumen (longest follow-up) i interventionsgruppen 1.73 færre (2.7 til 0.74 erytroportioner færre)	3605 (9 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høj ¹	
Transfusionsrate inden for 30 dage (longest follow-up)	843 per 1000	464 per 1000 (447 to 489)	RR 0.55 (0.53 to 0.58)	7014 (18 studier)	⊕⊕⊕⊕ Høj ¹
	Moderate				
AMI Systematisk screening eller ved klinisk vurdering	22 per 1000	21 per 1000 (12 to 37)	RR 0.95 (0.54 to 1.68)	4773 (9 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{2,3}
Lungeødem eller hjertesvigt Klinisk vurdering	44 per 1000	31 per 1000 (23 to 42)	RR 0.72 (0.53 to 0.97)	4538 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{4,5}
Apopleksi Klinisk vurdering	17 per 1000	13 per 1000 (7 to 22)	RR 0.75 (0.44 to 1.28)	3649 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ moderat ⁴
Infektion Klinisk vurdering	138 per 1000	116 per 1000 (100 to 133)	RR 0.84 (0.73 to 0.97)	5195 (7 studier)	⊕⊕⊕⊖ moderat ⁴

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ "Large statistical heterogeneity was detected for red blood cell transfusion outcome. This is a reflection of the expected clinical heterogeneity because the 2 testing strategies were compared across many clinical settings (surgery [cardiac, vascular, orthopedic]: 8 randomized, controlled trials; trauma and blood loss: 5 randomized, controlled trials; intensive care unit: 3 randomized, controlled trials; and stem cell transplantation for acute leukemia: 1 randomized, controlled trial), with transfusion triggers differing among trials, and age of patients varying from approximately 45 y to greater than 80 y. However, the results remained consistent across all settings and patient populations (effect size differed, but no reversal in direction of effect was seen), indicating the robustness of the findings"²⁰.

² To af de største studier (Carson og Hérbert) havde inkonsistens i deres resultater

³ Lav event rate med stort konfidensinterval

⁴ klinisk vurderet og ikke blindet

²⁰ Carson et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49-58

⁵ signifikant heterogenicitet ($I^2=65\%$)

2.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Mortalitet, transfusionsrate samt transfusionsvolumen kunne alle besvares med evidens af høj kvalitet. Det kritiske outcome vedrørende servere adverse events (alvorlige skadesvirkninger) blev besvaret med evidens af lav kvalitet. Den samlede kvalitet af evidensen blev derfor i henhold til GRADE metoden lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ved brug af en restriktiv transfusionsstrategi udsættes færre patienter for allogen transfusion, og de hermed forbundne risici i form af transfusionskomplikationer samt dannelse af alloantistoffer. Med overvejende sandsynlighed er der ligeledes en lavere mortalitet ved brug af denne.
Værdier og præferencer	I lyset af de nævnte effekter og skadesvirkninger, er det arbejdsgruppens vurdering, at værdier og præferencer ikke vil variere mellem patienter
Andre overvejelser	En restriktiv transfusionsstrategi betyder et mindre forbrug i antallet af erythrocytter

3 Transfusionsstrategi til indlagte kredsløbsstabile patienter med anæmi og kronisk hjertesygdom

3.1 Fokuseret spørgsmål

Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal strategi, hos indlagte kredsløbsstabile patienter med kronisk hjertesygdom, hvor transfusion af erythrocytter overvejes?

3.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsens Vejledning om blodtransfusion fra 2007, anbefaler til patienter med særlige kliniske problemstillinger, herunder iskæmisk hjertesygdom, en individuel vurdering med en transfusionstrigger i intervallet 4,5-6,0 mmol/L., og det angives at ældre patienter tåler anæmi dårligere end yngre.

Eftersom ældre patienter med kronisk hjertesygdom udgør en stor patient andel, er det vigtigt hvilken triggerværdi, der skal anvendes.

Arbejdsgruppen har derfor ønsket at udføre en opdateret søgning af evidens, samt komme med en anbefaling.

3.3 Anbefaling

↑↑ **Anvend som indikation B-hæmoglobinværdier < 5,0 mmol/L og/eller kliniske symptomer på anæmi, og anvend som dosis 1 portion erythrocytter hos patienter med kronisk hjertesygdom, når transfusion af erythrocytter overvejes.**

Ved kliniske symptomer på anæmi forstås brystmerter, ortostatisk hypotension eller tachycardi, der ikke responderer på væskebehandling. (⊕⊕○○)

Ekskluderet er patienter med akut koronart syndrom, hæmatologisk lidelse samt patienter med livstruende blødning.

3.4 Litteratur

Evidensgrundlaget stammer fra en guideline fra 2011²¹.

²¹Carson et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49-58

3.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte følgende outcomes (effektparametre) for at kunne udarbejde en anbefaling vedrørende brugen af en restriktiv versus liberal transfusionsstrategi til indlagte kredsløbsstabile patienter med anæmi og kronisk hjertesygdom.

- 30 dages mortalitet (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Transfusionsrate (vigtig)
- Transfusionsvolumen (vigtig)

Det er de samme studier, der indgår i besvarelsen af dette fokuserede spørgsmål, som også indgik i besvarelsen af retningslinjens første fokuserede spørgsmål (se kapitel 2). Det betyder, at der ingen signifikant forskel er i 30 dages mortalitet. Desuden ingen forskel i Severe Adverse Events (SAE), fraset signifikant reduktion i antal, der udvikler lungeødem og eller hjertesvigt samt infektion under indlæggelsen, ved brug af en restriktiv fremfor liberal transfusionsstrategi. Der ses samtidigt signifikant mindre transfusionsrate og transfusionsvolumen.

Patientpopulationen, der ligger til grund for udarbejdelsen af evidensprofilen er heterogen, og inkluderer både patienter med kardiovaskulær lidelse, samt ikke hjertesygge patienter.

I evidensen indgår FOCUS studiet udført på postoperative patienter randomiseret til enten restriktiv eller liberal transfusionsstrategi²². Størstedelen af de inkluderede havde kardiovaskulær lidelse (>60 %), og man fandt ingen signifikant forskel i det primære outcome (død eller manglende evne til at gå uden assistance ved 60 dage) (RR 1.01 (95%CI: [0,84-1,22])). Der var desuden ingen signifikant forskel i mortalitet eller SAE. Transfusionsstrategi i den restriktive gruppe bestod i en transfusionstrigger på 5,0 mmol/L (8 g/dl) og/eller symptomer på anæmi. Dette ligger til grund for arbejdsgruppens anbefaling.

3.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Mortalitet, transfusionsrate samt transfusionsvolumen kunne alle besvares med evidens af høj kvalitet. Det kritiske outcome vedrørende severe adverse events (alvorlige skadesvirkninger) blev besvaret med evidens af lav kvalitet. Den samlede kvalitet blev derfor i henhold til GRADE metoden lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	De besvarede outcomes pegede alle i retning af en positiv effekt, eller ingen forskel, ved brug af en restriktiv transfusionsstrategi fremfor liberal. En restriktiv transfusionsstrategi betyder desuden et min-

²² Carson et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery (FOCUS) N Eng J Med 2011;365:2453-62

	dre forbrug i antallet af erytrocytsuspensioner, samt en reduktion i antallet af patienter, der udsættes for transfusion af erytrocytsuspension.
Værdier og præferencer	I lyset af de nævnte effekter og skadesvirkninger, er det arbejdsgruppens vurdering, at værdier og præferencer ikke vil variere mellem patienter.
Andre overvejelser	

4 Transfusionsstrategi til cirkulatorisk stabile patienter med anæmi og akut koronart syndrom

4.1 Fokuseret spørgsmål

Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal transfusionsstrategi, hos cirkulatorisk stabile patienter med akut koronart syndrom (AKS) og anæmi, hvor transfusion af erythrocytter overvejes?

4.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Data fra observationelle studier viser, at erythrocyt transfusion under indlæggelse er markør for øget mortalitet, samt reinfarkt hos patienter indlagt med akut myocardi infarkt. Grundet studiedesign er disse associationer ikke et udtryk for kausalitet, og udgør derfor, på trods af justering for confounding, risiko for "bias by indication".

Et randomiseret studie (TRICC) fra 1999 viste, at en restriktiv transfusionsstrategi sammenlignet med en liberal transfusionsstrategi, medførte en signifikant reduktion i mortalitet hos de patienter i intensiv regi, der var mindst akut syge (acute physiology and chronic health evaluation II score <20) og havde en alder under 55 år. En analyse på subgruppen af patienter med svær iskæmisk hjertesygdom viste ikke denne sammenhæng, og der sås ingen forskel i mortaliteten. Disse fund skabte bekymring, og blev tolket som at en restriktiv transfusionsstrategi måske ikke var at foretrække til patienter med svær iskæmisk hjertesygdom. Dette afspejler sig også i Sundhedsstyrelsens vejledning for transfusion af blodkomponenter fra 2007.

Arbejdsgruppen fandt det derfor relevant at afklare, hvorvidt patienter, som er indlagt med AKS og som har anæmi, bør transfunderes i forhold til en restriktiv eller en liberal transfusionsstrategi.

4.3 Anbefaling

✓ **Arbejdsgruppen anser det som god praksis at anvende en individuel klinisk vurdering og B-hæmoglobinværdier < 6 mmol/L, når erythrocyt transfusion overvejes til patienter med akut koronart syndrom (AKS.)**

Dog således at der til hæmodynamisk stabile patienter uden pågående iskæmi (fx efter revaskularisering i forbindelse med AKS) med B-hæmoglobin på $5 >$ mmol/l ikke bør anvendes erythrocyt transfusion (konsensus).

4.4 Litteratur

Evidensgrundlag stammer fra to randomiserede pilot studier

4.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes:

- Mortalitet (kritisk)

- Severe Adverse Events (kritisk)
- transfusionsrate (vigtig)
- transfusionsvolumen (vigtig)

To randomiserede pilot studier med i alt 155 patienter indgår i evidensgrundlaget^{23,24}. Ingen af studierne havde styrke nok til at detektere forskel i mortalitet ved brug af en restriktiv transfusionsstrategi fremfor en liberal, hvorfor resultaterne skal vurderes med forbehold. Ved metaanalyse kunne der ikke påvises signifikant forskel i 30 dages mortalitet (RR 3,81 (95% CI,[0,81;17,81])), men der var en trend mod en øget mortalitet ved en restriktiv transfusionsstrategi. Dette skal dog ses i lyset af, at gruppen randomiseret til liberal transfusion i det ene studie var signifikant ældre (ca. 7 år) end gruppen randomiseret til en liberal transfusionsstrategi²⁵ og at det anden studie, var så lille, at der i alt kun var 3 events (to dødsfald i restriktiv gruppe og et i liberal)²⁶.

Øvrige outcomes viste ikke signifikant forskel studiegrupperne imellem. Grundet størrelsen på de to studier er det ikke muligt at formulere en evidensbaseret anbefaling. Der var konsensus i gruppen om en god praksis anbefaling som støtter sig til Sundhedsstyrelsen vejledning for blodtransfusion fra 2007 samt den evidens der er udarbejdet i nærværende kliniske retningslinje vedrørende patienter med kronisk hjertesygdom (fokuseret spørgsmål 2).

4.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidens var lav for alle outcomes. Det var derfor ikke muligt at udarbejde en evidensbaseret anbefaling
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er ikke muligt at gøre balancen mellem effekt og skadevirkning op. For de fleste øvrige patient grupper har en restriktiv transfusionsstrategi vist sig overlegen i forhold til en liberal strategi. Teoretisk vil et allerede iskæmisk myocardi have gavn af et højere hæmoglobin niveau, denne effekt skal dog vejes op mod risikoen den medfølgende risiko for transfusi-

²³ Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:1108-1111.

²⁴ Carson et al. 2013 Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart Journal* vol 165 number 6

²⁵ Carson et al. 2013 Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart Journal* vol 165 number 6

²⁶ Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:1108-1111.

	ons associeret cirkulatorisk overload (TACO), der kan ses ved nedsat pumpefunktion ²⁷ .
Værdier og præferencer	Grundet den manglende evidens, har det ikke været muligt for arbejdsgruppen at vurdere variation i patienternes værdier og præferencer i dette spørgsmål.
Andre overvejelser	Større prospektive studier er nødvendige for at få afklaring af hvilken transfusionsstrategi, der er at foretrække til patienter med akut pågående iskæmi.

²⁷ Chatterjee et al. Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction JAMA Intern Med. 2013;173(2):132-139

5 TEG/ROTEM eller konventionelle analyser til hæmostasemonitorering

5.1 Fokuseret spørgsmål

Er TEG®/ROTEM® at foretrække frem for konventionelle analyser med trombocytal, APTT og INR, til monitorering af hæmostasen hos aktivt blødende patienter, hvor transfusion af plasma og trombocytter overvejes?

5.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Brugen af viskoelastiske hæmostatiske analyser (VHA) på fuldblod vinder indpas internationalt såvel som nationalt, og brugen anbefales nu i flere guidelines²⁸.

Der findes to tilgængelige teknologier som må betragtes som ligeværdige, Thrombelastografi (TEG®) og Thromboelastometri (ROTEM®). Metoderne kan fungere som et fremskudt laboratorium, hvor analyse samt tolkning udføres af klinikere, og giver et hurtigt overblik over hæmostasen hos den aktivt blødende patient (point-of-care testing). Metoden kan ligeledes integreres i blodbank eller klinisk biokemisk afdeling, sammen med konventionelle analyser til hæmostasemonitorering.

Uafhængig af fysisk placering, kan resultatet tilgås på PC interface i real-tid, men oplæring af laboratorie og klinisk personale til kørsel af analyse, svarafgivelse og tolkning er nødvendigt.

Arbejdsgruppen har valgt at undersøge evidensen på området for at afklare, hvorvidt TEG/ROTEM bør anvendes.

5.3 Anbefaling

↑↑ **Anvend TEG®/ROTEM® til monitorering af hæmostase hos aktivt blødende patienter, der er cirkulatorisk stabile, når transfusion af trombocytter og plasma overvejes (⊕⊕○○)**

Ekskluderet er patienter med livstruende blødning.

5.4 Litteratur

Evidensgrundlag stammer fra cochrane review fra 2008 samt RCT fra 2012.

5.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen har valgt at fokusere på følgende outcomes (effektparametre):

- Mortalitet (kritisk),

²⁸ Bollinger et al. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. Elsevier 2013

- Severe Adverse Events (kritisk)
- Transfusionsvolumen af trombocytter og plasma (vigtig),
- Blødningvolumen (vigtig).

I evidensgrundlaget indgår 10 randomiserede studier, som i alt inkluderer 876 patienter.

Kvaliteten af evidensen til besvarelse af outcome vedrørende mortalitet er moderat, og inkluderer 6 studier af i alt 573 patienter. Der ses ingen signifikant forskel i mortalitet ved brug af TEG®/ROTEM® frem for konventionelle analyser (RR 0,58 (95% CI:[0,28;1,19]), men en trend mod lavere mortalitet antydes.

Antallet af patienter, der modtager plasma er signifikant nedsat ved brug af TEG®/ROTEM® (RR 0,55 (95% CI: [0,33;0,91]), mens dette ikke er tilfældet i antallet af patienter, der transfunderes med trombocytter (RR 0,77 (95% CI: [0,54;1,08])). Der spores dog en trend mod et lavere forbrug

En metaanalyse af data vedrørende blødningvolumen, her opgjort standardiseret som mediastinalt eller pleura drænage, både peroperativt og postoperativt blodtab, viser en signifikant reduktion i blødningvolumen ved TEG®/ROTEM® vejledt hæmostasemonitorering (mean difference -98,7 (95% CI:[-157,71;-39,70])). Der var konsensus i arbejdsgruppen om, at en reduktion i blodtabet på ca. 100 ml er klinisk relevant set i lyset af, at det absolutte blodtab i inkluderede studier lå mellem 400-800 ml (mean 780 ml). Dette svarer til en absolut reduktion i blodtabet på 12,5-25% (Studiet af Wang et al.²⁹. (levertransplantation) ekskluderet, da typen af kirurgi adskiller sig væsentlig fra øvrige studier. Dette afspejler sig i et blodtab på ca. 6,4 liter i kontrolgruppen)

Tidligere metaanalyser har ikke kunne påvise signifikant reduktion i severe adverse effects (SAE) ved brug af TEG®/ROTEM®, men ved inklusion af data fra nyere RCT (2012)³⁰ kunne påvises en relativ risikoreduktion på omkring 50 % (RR 0,53(95% CI:[0,32;0,87])). Der er dog betydelig heterogenitet de inkluderede studier imellem ($I^2 = 70\%$), hvorfor kvaliteten af evidensen for dette outcome er lavt.

TEG®/ROTEM® sammenlignet med konventionelle analyser af blødende patienter

Population: Aktivt blødende patienter der er cirkulatorisk stabile.

Intervention: TEG/ROTEM

Sammenligning: konventionelle analyser

Outcome	Absolut effekt* (95% CI)	Relativ	Antal deltagere	Kvalitet af evi-	Kommenta-
---------	--------------------------	---------	-----------------	------------------	-----------

²⁹ Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proceedings* 2010;42(7):2590-3.

³⁰ Weber et al. A prospective randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531-47

	Baseline risiko	Effekt i interventionsgruppen	effekt (95% CI)	re (studier)	densen (GRADE)	rer
	Konventionelle analyser	TEG/ROTEM				
Mortalitet	77 per 1000	45 per 1000 (22 to 92)	RR 0.58 (0.28 to 1.19)	573 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ høj	
		Moderate				
transfusionsrate plasma	329 per 1000	181 per 1000 (109 to 300)	RR 0.55 (0.33 to 0.91)	679 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ høj	
		Moderate				
Severe adverse events komplikationer under indlæggelse	201 per 1000	107 per 1000 (64 to 175)	RR 0.53 (0.32 to 0.87)	380 (3 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav ^{1,2}	
		Moderate				
Blødningsvolumen/blodtab	Gennemsnitligt blodtab i kontrolgruppen: 780 ml	Det gennemsnitlige blodtab i ml. var 98.7 lavere (157.71 lavere to 39.7 lavere)		861 (10 studier)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

¹ Bias: blinding

² Heterogenicitet: I²=70%

5.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Outcomes vedrørende mortalitet samt transfusionsrate af plasma og trombocytter kunne alle besvares med evidens af moderat kvalitet. Det kritiske outcome vedrørende SAE blev besvaret med evidens af lav kvalitet.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ved brug af TEG®/ROTEM® vil færre patienter blive udsat for transfusion af plasma og muligvis også trombocytter. Samtidig vurderer arbejdsgruppen, ud fra de gennemgåede studier, at brug af TEG®/ROTEM® vil føre til en reduktion i SAE, samt mortalitet. Der er ikke mistanke om skadevirkninger ved en brug af analysemetoden.
Værdier og præferencer	I lyset af de nævnte effekter og skadevirkninger er det arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil foretrække brug af TEG®/ROTEM® frem for

konventionelle analyser.

Andre overvejelser

Implementering af TEG®/ROTEM® vil have økonomiske og organisatoriske konsekvenser i form af udgifter til indkøb af udstyr og uddannelse af personale. Samtidig viser en nyere cost-benefit analyse,³¹ at udgifter til blodplasma og SAE skal fraregnes merudgiften. Det er imidlertid ikke indenfor formålet med nærværende klinisk retningslinje at komme med økonomiske beregninger.

³¹ Weber et al. A prospective randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology 2012; 117:531-47

6 Transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse i kurativ intenderet behandling

6.1 Fokuseret spørgsmål

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk sygdom, som har anæmi, og hvor behandlingen forventes at kunne gøre patienten rask?

6.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2007 beskriver cancersygdom som en særlig klinisk problemstilling, hvor der forekommer anæmi i let til moderat grad, der sjældent giver anledning til transfusion. Der angives ikke en specifik transfusionsstrategi ved malign hæmatologisk sygdom. Samtidig gives transfusionsbehandling hyppigt til denne patientgruppe. Arbejdsgruppen fandt derfor en litteratursøgning og opdatering relevant.

6.3 Anbefaling

- ✓ **Arbejdsgruppen anser det som god praksis, at enhver transfusion af erythrocytter til hæmatologiske patienter med malign lidelse, der er i kurativ intenderet behandling, sker for at lindre kliniske symptomer på anæmi, samt at reversible årsager til anæmi er undersøgt og forsøgt behandlet før transfusion af erythrocytter. Der er ikke dokumentation for gunstig effekt af transfusion ved hæmoglobinværdier > 6 mmol/L (konsensus)**

6.4 Litteratur

Der blev ved den systematiske litteratursøgning ikke fundet randomiserede forsøg, der undersøgte effekten af en restriktiv transfusionsstrategi sammenlignet med en liberal transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse i kurativt intenderet terapi. Der blev i søgningen efter guidelines identificeret en enkelt systematisk udarbejdet guideline, der havde forsøgt at udarbejde en evidensbaseret anbefaling på et lignende fokuseret spørgsmål (transfusion af patienter med malign lidelse generelt). Søgningen som blev udført i den sammenhæng identificerede heller ingen studier der kunne besvare det stillede spørgsmål.³²

³² The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

6.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes:

- Mortalitet (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Quality of life (vigtig)
- Transfusionsvolumen (vigtig)

Som anført blev der ikke identificeret direkte evidens ved litteratursøgningen. Flere observationelle studier har undersøgt hæmoglobinværdiers korrelation til mortalitet hos patienter med cancer generelt^{33,34}, og finder at anæmi er en uafhængig markør for øget mortalitet hos patienter med cancer³⁵. Dog er det fortsat uklart, hvilken effekt korrektion ved transfusion af erythrocytter har på mortaliteten i denne patientgruppe.

Ligeledes findes indirekte evidens i observationelle studier der undersøger effekten af transfusion af erythrocytter versus ingen transfusion³⁶ og finder at mortaliteten er øget hos de patienter der modtager blodtransfusion. Sådanne studier kan dog ikke belyse mulig årsagssammenhæng mellem blodtransfusion og f.eks. mortalitet grundet bias by indication. Dette forstået således, at de patienter, der har haft behov for transfusion af erythrocytter, er mere syge end patienter, der ikke har modtaget blodtransfusion, og studierne giver derfor ikke et sandt billede af transfusionens effekt i sig selv.

Arbejdsgruppen kunne pga. manglende evidens på området ikke udarbejde en evidensbaseret anbefaling. I stedet blev der ved konsensus formuleret en god praksis anbefaling vedrørende transfusionsstrategi ved behandling af patienter med malign lidelse (herunder hæmatologiske patienter)

6.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger ingen brugbar evidens
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Randomiserede studier i andre patientgrupper, og opgørelser af bivirkninger og komplikationer til

³³ Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. (2006). The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *Cancer* 107(3):489 – 496.

³⁴ Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Annals of Oncology* 13:308-317

³⁵ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

³⁶ Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA and Lyman GH (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of Internal Medicine* 168(21):2377 – 2381

	blodtransfusion har påvist skadevirkninger til blodtransfusion. Der er ikke påvist en positiv effekt af transfusion til denne gruppe.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen kan ikke på det foreliggende evidensgrundlag vurdere værdier og præferencer.
Andre overvejelser	Sundhedsstyrelsens vejledning for blodtransfusion fra 2007 angiver, at der ikke er evidens for gunstig effekt af erytrocyt transfusion ved hæmoglobinværdier over 6 mmol/L. Transfusion bør derfor ikke finde sted ved hæmoglobinværdier over denne.

7 Transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse, der ikke er i kurativ intenderet behandling

7.1 Fokuseret spørgsmål

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk sygdom, som har anæmi, og hvor behandlingen ikke forventes at kunne gøre patienten rask?

7.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsens vejledning om blodtransfusion fra 2007 beskriver cancersygdom som en særlig klinisk problemstilling, hvor der forekommer anæmi i let til moderat grad, der sjældent giver anledning til transfusion.

Der angives ikke en specifik transfusionsstrategi ved malign hæmatologisk sygdom. Samtidig gives transfusionsbehandling hyppigt til denne patientgruppe. Arbejdsgruppen fandt derfor en litteratursøgning og opdatering relevant.

7.3 anbefaling

- ✓ **Arbejdsgruppen anser det som god praksis, at enhver transfusion af erythrocytter til patienter med malign hæmatologisk lidelse, sker for at lindre kliniske symptomer på anæmi, samt at reversible årsager til anæmi er undersøgt og forsøgt behandlet før transfusion af erythrocytter. Der er ikke dokumentation for gunstig effekt af transfusion ved hæmoglobinværdier > 6 mmol/L (konsensus)**

7.4 Litteratur

Der blev ved den systematiske litteratursøgning ikke fundet randomiserede forsøg, der undersøgte effekten af en restriktiv transfusionsstrategi sammenlignet med en liberal transfusionsstrategi til patienter med malign hæmatologisk lidelse i ikke kurativ intenderet terapi. Der blev i søgningen efter guidelines identificeret en enkelt systematisk udarbejdet guideline, der havde forsøgt at udarbejde en evidensbaseret anbefaling på et lignende fokuseret spørgsmål (transfusion af patienter med malign lidelse generelt). Søgningen som blev udført i den sammenhæng identificerede heller ingen studier der kunne besvare det stillede spørgsmål.³⁷

7.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes:

- Mortalitet (kritisk)

³⁷ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

- Severe Adverse Events (kritisk)
- Quality of life (vigtig)
- Transfusionsvolumen (vigtig)

Som anført blev der ikke identificeret direkte evidens ved litteratursøgningen. Flere observationelle studier har undersøgt hæmoglobinværdiers korrelation til mortalitet hos patienter med cancer generelt^{38,39}, og finder at anæmi er en uafhængig markør for øget mortalitet hos patienter med cancer⁴⁰. Dog er det fortsat uklart, hvilken effekt korrektion ved transfusion af erythrocytter har på mortaliteten i denne patientgruppe.

Ligeledes findes indirekte evidens i observationelle studier der undersøger effekten af transfusion af erythrocytter versus ingen transfusion⁴¹ og finder at mortaliteten er øget hos de patienter der modtager blodtransfusion. Sådanne studier kan dog ikke belyse mulig årsagssammenhæng mellem blodtransfusion og f.eks. mortalitet grundet bias by indication. Dette forstået således, at de patienter, der har haft behov for transfusion af erythrocytter, er mere syge end patienter, der ikke har modtaget blodtransfusion, og studierne giver derfor ikke et sandt billede af transfusionens effekt i sig selv.

Arbejdsgruppen kunne pga. manglende evidens på området ikke udarbejde en evidensbaseret anbefaling. I stedet blev der ved konsensus formuleret en god praksis anbefaling vedrørende transfusionsstrategi ved behandling af patienter med malign lidelse (herunder hæmatologiske patienter)

7.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger ingen brugbar evidens
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Randomiserede studier i andre patientgrupper, og opgørelser af bivirkninger og komplikationer til blodtransfusion har påvist skadevirkninger til blodtransfusion. Der er ikke påvist en positiv effekt af transfusion til denne gruppe.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen kan ikke på det foreliggende evi-

³⁸ Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. (2006). The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *Cancer* 107(3):489 – 496.

³⁹ Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Annals of Oncology* 13:308-317

⁴⁰ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

⁴¹ Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA and Lyman GH (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of Internal Medicine* 168(21):2377 – 2381

densgrundlag vurdere værdier og præferencer.

Andre overvejelser

Sundhedsstyrelsens vejledning for blodtransfusion fra 2007 angiver, at der ikke er evidens for gunstig effekt af erytrocyt transfusion ved hæmoglobinværdier over 6 mmol/L. Transfusion bør derfor ikke finde sted ved hæmoglobinværdier over denne.

8 Profylaktisk transfusion af trombocytter til hæmatologiske patienter med trombocytopeni

8.1 Fokuseret spørgsmål

Er et trombocytaltal på $<10 \times 10^9/L$ fremfor <20 eller $30 \times 10^9/L$ at foretrække som indikation for profylaktisk trombocyt transfusion til ikke blødende hæmatologiske patienter med cytostatika induceret trombocytopeni i forbindelse med kemoterapi, samt i forbindelse med allogen og autolog knoglemarvstransplantation?

8.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Størstedelen af trombocyttransfusioner i Danmark gives til patienter med malign hæmatologisk lidelse, på baggrund af kemoterapi-induceret trombocytopeni. Den altovervejende praksis på området i Danmark samt internationalt er profylaktisk trombocyttransfusion ved en triggerværdi på $<10 \times 10^9/L$, hvis patienten ikke bløder eller har øget blødningstendens.

To nye prospektive studier (Tyskland⁴², UK⁴³) undersøger brugen af terapeutisk fremfor profylaktisk trombocyttransfusion. Konklusionen de to studier imellem er ikke entydig; Stanworth et al. konkluderer, at den gældende praksis med profylaktisk trombocyttransfusion er at foretrække, mens Wandt et al. finder, at det er sikkert at udføre terapeutisk trombocyttransfusion til subgruppen af patienter, der er autologt knoglemarvstransplanteret.

Arbejdsgruppen har ønsket at undersøge evidensgrundlaget for den gældende praksis med henblik på eventuelt at kunne tage stilling til en overgang til mere terapeutisk brug ved en senere opdatering af den kliniske retningslinje.

8.3 Anbefaling

- ↑ **Overvej brug af trombocytværdi på $<10 \times 10^9/L$ som indikation for profylaktisk trombocyttransfusion til hæmatologiske patienter med cytostatika-induceret trombocytopeni i kemoterapiforløb, herunder i forbindelse med allogen og autolog knoglemarvstransplantation. (⊕⊕○○)**

Transfusionstrigger $< 10 \times 10^9/L$ må ikke anvendes ved pågående blødning eller hvis følgende risikofaktorer for blødning er til stede: Feber, sepsis, splenomegali eller andre veletablerede årsager til øget trombocytforbrug,

⁴² Wandt H et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open label, multicenter, randomized study. Lancet 2012 380 (9850)1309-16.

⁴³ Stanworth et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hemotologic cancers N Engl J Med. 2013 368(19):1771-80

medikamentel behandling med stoffer, der påvirker trombocytfunktionen eller koagulationsdefekter, herunder ved AML (M3). I så fald fastlægges trombocytværdi for transfusion ud fra en konkret klinisk vurdering af patienten under hensyntagen til den tilgrundliggende lidelse.

8.4 Litteratur

Evidensgrundlaget stammer fra cochrane review fra 2012

8.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes (effektparametre) for at kunne udarbejde en anbefaling.

- Kritisk blødning (kritisk)
- Mortalitet sekundært til blødning (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Transfunderet trombocytvolumen (vigtig)

I alt tre randomiserede studier indgår i evidensgrundlaget (n=499).

Ved anvendelse af en trombocytværdi på $<10 \cdot 10^9/L$ som indikation for profylaktisk trombocyttransfusion, ses ingen signifikant forskel i antallet af patienter, der udvikler kritisk blødning (RR 1,35 (95% CI:[0,95:1,9])), men en trend mod et øget antal blødninger antydes. Definitionen af hvornår en blødning er kritisk, er ikke standardiseret imellem de tre studier. Arbejdsgruppen havde derfor svært ved at forholde sig til, om trenden mod et øget antal blødninger skulle have indflydelse på anbefalingen. Dette forstået på den måde, at hvis størstedelen af blødningerne var grad 3 blødninger frem for grad 4 blødninger, som er meget alvorlige blødninger, så var trenden af mindre betydning (WHO⁴⁴).

Arbejdsgruppen valgte derfor at fokusere på outcome vedrørende mortalitet sekundært til blødning. Dette outcome var opgjort i alle tre studier, og der var kun en event, i form af en intracerebral blødning i den restriktive gruppe i studiet af Rebulla et al⁴⁵. Patienten havde, da blødningen fandt sted et trombocytantal på $32 \cdot 10^9/L$. Således var der ingen signifikant forskel i mortalitet sekundært til blødning (RR 2,67 (95 % CI:[0,11:64,91])).

Det meget brede konfidensinterval viser dog, at studierne på grund af få events og få inkluderede patienter, ikke har styrke til med sikkerhed at afvise en klinisk betydnende forskel i mortalitet sekundært til blødning.

Ved brug af trombocytværdi $<10 \cdot 10^9/L$ opnås en signifikant reduktion i det transfunderede trombocytvolumen opgjort som antal trombocytportioner per patient (mean -2,09 (95% CI:[-3,2;-0,99])), og i den forbindelse formentlig en reduktion i

⁴⁴ <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/suppl/2012/04/26/blood-2011-11-389569.DC1/blood-2011-11-389569-1.pdf>

⁴⁵ Rebulla N Engl J Med. 1997 Dec 25;337(26):1870-5

antallet af patienter der udvikler HLA-antistoffer og besværliggør/nedsætter effekten af senere trombocyttransfusioner.

Outcomes vedrørende quality of life og SAE kan ikke besvares via litteraturen.

Er en trombocytværdi på $10 \times 10^9/L$ at fortrække fremfor højere værdier ($20 \times 10^9/L$ eller $30 \times 10^9/L$) som trigger værdi til profylaktisk transfusion af trombocytter hos hæmatologiske patienter med malign lidelse samt knoglemarvstransplanterede?

Population: Patienter med hæmatologisk lidelse

Intervention: Trombocytværdi på $10 \times 10^9/L$

Sammenligning: Trombocytværdi på $20 \times 10^9/L$ eller $30 \times 10^9/L$

Outcome	Absolut effekt * (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Trombocyt-tal på 20 eller $30 \times 10^9/L$	Trombocyt-tal på $10 \times 10^9/L$				
Antal patienter med mindst en signifikant blødning	177 per 1000	239 per 1000 (168 to 336)	RR 1,35 (0,95 to 1,9)	499 (3 studier)	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ moderat ¹	Definitionen af signifikant blødning varierede de inkluderede studier imellem
	Moderate					
Mortalitet sekundært til blødning	0 per 1000	0 per 1000	RR 2,67 (0,11 to 64,91)	499 (3 studier)	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ lavt ^{1,2,4}	Kun et dødsfald sekundært til blødning i alle tre studier
	Moderate					
Severe adverse events (SAE)	Moderate			Ingen evidens		
Antal trombocyttransfusioner per patient		Det gennemsnitlige antal transfunderede trombocytter i interventionsgruppen var: 2,09 trombocyttransfusioner lavere (3,2 to 0,99 lavere)		333 (2 studier)	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ moderat ⁴	
quality of life					Se kommentar	Ingen evidens

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

¹ Konfidensinterval er bredt

² studie af Rubella udførte ikke intention to treat analyse og ekskludere to patienter der døde inden 24 timer efter inklusion

³Få events

⁴flere protokol fravigelser i interventionsgruppen

8.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen vedrørende transfusionsvolumen, kritisk blødning samt mortalitet sekundært til blødning er moderat. Da der ikke er evidens, der besvarer det kritiske outcome severe adverse events, bliver den samlede kvalitet af evidensen lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ved brug af en trombocytværdi på $10 \cdot 10^9/L$ fremfor højere værdi vil den enkelte patient modtage færre trombocyttransfusion, og derved reducere de hermed forbundet risici (udvikling af HLA-antistoffer, allergisk samt infektiøs transfusionsreaktion).
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppen overbevisning at størstedelen af patienterne vil ønske at følge anbefalingen. Ved brug af den lave trigger har patienter flere dage med signifikant blødning, men det er arbejdsgruppens indtryk at mindre blødninger er af minimal gene for de enkelte patienter.
Andre overvejelser	

9 Transfusionsstrategi til patienter med malign lidelse, der ikke er i kurativ intenderet behandling

9.1 Fokuseret spørgsmål

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign lidelse som har anæmi, og hvor behandlingen ikke forventes at kunne gøre patienten rask?

9.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2007 beskriver cancersygdom som en særlig klinisk problemstilling, hvor der forekommer anæmi i let til moderat grad, der sjældent giver anledning til transfusion. Der angives ikke en specifik transfusionsstrategi til patienter med kræftsygdom. Samtidig gives transfusionsbehandling hyppigt til denne patientgruppe. Arbejdsgruppen fandt derfor en litteratursøgning og opdatering relevant.

9.3 anbefaling

- ✓ **Arbejdsgruppen anser det som god praksis, at enhver transfusion af erythrocytter til patienter med malign lidelse, sker for at lindre kliniske symptomer på anæmi, samt at reversible årsager til anæmi er undersøgt og forsøgt behandlet før transfusion af erythrocytter. Der er ikke dokumentation for gunstig effekt af transfusion ved hæmoglobinværdier > 6 mmol/L (konsensus)**

9.4 Litteratur

Der blev ved den systematiske litteratursøgning ikke fundet randomiserede forsøg, der undersøgte effekten af en restriktiv transfusionsstrategi sammenlignet med en liberal transfusionsstrategi til patienter med malign lidelse i ikke kurativ intenderet terapi. Der blev i søgningen efter guidelines identificeret en enkelt systematisk udarbejdet guideline, der havde forsøgt at udarbejde en evidensbaseret anbefaling på et lignende fokuseret spørgsmål (transfusion af patienter med malign lidelse generelt). Søgningen som blev udført i den sammenhæng identificerede heller ingen studier der kunne besvare det stillede spørgsmål.⁴⁶

9.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes:

- Mortalitet (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Quality of life (vigtig)

⁴⁶ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

- Transfusionsvolumen (vigtig)

Som anført blev der ikke identificeret direkte evidens ved litteratursøgningen. Flere observationelle studier har undersøgt hæmoglobinværdiers korrelation til mortalitet hos patienter med cancer generelt^{47,48}, og finder at anæmi er en uafhængig markør for øget mortalitet hos patienter med cancer⁴⁹. Det er fortsat uklart, hvilken effekt korrektion ved transfusion af erythrocytter har på mortalitet i patientgruppen.

Ligeledes findes indirekte evidens i observationelle studier, der undersøger effekten af transfusion af erythrocytter versus ingen transfusion⁵⁰, og finder at mortaliteten er øget hos de patienter der modtager blodtransfusion. Sådanne studier kan dog ikke belyse mulig årsagssammenhæng mellem blodtransfusion og f.eks. mortalitet grundet bias by indication. Dette forstået således, at de patienter, der har haft behov for transfusion af erythrocytter, er mere syge end patienter, der ikke har modtaget blodtransfusion, og studierne giver derfor ikke et sandt billede af transfusionens effekt i sig selv.

Arbejdsgruppen kunne pga. manglende evidens på området ikke udarbejde en evidensbaseret anbefaling. I stedet blev der ved konsensus formuleret en god praksis anbefaling vedrørende transfusionsstrategi ved behandling af patienter med malign lidelse (herunder hæmatologiske patienter)

9.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger ingen brugbar evidens
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen kan ikke på det foreliggende vurdere værdier og præferencer.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Randomiserede studier i andre patientgrupper, og opgørelser af bivirkninger og komplikationer til blodtransfusion har påvist skadevirkninger til blodtransfusion. Der er ikke påvist en positiv effekt af transfusion til denne gruppe.
Andre overvejelser	

⁴⁷ Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. (2006). The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *Cancer* 107(3):489 – 496.

⁴⁸ Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Annals of Oncology* 13:308-317

⁴⁹ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

⁵⁰ Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA and Lyman GH (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of Internal Medicine* 168(21):2377 – 2381

10 Transfusionsstrategi til patienter med kræft, der modtager stråleterapi

10.1 Fokuseret spørgsmål

Er en øgning af hæmoglobinniveauet at foretrække umiddelbart før stråleterapi i behandlingen af patienter med malign lidelse og strålesensitiv tumor.

10.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Det har været antaget, at blodtransfusion umiddelbart forud for stråleterapi, øger effekten af stråleterapien⁵¹, idet man ved at hæve hæmoglobinværdien også øger vævets iltindhold.

Et cochrane review fra 2009⁵² undersøgte effekten af at øge hæmoglobinniveauet før stråleterapi (eller kemoterapi) ved hjælp af erythropoitin, og fandt at mortaliteten herved øgedes. Dette på trods af, at hæmoglobinniveauet i interventionsgruppen i 4 ud af de 5 inkluderede studier blev øget til over det ønskede niveau.

Data kan dog ikke umiddelbart bruges til at udtale sig entydigt om effekten af blodtransfusion før stråleterapi, idet erythropoitin i sig selv fører til flere tromboemboliske events hos cancerpatienter⁵³. Deraf muligvis den øgede mortalitet i gruppen af patienter behandlet med erythropoitin.

Transfusion af erythrocytter før stråleterapi har varierende praksis i Danmark, og eftersom der er påvist skadevirkninger af liberal blodtransfusion, fandt arbejdsgruppen det vigtigt at udarbejde evidensbaseret anbefaling på området.

10.3 Anbefaling

↓ **Anvend kun en liberal transfusionsstrategi til patienter med kræftsygdom som en forbehandling ved stråleterapi efter nøje overvejelser, da der ikke er dokumenteret gavnlig effekt, mens der er dokumenterede skadevirkninger ved blodtransfusion (⊕⊕○○)**

⁵¹ The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3

⁵² Lambin P, Ramaekers BL, van Mastrigt GA, Van den Ende P, de JJ, De Ruyscher DK, et al. (2009). Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. Cochrane Database Systematic Review(3):CD006158. PM:19588382

⁵³ Erythropoitin or darbepoitin for cancer patients Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003407

10.4 Litteratur

Et RCT fra 2010, med i alt 171 patienter, udgør evidensgrundlaget.

10.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes (effektparametre):

- Mortalitet (kritisk)
- Recidivfri overlevelse (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)
- Quality of life (vigtig)
- Transfusionsvolumen (vigtig)

Det inkluderede studie undersøgte transfusion af erythrocytter umiddelbart før stråleterapi hos patienter med hoved-hals cancer. Patienter med anæmi ved inklusion blev randomiseret til enten at modtage erythrocyttransfusion til et hæmoglobin niveau højt i normalområdet, eller til ikke at modtage transfusion. Det var ingen signifikant forskel i mortalitet de to grupper imellem, og der var heller ingen signifikant forskel i den recidivfrie overlevelse.

Outcomes vedrørende severe adverse events (SAE) samt quality of life blev ikke besvaret i litteraturen, mens outcomet vedrørende transfunderet volumen ikke er beregnet i evidenstabel, da den ene gruppe ikke modtog erythrocyttransfusion.

Studiet af hæmoglobinniveauets rolle i forbindelse stråleterapi, blev udført som et subrandomiseret forsøg. Primær studiet omhandlende Nimorazoles rolle som "hypoxic radiosensitizer" ved stråleterapi af patienter med anæmi og hoved-halscancer, viste ingen signifikant effekt. Der er derfor risiko for, at studiet ikke har power til at detektere en eventuel klinisk relevant forskel.

Er en øgning af hæmoglobinniveauet at foretrække umiddelbart før stråleterapi i behandlingen af patienter med malign lidelse og strålesensitiv tumor?

Population: Patienter med strålesensitiv tumor

Intervention: Patienter med anæmi som modtager erythrocyttransfusion før stråleterapi

Sammenligning: Patienter med anæmi der ikke modtager erythrocyttransfusion før stråleterapi

Outcome	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Anæmisk patient plus transfusion	Anæmisk patienter minus transfusion				
Mortalitet (longest follow up)	708 per 1000	742 per 1000 (617 to 855)	HR 1.10 (0.78 to 1.57)	171 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	
	Moderate					
Recidivfri overlevelse	449 per 1000	472 per 1000 (345 to 615)	HR 1.07 (0.71 to 1.6)	171 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	
	Moderate					
Quality of life	Se kommentar	Se kommentar	Not estimable	0 (0)	Se kommentar	Ingen evidens

	Moderate					
Transfusionsvolumen	Se kommentar	Se kommentar	Not estimable	0 (0)	Se kommentar	Ingen evidens
	Moderate					
Servere adverse events	Se kommentar	Se kommentar	Not estimable	0	Se kommentar	Ingen evidens
	Moderate					
Locoregional control	404 per 1000	401 per 1000 (293 to 533)	HR 0.99	171 (0.67 to 1.47)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	
	Moderate					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko; HR: Hazard ratio;

¹ Bredt konfidensinterval

10.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Outcomes vedrørende mortalitet samt recidivfri overlevelse kunne begge besvares med evidens af moderat kvalitet. Da det kritiske outcome vedrørende SAE ikke blev besvaret, blev den samlede kvalitet af evidensen lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er ikke grundlag for at tro, at transfusion fører til en øget overlevelse eller recidivfri overlevelse. Der er derimod påvist skadevirkninger ved transfusion.
Værdier og præferencer	Da der ud fra den tilgængelige evidens ikke kan påvises nogen effekt ved et øget hæmoglobin niveau, er det arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter helst vil undgå den risiko, der er forbundet med blodtransfusion. Enkelte patienter kan dog ønske at modtage transfusion ud fra en overvejelse om at opnå en øget effekt ved et muligt højere iltindhold i vævet.
Andre overvejelser	

11 Transfusionsstrategi til patienter med livstruende blødning

11.1 Fokuseret spørgsmål

Er balanceret komponentterapi svarende til fuldblod at foretrække til patienter med livstruende blødning fremfor transfusion med et lavere erytrocyt til plasma/trombocyt ratio?

11.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Livstruende blødning er præget af kredsløbssvigt med hypotension, stigende puls samt organisk anæmi. Iværksættelse af multidisciplinær indsats med opstart af akut transfusionsbehandling, kirurgisk samt eventuel endovaskulær intervention er essentiel⁵⁴.

I nyere litteratur er livstruende blødning defineret som transfusion af mere end 10 erytrocytportioner indenfor 6 timer, men oftest bliver diagnosen stillet ved klinisk vurdering⁵⁵. Behov for massiv transfusion er forbundet med høj mortalitet, grundet risiko for koagulopati og exsanguination⁵⁶.

Transfusionsbehandling til patienter med livstruende blødning har varierende praksis i Danmark. Sundhedsstyrelsens Vejledning for blodtransfusion fra 2007 har betydet, at alle større hospitaler nu gør brug af et pakkekoncept ved akut behov for transfusion i forbindelse med livstruende blødning. Dette betyder udlevering af akutpakker der indeholder erytrocytter, frisk frosset plasma og trombocytter (svarende til fuldblod). Forholdene komponenterne imellem kan variere, f.eks. 4:4:1; 3:3:1; 5:5:2.

Arbejdsgruppen har ønsket at undersøge evidensen for denne praksis.

11.3 Anbefaling

- ↑ **Overvej en erytrocyt til plasma og trombocyt ratio på 1:1 ved transfusion af patienter med livstruende blødning. Det svarer i dansk praksis til 3:3:1 eller 4:4:1. Balanceret blodkomponent terapi iværksættes tidligst muligt i forbindelse med livstruende blødning (⊕○○○).**

⁵⁴ DSKI vejledning 2013

⁵⁵ Levi M et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusion Vox sang 2011 aug;101(2):154-74

⁵⁶ Johansson et al. J Emerg trauma Shock 2012 apr-jun;5(2):120-125

11.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål udgøres af en meta-analyse fra 2012, samt et prospektivt case-control studie.

11.5 Gennemgang af evidens

Arbejdsgruppen valgte at fokusere på følgende outcomes:

- Mortalitet (kritisk)
- Severe Adverse Events (kritisk)

En metaanalyse af 16 retrospektive studier ($n=3.663$)⁵⁷ har sammenlignet transfusionsbehandling med højt plasma til erythrocyt/trombocyt ratio (≥ 1) mod lavere ratioer (<1). Metaanalysen fandt en signifikant nedsættelse af mortalitet (ca. 50 %) ved brug af et højt ratio. Kvaliteten af evidensen er dog meget lav på grund af en betydelig heterogenitet studierne imellem og et studiedesign med høj risiko for survival bias (risikoen for at patienter, der dør hurtigt, ikke når at modtage plasma).

Et prospektivt kohorte studie⁵⁸ forsøgte at minimere risikoen for survival bias ved at ekskludere patienter, der dør indenfor de første 30 minutter. I studiet fandtes, at et højt plasma til erythrocyt (og trombocyt) ratio førte til en nedsat mortalitet efter 6 timer, men der kunne ikke påvises signifikant forskel i mortalitet efter 24 timer og frem.

Kun et enkelt studie inkluderet i metaanalysen havde data på severe adverse events (SAE)⁵⁹. Her sås det, at et højt plasma til erythrocyt ratio var forbundet med en signifikant nedsættelse af antallet af patienter, der udvikler sepsis/septisk shock samt ventilator associeret pneumoni (VAP). Kvaliteten af evidensen for dette outcome er meget lavt.

Er balanceret komponentterapi svarende til fuldblod at foretrække til patienter med livstruende blødning fremfor transfusion med et lavere erythrocyt til plasma/trombocyt ratio?

Population: patienter med livstruende blødning

Intervention: Højt plasma til erythrocyt/trombocytratio (>1)

Sammenligning: lavt plasma til erythrocyt/trombocytratio (<1)

Outcome	Absolut risiko* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				

⁵⁷ Johansson et al. J Emerg trauma Shock 2012 apr-jun;5(2):120-125

⁵⁸ Holcomb JAMA Surg. 2013 February ; 148(2): 127-136

⁵⁹ Cotton et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications J trauma 2009;66:41-49

	lavt plasma til erytrocyt/trombocytradio (<1)	Højt plasma til erytrocyt/trombocytradio (>1)	
Mortalitet (længste follow-up)	Moderate		RR 3663 0.49 (16 studier ¹) to 0.57) $\oplus\ominus\ominus\ominus$ meget lav ^{2,3,4}
SAE (sepsis/septisk shock)	199 per 1000	96 per 1000 (49 to 180)	OR 266 0.428 (1 studie ⁵) to 0.884) $\oplus\ominus\ominus\ominus$ meget lav ⁶
SAE (Ventilator-associeret pneumonia)	Study population 390 per 1000	239 per 1000 (161 to 340)	OR 266 0.491 (1 studie ⁵) to 0.807) $\oplus\ominus\ominus\ominus$ meget lav ^{4,6}

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko; OR: Odds ratio;

¹ Johansson et al. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma.

² Risiko for survival bias

³ Heterogeneity: I²=59%

⁴ Traumepatienter

⁵ Cotten et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications

⁶ Survival bias: Patienter der dør hurtigt når ikke at få plasma.

11.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Outcomes vedrørende mortalitet samt SAE blev begge besvaret med evidens af enten lav eller meget lav kvalitet. Derfor blev den samlede kvalitet af evidensen meget lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ved transfusion svarende til fuldblod ses effekt i form af lavere mortalitet samt SAE. Det skal sammenholdes med den risiko, der er ved enhver blodtransfusion.
Værdier og præferencer	<p>Det er arbejdsgruppens vurdering ud fra den tilgængelige evidens, at størstedelen af patienterne vil ønske at få transfusion svarende til fuldblod. Dette grundet en formentlig bedre overlevelse.</p> <p>Der vil dog sikkert også være patienter, der ikke ønsker aggressiv transfusion, da de herved udsættes for flere komponenter og de derved forbudne risici (akut hæmolytisk transfusionsreaktion, anafylaksi, TRALI samt TACO)</p>
Andre overvejelser	Balanceret komponentterapi med en høj plasma til erythrocyt ratio stiller øgede krav til blodbanker lo-

kalt. Lager samt udleveringsprocedurer skal være gearet til at kunne honorere dette krav.

Høringsversion

12 Referenceliste

- DTDB. Dansk Transfusionsdatabase Årsrapport 2013. 19-3-2014. 19-3-2014.
- Jans O, Kehlet H, Hussain Z, Johansson PI. Transfusion practice in hip arthroplasty - a nationwide study. Vox Sang 2010 October 28.
- Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Møller B, Johnsen SP. [Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery]. Ugeskr Laeger 2009 March 16;171(12):973-7.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion.
http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejl_blodtransfusion.pdf
2007; Available from: URL:
http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejl_blodtransfusion.pdf
- Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD002042.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013 January 3;368(1):11-21.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med 2011 December 29;365(26):2453-62.
- Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. Am J Med 2014 February;127(2):124-31.
- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD005033.
- Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J 2013 June;165(6):964-71.
- WHO. PBM concept paper. http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf. 2013. 20-8-2013.
- Hébert, Paul C. et al. Transfusion requirements in intensive care (TRICC). The New England journal of medicine 1999; 340 (6): 409-417
- Lacroix, Hébert et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. New England journal of medicine. 2007;356(16) 09-19
- Carson et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from AABB. Ann Intern Med. 2012;157;49-58

- Carson et al. 2013 Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart Journal* vol 165 number 6
- Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:1108-1111.
- Chatterjee et al. Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):132-139
- Bollinger et al. Roles of trombelastography and tromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. Elsevier 2013
- Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proceedings* 2010;42(7):2590–3.
- Weber et al. A prospective randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531-47
- The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 3
- Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. (2006). The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *Cancer* 107(3):489 – 496.
- Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Annals of Oncology* 13:308-317
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA and Lyman GH (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of Internal Medicine* 168(21):2377
- Wandt H et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open label, multicenter, randomized study. *Lancet* 2012 380 (9850)1309-16.
- Stanworth et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers *N Engl J Med.* 2013 368(19):1771-80
- Lambin P, Ramaekers BL, van Mastrigt GA, Van den Ende P, de JJ, De Ruyscher DK, et al. (2009). Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Systematic Review*(3):CD006158. PM:19588382
- Erythropoietin or darbepoietin for cancer patients *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD003407
- Levi M et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusion *Vox sang* 2011 aug;101(2):154-74
- Johansson et al. *J Emerg trauma Shock* 2012 apr-jun;5(2):120-125
- Holcomb *JAMA Surg.* 2013 February ; 148(2): 127–136

- Cotton et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications J trauma 2009;66:41-49

Høringsversion

13 Bilag

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 11:	Forkortelser og begreber

Bilag 1: Baggrund

Donorblod anvendes opdelt i røde blodlegemer (erythrocytter), plasma og blodplader (trombocytter) ved mangeltilstande, og kombineret ved massive blødninger (balanceret komponentterapi). Røde blodlegemer anvendes til et bredt spektrum af kliniske tilstande i mange specialer. Trods et fald i forbruget af røde blodlegemer i de senere år, var forbruget i Danmark i 2012 50 portioner per 1.000 indbyggere, og dermed stadig væsentligt højere end lande som UK, Irland, Frankrig og Holland, hvis forbrug ligger på 30-35 portioner pr 1.000 indbyggere. Dansk Transfusionsdatabase(1) og videnskabelige opgørelser(2;3) har dokumenteret en liberal og uensartet transfusionspraksis i Danmark, hvor blodtransfusion ofte indledes ved højere blodprocenter end anbefalet i Sundhedsstyrelsens vejledning(4), og ofte doseres som minimum 2 portioner(1).

Randomiserede kliniske studier i flere forskellige patientgrupper har vist at liberal* sammenlignet med restriktiv praksis af røde donorblodlegemer ikke har nogen gavnlig effekt, men tværtimod er forbundet med øget dødelighed og en øget tendens til alvorlige bivirkninger(5-8). I en metaanalyse af studier med mest restriktiv versus liberal praksis, er liberal praksis associeret med signifikant øget forekomst af lungeødem, blødning, hjerteinfarkt og infektion hos intensivt syge patienter og patienter med øvre gastro-intestinal blødning(9). Årsagerne hertil er ikke fuldt klarlagt, men tæller blandt andet den immunologiske og fysiologiske påvirkning af donorblodlegemerne. Tilsvarende evidens mangler for flere patientkategorier (10;11), hvor transfusionsbehandling er udbredt.

Selvom blodtransfusion er livreddende ved alvorlige tilstande, og blodprodukter og administrationsprocedurer er af høj kvalitet, viser den samlede evidens, at det er nødvendigt at afveje gavnlige og skadelige virkninger nøje. Der er behov for at evidensen for optimal transfusion indarbejdes i behandlingsgrundlaget for relevante grupper af patienter. I takt med at blodtransfusion undgås i flere situationer, stiger behovet for at anvende forebyggelse eller andre behandlingsformer, alene eller i kombination med transfusion. Dermed stiger også behovet for individuel diagnostik og monitorering af tilstande med transfusionsrisiko, og behovet for god monitorering af implementering af behandlingerne og deres kvalitet. WHO anbefaler en fremadrettet proces mod Patientorienteret Blod Management (eng: *Patient Blood Management*) (12), som defineres som en systematisk, evidensbaseret og patientorienteret kombination af optimal transfusionspraksis med tiltag, som minimerer risikoen for transfusion med det formål at forbedre behandling og prognose.

Nærværende kliniske retningslinje udgør et supplement til Sundhedsstyrelsens vejledning om Blodtransfusion, og kommer med evidensbaserede anbefalinger, hvor dette er muligt, eller god praksis anbefalinger for eller imod brugen af en restriktiv transfusionsstrategi. Desuden gives evidensbaserede anbefalinger til valg af hæmostasemonitorering, samt transfusionsstrategi til patienter med massiv blødning.

Bilag 2: Implementering

En væsentlig del af strategien for at fremme implementeringen af anbefalingerne i nærværende nationale kliniske retningslinje, omhandler formuleringen af præcise og relevante indikatorer.

I retningslinjens bilag 3 gives der bud på egnede indikatorer, som fx hæmoglobin-værdi inden transfusion, der kan anvendes til at monitorere, hvorvidt anbefalingerne implementeres i praksis. Det anbefales også, at monitoreringsindsatsen finder sted i regi af Dansk Transfusionsdatabase, således at der videst muligt undgås ekstra registreringer.

Faggrupper og specialer

En anden vej at gå, omhandler at nå ud til de faggrupper og lægevidenskabelige specialer som enten anvender eller anvender blodkomponenter. Læger og sygeplejersker kan fremhæves som de væsentligste faggrupper, ligesom specialer som hæmatologi, kirurgi, anæstesiologi, onkologi, pædiatri, gynækologi, kardiologi, gastroenterologi, geriatri og klinisk immunologi skal nævnes.

Ikke mindst sygeplejerskerne og særligt anæstesisygeplejerskerne synes vigtige at nå ud til for at fremme implementeringen af retningslinjens anbefalinger i praksis. Sygeplejerskerne er vigtige, idet gruppen i praksis har et medansvar for hvilken behandlingsstrategi der vælges ud fra patientens behov og præferencer, samt ansvaret for at administration af blodkomponenter og overvågningen af patienten under og efter transfusion på sygehusafdelingen.

En mere restriktiv transfusionsstrategi kræver således et holdningsskifte, så tidligere mere liberale vaner hos blandt andet sygeplejerskerne brydes. Hertil vil retningslinjens evidensunderbyggede anbefalinger kunne bidrage en del af vejen, men der er også brug for at den ny viden om transfusion af blodkomponenter formidles i sygeplejerskekredse enten gennem fagtidsskrifter eller indgår som en del af undervisningen af fremtidige sygeplejersker.

Retningslinjens anbefalinger skal ligeledes formidles til de relevante lægevidenskabelige specialer. En præsentation af retningslinjens anbefalinger på specialernes årsmøde kan udgøre en farbar vej, ligesom artikler i lægevidenskabelige tidsskrifter som fx Ugeskrift for Læger.

Der må sigtes på at nå bredt ud til de lægevidenskabelige selskaber, så det ikke kun er specialer som hæmatologien, anæstesiologien og den kliniske immunologi, der kender til retningslinjens anbefalinger.

Regioner og sygehuse, som er ansvarlige for patientbehandlings kvaliteten bør informeres og gøres opmærksomme på det bidrag, som en evidensbaseret, optimal transfusionsbehandling kan yde til kvaliteten af det samlede behandlingsresultat.

Patienter

En tredje vej at gå i bestræbelserne på at fremme implementeringen af anbefalingerne i den nationale kliniske retningslinje vedrørende indikation for transfusion af blodkomponenter, omhandler en målrettet informationsindsats overfor de patienter, som transfunderes.

Der bør tænkes i et samarbejde med de patientorganisationer, som dækker store grupper af de transfunderede patienter. Her tænkes ikke mindst på Kræftens Bekæmpelse. Der bør sigtes mod at integrere retningslinjens anbefalinger i informationsmaterialet til kræftpatienter.

Der bør i denne sammenhæng også tænkes på de personer, som donerer blodet og som via retningslinjens implementering kan se, at deres donerede blod anvendes med omtanke, hvor det gør størst nytte. Her udgør Bloddonorerne i Danmark en vigtig samarbejdspartner.

Sundhedsstyrelsens vejledning for blodtransfusion

Anbefalingerne i nærværende retningslinje bør også indgå i en eventuel revision af Sundhedsstyrelsens vejledning for blodtransfusion, som daterer tilbage til 2007.

Patientorienteret Blod Management (Patient Blood management)

Endelig bør retningslinjens anbefalinger bæres med ind som en del af det fremtidige arbejde med at udvikle Patientorienteret Blod management herhjemme. Se indledende kapitel for mere herom.

Bilag 3: Monitorering

Monitorering af blodtransfusion bør fokusere på kvaliteten af den kliniske transfusionsbehandling. Informeret samtykke og klinisk indikation bør monitoreres. Forbruget bør monitoreres indekseret på antallet af aktiviteter (indlæggelser og kirurgiske procedurer) for at kunne afspejle faktiske ændringer af selve blodforbruget.

Transfusionsbehandlingen bør monitoreres på afdelings-, hospitals og nationalt niveau, hvilket fortsat anbefales gjort gennem Dansk Transfusionsdatabase, som baseres på data fra Landspatientregistret. Patientpopulationerne bør inddeles efter hospital og hvilken stamafdeling indlæggelse/procedure finder sted. Datadækningen til måling af transfusionsbehandlingens kvalitet bør omfatte hele hospitalspopulationen. Hospitalspopulationen bør endvidere inddeles i veldefinerede, kliniske relevante sub-populationer ud fra transfusionsrisiko, såsom: anæmiske patienter med/uden transfusion, patientpopulationer med udvalgte, specifikke kirurgiske procedurer og/eller diagnoser, samt udvalgte sammensatte patientforløb (hvor patienten skifter afdeling eller hospital) med transfusionsrisiko. Massivt blødende patienter og patienter med anæmi bør monitoreres særskilt.

Generelt anbefales monitorering på hospitals- og afdelingsniveau af:

1. Andel patienter med målt blodprocent < 8 timer før transfusion (transfusionstrigger) (S/P)
2. Andel transfusionstriggere, hvor der transfunderes 1 portion erythrocytter (P)
3. Andel patientforløb med/uden transfusion
4. Andel kirurgiske forløb med/uden transfusion

Patienter med massiv blødning bør ikke indgå i populationen ved måling af trigger.

PICO 1 – der anbefales for de relevante populationer monitorering af

- 1.1 Andel transfusionstriggere $< 4,5$ mmol/L hhv $> 6,0$ mmol/L (indenfor definerede populationer* samt på afdelings- og hospitalsniveau) (P)
- 1.2 Andel transfusionstriggere, hvor der transfunderes 1 portion erythrocytter (P)
- 1.3 Andel patienter i definerede populationer med transfusionsfrie forløb (eller forløb med transfusion) (E)
- 1.4 Overlevelse i populationens patientforløb med/uden transfusion (E)

PICO 2 – der anbefales for den beskrevne population monitorering af

- 2.1 Andeltransfusionstriggere $< 5,0$ mmol/L hhv $> 6,0$ mmol/L (P)
- 2.2 Andel transfusionstriggere, hvor der transfunderes 1 portion erythrocytter (P)
- 2.3 Andel patienter i populationen der har transfusionsfrie forløb (eller forløb med transfusion) (E)
- 2.4 Overlevelse i populationen med/uden transfusion (E)

PICO 4 og PICO 10* – der anbefales for de relevante populationer monitorering af

4.1 Andel patienter transfunderet med erythrocytter, der indenfor 24 timer modtager plasma eller trombocytter, hvor TEG®/ROTEM® er anvendt til monitorering (P)

4.2 Ratio af erythrocytter og plasma og trombocytter hos patienter med transfusion af alle tre komponenter indenfor 24 timer heraf(P)

4.3 Overlevelse blandt patienter der indenfor en 24 timers periode modtager transfusion af erythrocytter ,plasma og trombocytter(E)

4.4 Døgndækkende umiddelbar (< 15 minutter) tilgængelighed af plasma og trombocyt produkter på hospitaler med fælles akut modtagelse og traumemodtagelse

*Fælles monitorering af blødende patientgrupper beskrevet i PICO 4 og 10 anbefales, da samme patient indenfor kort tid kan bevæge sig mellem de 2 grupper.

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Retningslinjen opdateres senest 3 år efter udgivelsestidspunktet (maj 2014) med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet..

Videre forskning

Generelt savnes randomiserede studier, der sammenligner transfusion af donorblod med placebo eller alternative behandlingsformer.

Siden indførelsen af transfusion med donorblod, der primært baseredes på erfaringer med traumebehandling under 2. verdenskrig, er en stadig bredere vifte af patientgrupper blevet eksponeret for transfusion, uden evidensbaseret grundlag for behandlingens effekt eller sikkerhed.

Særligt savnes randomiserede studier i en række anæmiske patientpopulation: Patienter med hæmatologiske sygdomme og anden kræftsygdom, særligt hvor kræftbehandlingen forventes at helbrede patienten. Ligeledes savnes randomiseret evidens for eller imod transfusionsbehandling af anæmi af andre årsager hos patienter indlagt på medicinske afdelinger.

Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR-metodehåndbog. Se link nedenfor:

<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/metode/metodehaandbog>

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

Følgende ti fokuserende spørgsmål er undersøgt:

Er en restriktiv transfusionsstrategi at foretrække fremfor en liberal strategi, hos indlagte kredsløbsstabile patienter, hvor transfusion af erythrocytter overvejes?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til indlagte patienter med anæmi og kronisk hjertesygdom?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til indlagte patienter med anæmi og akut koronart syndrom?

Er brug af TEG/ROTEM at foretrække til hæmostasemonitorering, frem for konventionelle analyser?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk lidelse i kurativ intenderet terapi?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign hæmatologisk lidelse, som ikke er i kurativ intenderet terapi?

Hvilken trombocytværdi er at foretrække som transfusionstrigger til profylaktisk transfusion af trombocytter til ikke blødende patienter med trombocytopeni?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med malign lidelse i ikke-kurativ intenderet behandling?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med kræft, der modtager stråleterapi?

Hvilken transfusionsstrategi er at foretrække til patienter med livstruende blødning med kredsløbssvigt og organisk anæmi?

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- *Evidens af høj kvalitet*
- *Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger /komplikationer ved interventionen*
- *Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ønske interventionen.*
- *Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.*

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- *Evidens af lav kvalitet*
- *Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer*
- *Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den*

- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer*

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- *Evidens af lav kvalitet*
- *Usikker effekt ved interventionen*
- *Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen*
- *De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt*
- *Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den*
- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.*

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- *Evidens af høj kvalitet*
- *Den tilsigtede effekt af interventionen er lav*
- *Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen*
- *Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.*
- *Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen*

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For: Det er god praksis at...

Imod: Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulent Claess Henning Sørensen. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser vil være tilgængelige via SST.dk

Indledende søgning efter kliniske retningslinjer er foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, The Cochrane Library, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Netpunkt (danske forskningsbiblioteker), Medline, Embase og Cinahl.

Søgningerne er foretaget i perioden 30. august - 21. februar 2014, i to omgange.

Den første del af søgninger er en international søgning på guidelines og medicinske teknologivurdering (MTV). Den anden del af søgningerne har der søgt mere specifikt med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål (PICO's) på sekundærlitteratur – systematiske reviews, metaanalyser samt primær litteratur.

Søgetermer

Engelsk: transfusion, blood Preservation, blood transfusion, blood component transfusion, erythrocytes, red blood cell, plasma, fibrinogen, cryopreservation, blood platelets

Dansk: transfusion, retningslinjer

Norsk: transfusjon, retningslinjer

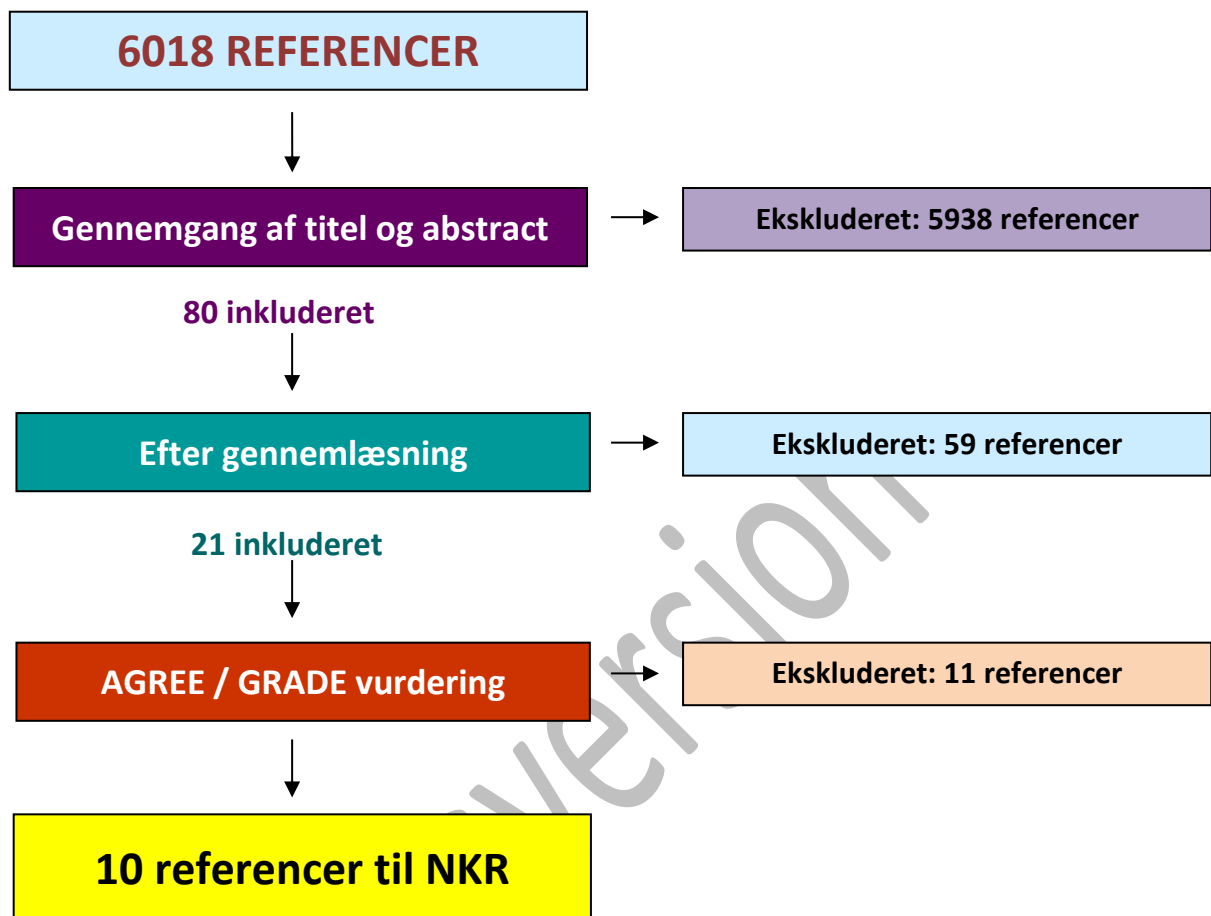
Svensk: transfusion, riktlinjer

Inklusionskriterier

Publikations år: De sidste 10 år (2002 – maj 2013).

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske reviews, RCT



2 guidelines
4 RCT
4 systematiske reviews

Bilag 9: Evidensvurderinger

Høringsversion

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for indikation for transfusion med blodkomponenter består af følgende personer:

- Jørgen Schøler Kristensen, formand for arbejdsgruppen, Cheflæge, Regionshospitalet Horsens
- Thomas Bergholt, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Hillerød Hospital
- Birgitte Brandstrup, Kirurgisk afdeling, Dansk Kirurgisk Selskab, Holbæk Sygehus
- Peter Gebuhr, Dansk Ortopædisk Selskab, Ortopædkirurgisk afdeling, Hvidovre Hospital
- Peter-Diedrich Matthias Jensen, Danske Hæmatologisk Selskab, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Uni.hosp./Aalborg afs. Syd
- Astrid Nørgaard, Dansk Selskab for Klinisk Immunologi, Blod Management Enheden, Rigshospitalet
- Mikael Rørth, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Onkologisk klinik Rigshospitalet.
- Jakob Stensballe, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Anæstesi- og operationsklinik., HOC, Rigshospitalet
- Marianne Tang, Dansk Selskab for Thoraxkirurgi, Hjerte-, lunge-, karkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby
- Flemming Tofteng, Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, Gastroenheden, Hvidovre Hospital.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for indikation for transfusion med blodkomponenter består af følgende personer:

- Jørgen Schøler Kristensen, formand for referencegruppen, Cheflæge, Regionshospitalet Horsens
- Simon Nørgaard Granum, Dansk Sygeplejeselskab, Øre-, næse-, hals- og kæbekirurgisk anæstesiafsnit, Aalborg Universitetshospital
- Morten Bagge Hansen, Region Hovedstaden, Blodbanken, Rigshospitalet
- Keld Mikkelsen Homburg, Region Sjælland, Klinisk Immunologisk Afdeling, Næstved Sygehus
- Maj-Britt Laursen, Danske Regioner, Center for Sundhedspolitik
- Susan Mathiasen, Danske Bioanalytikere, Chefbioanalytiker, Blodbanken, Rigshospitalet
- Bjarne Kuno Møller, forslagsstiller, Klinisk Immunologisk Afdeling, Århus Universitetshospital
- Marie Rønde, Chefkonsulent, Ministeriet for Forebyggelse og Sundhed
- Jesper Willumsen, Generalsekretær, Bloddonorerne I Danmark

Sekretariat

- Kristoffer Lande Andersen, sekretariatsmedarbejder, Sundhedsstyrelsen
- Jørgen Georgsen, sagkyndig, Sundhedsstyrelsen
- Ane Bonnerup Vind, afdelingslæge, Sundhedsstyrelsen
- Claess Henning Sørensen, fagkonsulent, Klinisk Immunologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Britta Tendal, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for indikation for transfusion med blodkomponenter har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsspartter:

- Danske regioner
- Bloddonorerne i Danmark
- Danske Patienter
- Kræftens bekæmpelse
- Dansk Kardiologisk Selskab
- Lægeforeningen
- Dansk Sygepleje Råd
- LVS

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Hans Erik Heier, professor emeritus, Institut for klinisk medicin, Oslo Universitetssykehus
- Christer Svensén, Professor, Senior Consultant, Department of Clinical Science and Education, Karolinska institut, Stockholm

Bilag 11: Forkortelser og begreber

Forkortelser og begreber indsættes i den endelige version

Høringsversion