

Klinično vodenje transfuzije – sodobni pristopi za optimizacijo transfuzije

Patient Blood Management—modern approaches to optimization of blood transfusion

Primož Požnenel,¹ Samo Zver,³ Božidar Nikolić,⁴ Primož Rožman²

¹ Oddelek za terapevtske storitve, Zavod RS za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, Ljubljana

² Oddelek za diagnostične storitve, Zavod RS za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, Ljubljana

³ Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

⁴ UKC Maribor, transfuzijski center

Korespondenca/ Correspondence:

Primož Požnenel dr. med.
e: primoz.poznenel@ztm.si

Ključne besede:

restriktivna uporaba krvi; izboljšani transfuzijski postopki; umetni nadomestki krvi; optimizacija hemostaze; klinično vodenje transfuzije

Key words:

restrictive blood use; improved transfusion procedures; artificial blood replacements; optimisation of hemostasis; patient blood management

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 743–56

Prispelo: 7. maj 2015,
Sprejeto: 26. okt. 2015

Izveček

Novi načini zdravljenja, kirurški posegi, presaditev organov in krvotvornih matičnih celic pogosto zahtevajo intenzivno in dolgotrajno podporno zdravljenje s transfuzijami krvnih komponent. Dragoceno biološko substanco darovano kri za transfuzijo je treba zato uporabiti varno, smotno in učinkovito. Zato je še posebno pomembna dobra transfuzijska praksa v sodobni kirurgiji, anesteziji ter intenzivni negi. Pred transfuzijsko službo se tako po eni strani postavljajo vedno večje zahteve po zadostni, kakovostni in varni krvi za bolnike, po drugi strani pa se ta sooča z omejenimi viri krvi. Članek obravnava sodobne pristope za optimizacijo transfuzije in kliničnega vodenja transfuzije v slovenskih bolnišnicah.

Abstract

As a precious biological substance, donated blood has to be used in a sustainable, safe and efficient manner. Therefore, good transfusion practice in modern surgery, anaesthesiology and intensive care is of key importance. New therapeutic methods, operations, transplantation of organs and hematopoietic stem cells often require intensive and long-term supportive therapy including transfusions of blood components. Nowadays, on the one hand, transfusion service is confronted with continuously increasing demand for sufficient quantity of safe high quality blood, and on the other, with limited resources of blood. The article deals with the current modern approaches to optimization of transfusion practice and patient blood management that have to be implemented in Slovenian hospitals.

1. Uvod

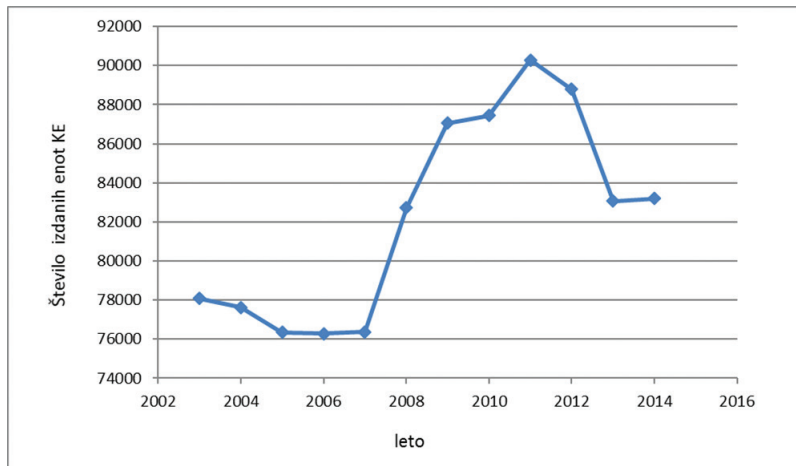
Transfuzija krvi je uveljavljena in varna oblika zdravljenja, ki še vedno temelji na uporabi krvnih pripravkov in zdravil iz krvi, ki jih pridobivamo od prostovoljnih krvodajalcev. Dobra transfuzijska praksa je danes za sodobno kirurgijo, anestezijo ter intenzivno nego nujna.¹ V transfuzijski praksi pa obstajajo velike razlike celo med državami, ki imajo podobno razvit zdravstveni sistem ter podobno stanje obolevnosti. Velike razlike v transfuzijski praksi obstajajo celo med posameznimi bolnišnicami v isti državi.^{2,3}

V Sloveniji beležimo letno okoli 100.000 prijav krvodajalcev in opravimo okoli 94.000 odvzemov. Letno zberemo približno 42.000 litrov krvi, kar zadošča za potrebe slovenskega zdravstva. Dnevne potrebe slovenskega zdravstva po krvi zahtevajo okoli

300 krvodajalcev vsak dan v letu oz. 400 krvodajalcev na odvzemni dan (ZTM, www.ztm.si).

Poraba krvi v Sloveniji sledi sodobnim trendom razvoja medicine. To pomeni, da uporaba krvi pada (Slika 1).^{4–6} Če primerjamo podatke iz literature o porabi krvi v kirurgiji, interni medicini in drugih strokah, ni najti večjih odstopanj.⁷ Kljub temu je treba v slovenskih bolnišnicah upoštevati sodobna načela o racionalnem ravnanju s krvjo, saj je kri dragocen, a biološko omejen vir.⁸

Vsaka transfuzija mora biti indicirana, pri čemer je vsakič znova potrebno pretehtati razmerje med tveganjem zaradi možnih zapletov ter koristjo transfuzije. Pri postavljanju indikacij za transfuzijo klinik ne sme



Slika 1: Izdano število enot koncentriranih eritrocitov v Sloveniji 2002–2014.^{4,5}

pozabiti na etična načela, ki opredeljujejo darovanje krvi kot neplačan in prostovoljni prispevek posameznika v dobro sočloveka.¹ Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) priporoča smotrno, varno in učinkovito uporabo krvi, ker je dragocena biološka substanca (<http://www.who.int/blood>). Namen tega članka je opisati sodobne pristope za optimizacijo zdravljenja s transfuzijo.

2. Indikacije za transfuzijo

Kljub intenzivnim raziskavam indikacije za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov še vedno niso poenotene. V načelu je glavni namen transfuzije zagotoviti ustrezno oksigenacijo tkiv, nadomestiti izgubljeno prostornino krvi in zagotoviti ustrezno hemostazo. Glavni pripravki iz krvi so eritrociti. Pri njihovi uporabi številni transfuzijski protokoli priporočajo t. i. »pravilo 10/30«, ki pomeni, da mora biti koncentracija hemoglobina (Hb) pri bolniku pred operacijo več kot 10g/dl, hematokrit pa več kot 30%. Ta priporočila so se nekoč uveljavila ne le za kirurške bolnike, temveč za vse transfuzijske protokole ne glede na dejstvo, ali je prišlo do akutne ali kronične anemije.⁹ Glede na sodobnejša priporočila Ameriškega združenja anesteziologov je transfuzija na mestu takrat, ko koncentracija Hb pade pod 6g/dl. V Evropi je kot indikacija za transfuzijo široko sprejeta ciljna vrednost Hb 7–9g/dl.¹⁰ Sodobni trendi v klinični praksi so še bolj

Tabela 1: Primer sodobnih restriktivnih smernic za uporabo koncentriranih eritrocitov, trombocitov, sveže zmrznjene plazme in fibrinogena, povzeto po Optimalblooduse.¹⁸

Indikacije za transfuzijo eritrocitov	Koncentracija hemoglobina (g/l)	Priporočilo za transfuzijo koncentriranih eritrocitov
	≥100	NE
	6–10	Odvisno od bolnikovega stanja; če je kompenziran in brez dejavnikov tveganja, se transfuzija ne priporoča.
	<60	DA
Indikacije za transfuzijo trombocitov	Klinično stanje	Sprožilne vrednosti za transfuzijo trombocitov
	obsežna krvavitev	<50 × 10 ⁹ /l
	politravma in travma ČŽS	<100 × 10 ⁹ /l
	trombocitopenija zaradi kemoterapije	<10 × 10 ⁹ /l
	tveganje za krvavitev zaradi sepse, koagulopatije ter jemanja antibiotikov	<20 × 10 ⁹ /l
	invazivni kirurški poseg	<50 × 10 ⁹ /l
	nevrokirurški in oftalmološki posegi	70–100 × 10 ⁹ /l
Indikacije za transfuzijo sveže zmrznjene plazme	obsežna krvavitev–zamenjava 1–do 1,5–kratne prostornine krvi, trombotična trombocitopenična purpura (TTP), pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi, če nimamo na voljo specifičnih koncentratov faktorjev strjevanja krvi.	
Indikacije za nadomeščanje fibrinogena	disfibrinogenemija, pridobljena hipofibrinogenemija (pri DIK-u ali pri obsežni transfuziji).	

restriktivni.¹¹ Številni avtorji priporočajo restriktivno uporabo eritrocitov, navajajo vprašljiv učinek sveže zmrznjene plazme in priporočajo uporabo antifibrinolitčnih zdravil in ohranjanje krvi ob operaciji.¹²⁻¹⁸ Podobna priporočila so izdelali tudi v Evropski uniji (Optimal Blood Use, <http://www.optimalblooduse.eu>) (glej Tabelo 1).

3. Klinično vodenje transfuzije (angl. Patient Blood Management)

Organizirane transfuzijske službe v svetu izboljšujejo transfuzijsko prakso. V Veliki Britaniji je „Pobuda za boljšo transfuzijo“ (angl. Initiative for Better Blood Transfusion) podpirala celovit pristop za boljšo transfuzijsko prakso. Glavni dejavniki tega pristopa so dobro delujoči bolnišnični transfuzijski odbori, izobraževanje osebja, priprava priporočil o ustrezni uporabi krvi ter ustanavljanje multidisciplinarnih transfuzijskih ti-

Tabela 2: Trije stebri kliničnega vodenja transfuzije. Prirejeno po Hofmannu in sod.²¹

	Optimizacija hematopoeze	Minimizacija izgube krvi	Izkoriščanje in izboljšava tolerance za anemijo
Pred operacijo	<ul style="list-style-type: none"> Presejalno laboratorijsko testiranje za anemijo; identifikacija bolezni, ki povzročata anemijo; zdravljenje osnovne bolezni; poglobljena diagnostika anemije. zdravljenje pomanjkanja železa, anemije pri kronični bolezni, ureditev eritropoeze ob pomanjkanju železa; opozorilo! anemija je kontraindikacija za elektivni operativni poseg. 	<ul style="list-style-type: none"> Identifikacija in obvladovanje tveganja za krvavitev (družinska anamneza, trenutna zdravila ...); minimiziranje iatrogene izgube krvi; načrtovanje posegov in utrjevanje procedur; predoperativni odvzem avtologne krvi (v izbranih primerih ali na bolnikovo željo). 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena/optimizacija bolnikove fiziološke rezerve in ugotavljanje dejavnikov tveganja; primerjava ocenjene izgube krvi z izgubo, ki jo konkretni bolnik lahko prenese; izdelava bolniku prilagojenega programa za varčevanje s krvjo, ki zajema zmanjšanje izgub krvi, povečanje mase eritrocitov in zdravljenje anemije; restriktivne, z dokazi podprte transfuzijske strategije.
Med operacijo	<ul style="list-style-type: none"> Načrtovanje operacij v skladu (hkrati) s hematološko optimizacijo. 	<ul style="list-style-type: none"> Natančno uravnavana hemostaza in dobra kirurška tehnika; kirurške tehnike, ki omogočajo ohranjanje krvi; anesteziološke strategije za ohranjanje krvi; različne možnosti ponovne uporabe avtologne krvi; uporaba farmakoloških hemostatskih agensov. 	<ul style="list-style-type: none"> Optimizacija minutnega volumna srca; optimizacija mehanskega predihavanja in oksigenacije; restriktivne, z dokazi podprte transfuzijske strategije.
Po operaciji	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje anemije; spodbujanje eritropoeze; poznavanje stranskih učinkov zdravil. 	<ul style="list-style-type: none"> Stalni nadzor in obvladovanje krvavitve po posegu; izogibanje sekundarnim krvavitvam; hitro segrevanje – ohranjanje normotermije (razen, če je hipotermija indicirana); zbiranje avtologne krvi po operaciji; minimiziranje iatrogene izgube krvi; pravočasno urejanje (obvladovanje) hemostaze/antikoagulacije; preprečevanje krvavitve iz zgornjih prebavil; pravočasno preprečevanje/zdravljenje okužb; zavedanje stranskih učinkov zdravil. 	<ul style="list-style-type: none"> Optimiziranje/povečanje tolerance za anemijo; zdravljenje anemije; maksimiranje dostave kisika tkivom; minimiziranje porabe kisika; pravočasno preprečevanje/zdravljenje okužb; restriktivne, z dokazi podprte transfuzijske strategije.

mov, katerih naloga je uveljavljanje smernic in priporočil dobre transfuzijske prakse.¹⁹ Avstralsko ministrstvo za zdravstvo je izdelalo standarde za varno in učinkovito uporabo krvi in krvnih produktov v zdravstvenih ustanovah, ki določajo sistem upravljanja in celovite kakovosti za vsako zdravstveno storitev, povezano s predpisovanjem, dajanjem in upravljanjem s krvjo in krvnimi pripravki, dokumentiranjem informacij o bolnikih (indikacije, reakcije) ter komuniciranjem z bolniki in svojci.²⁰ Tovrstne pobude so v zadnjih letih prerasle v bolj integriran sistemski in multimodalen pristop, ki mu pravimo klinično vodenje transfuzije (*angl.* Patient Blood Management).

Klinično vodenje transfuzije je z dokazi podprt, multidisciplinarni pristop k izboljšanju obravnave bolnikov, ki bi lahko potrebovali transfuzijo krvi. V njenem središču je želja po izboljšanju rezultatov zdravljenja ter varnosti bolnikov, oblikujejo pa jo tudi ekonomski pritiski za znižanje porabe alogenskih krvnih komponent.

Klinično vodenje transfuzije lahko to doseže s poenotenjem transfuzijskih praks. zmanjšanjem razlik med transfuzijskimi praksami in s spodbujanjem načinov zdravljenja bolnikov brez uporabe transfuzije. Strategija za uvedbo kliničnega vodenja transfuzije tako zajema: razvoj priporočil (strategij, orodij za obravnavo anemije pred operacijo), razvoj avtotransfuzije med operacijo, uvedba stalne točke nadzora v operacijskih dvoranh (*angl.* point of care monitoring) in enotah intenzivne terapije, vzpostavitev nadzornih pregledov glede zagotavljanja utemeljene uporabe krvi in seznanjanje zdravnikov s transfuzijskimi vprašanji, vključno s pretirano uporabo krvi.

Osnovo kliničnega vodenja transfuzije predstavljajo 3 stebri oziroma klinični cilji:

- optimizacija hematopoeze,
- zmanjšanje izgube krvi,
- izkoriščanje in optimiziranje fiziološke tolerance (rezerve) za anemijo, ki se sledujejo pred, med in po operaciji (Tabela 2).

4. Pristopi za zmanjšanje porabe alogenske krvi

Poleg zoženja indikacij so v zadnjih letih razvili določene nove metode in zdravila, s katerimi lahko učinkovito zmanjšamo porabo alogenske krvi. Nove načine transfuzijskega zdravljenja, s katerimi lahko zmanjšamo porbo krvi, lahko razdelimo v naslednje skupine: 1. izboljšani transfuzijski postopki; 2. terapije za ciljno izboljšanje hemostaze; 3. uporaba umetnih krvnih nadomestkov.

4.1. Izboljšani transfuzijski postopki za zmanjšanje porabe krvi

Transfuziji alogenskih eritrocitov se lahko mnogokrat izognemo. Če alogensko transfuzijo pričakujemo, jo lahko zmanjšamo z ustrezno pripravo pred operacijo, urejanjem eritropoeze ter z avtologno transfuzijo. Če gre za nepričakovano transfuzijo ob poškodbi, jo lahko zmanjšamo z izboljšavo hemostaze med operacijo in z določenimi tehnikami za ohranjanje eritrocitov. Ti postopki so natančneje opisani v nadaljevanju.

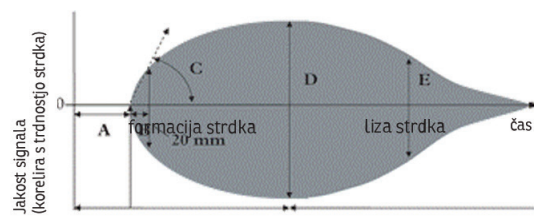
a) Ustrezna priprava pred operacijo in urejanje eritropoeze

Številni bolniki, ki čakajo na operacijo, imajo anemijo zaradi pomanjkanja železa (mikrocitna anemija) ali pa so na antikoagulantnem zdravljenju. Ker je anemija pri elektivnih operacijah (npr. pri ortopedskih bolnikih) povezana z večjo verjetnostjo transfuzije eritrocitov, večjo perioperacijsko obolevnostjo in smrtnostjo, je poprava anemije s pripravki železa pred operacijo pomemben način za zmanjšanje porabe krvi.²² Če anemijo odkrijemo dovolj zgodaj, jo lahko najenostavneje zdravimo s pripravki železa za peroralno uporabo. Če nimamo dovolj časa, ali če bolnik ne prenese peroralnega železa, je potrebno anemijo popraviti z intravenskim pripravki železa, ki jih lahko kombiniramo z eritropoetinom.^{12,23} Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki urejuje eritropoezo.²⁴ V izbrani populaciji bolnikov (anemija pri končni ledvični odpovedi, anemija zaradi kemoterapije, anemija pri zdravljenju okužbe s HIV z zidovudinom, zmanjševanje potreb po alogenski transfuziji pri načrtovanih nežilnih

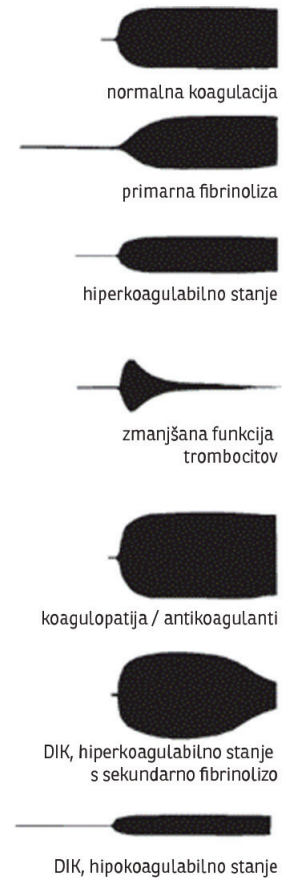
Slika 2: Naprava ROTEM (a), shematski trombelastogram (b) in izbrane nepravilnosti koagulacije (c). DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija.



(a)



(b)



(c)

kirurških posegih so s strani FDA odobrene indikacije za eritropoetin alfa op.p.) lahko z EPO zmanjšamo potrebo po transfuzijah eritrocitov, a uporaba je trenutno omejena, ker je več študij pokazalo slabše preživetje rakavih bolnikov, ki so prejeli EPO ter večjo pojavnost tromboemboličnih zapletov pri njej.²⁵

Bolnikom na antikoagulantnem zdravljenju pred operacijo ukinemo antagoniste vitamina K in namesto tega uvedemo nizko molekularni heparin (NMH). Tega lahko tik pred posegom ukinemo, s čimer dosežemo kratko obdobje (okno), v katerem je hemostaza normalna in dovoljuje izvedbo operacije, po njej pa se lahko ponovno uvede. Regionalno anestezijo lahko izvedemo, če smo tromboprolifaktično dajanje NMH ukinili vsaj 12 ur prej. Acetilsalicilno kislino je potrebno prenehati jemati sedem do deset dni pred operacijo. Določeni bolniki s kovinskimi in drugimi žilnimi opornicami ne smejo opustiti dvotirnega protitrombotičnega zdravljenja zaradi velikega tveganja za

ponovitev tromboze, zato je pri njihovi operaciji prisotna večja nevarnost krvavitve.²⁶

b) Avtologna transfuzija

Čeprav je bila avtologna transfuzija v zadnjih 20 letih precej popularna, v zadnjem času izginja iz transfuzijske prakse. Obstajata dva načina avtologne transfuzije: shranjevanje avtologne krvi pred operacijo in normovolemična hemodilucija. Obe obliki odsvetujejo zaradi pomanjkanja dokazov, da bi dejansko zmanjšala uporabo alogenske krvi.^{27,28} Poleg tega uporaba avtologne krvi ne zmanjša tveganja za transfuzijo napačne krvi, ki je enako kot pri alogenski transfuziji, je pa tudi precej dražja od alogenske transfuzije. Zato se danes avtologna transfuzija omejuje samo na določene redke diagnoze, kot so npr. bolniki z redkimi krvnimi skupinami in eritrocitnimi aloprotitelesi.^{29,30}

c) Izboljšave hemostaze med operacijo

V zadnjem času so se zelo izpopolnile tudi tehnike hemostaze med operacijo. Zelo pomembno je ohranjanje ustrezne telesne

temperature med operacijo. Sprememba telesne temperature (npr. padec za 1,5 C°) med operacijo poveča obseg krvavitev za okrog 50 %.^{31,32}

Ena novejših kirurških strategij je t.i. „goal-directed transfusion“, katere cilj je optimizirati koagulacijsko verigo, še preden pride do potrebe po transfuziji. V ta namen bolniku dodajamo esencialne faktorje strjevanja krvi (fibrinogen in protrombinski kompleks). Metoda je izvedljiva samo, če stalno nadzorujemo koagulacijske parametre s koagulacijskim monitorjem med operacijo.^{33,34} Eden bolj razširjenih načinov deluje po načelu rotacijske trombelastometrije (ROTEM). Naprava omogoča merjenje viskoelastičnih lastnosti strdka *in vitro* in nam poda informacijo o hitrosti sproženja koagulacije, kinetiki rasti strdka, njegovi čvrstosti in razgradnji (Slika 2).³⁵ Klinik lahko na osnovi te informacije ciljano razreši motnje hemostaze z usmerjenim in pravočasnim dajanjem trombocitov, fibrinogena, protrombinskega kompleksa ali plazme. Uvedba trombelastometrije je marsikje pomembno znižala porabo krvnih komponent.³³

Učinkovita tehnika je tudi hipotenzivna epiduralna anestezija (HEA), s katero je možno zmanjšati izgube krvi ob operaciji kar za 40 %. Pri tehniki HEA se značilno zniža krvni tlak (za okoli 50 mm Hg), kar upočasni krvavenje. Primerna je za večino operacij pod torakalnim vretencem T2, zahteva pa izkušenega anesteziologa.³⁶

č) Tehnike za ohranjanje eritrocitov

Zbiranje in reinfuzija krvi, drenirane iz operacijske rane

Pri tem enostavnem in cenovno ugodnem načinu bolniku transfundiramo njegovo lastno kri, ki jo zberemo z dreniranjem iz operativne rane. Ker gre za vračanje neoprane krvi, je možnost pojava zapletov večja kot pri običajni transfuziji, kajti v krvni obtok bolnika poleg eritrocitov vrnemo še celični debri, aktivirane levkocite in prosti hemoglobin, ki lahko sprožijo razne zaplete. V literaturi je opisan celo primer smrti, povzročene s sproščenimi citokini iz take krvi. Kljub temu je reinfuzija malih volumnov do 250 ml v prvih 6 urah po operaciji klinično sprejemljiva. Postopka ne priporočajo, če je drenirana kri kontaminirana s patogeni, malignimi celicami ali amnijsko tekočino.³⁷

Avtomatizirano ohranjanje eritrocitov med operacijo

Avtomatizirano ohranjanje eritrocitov z aparatom je danes standarden način zbiranja krvi med operacijo. Indikacije so prikazane v Tabeli 3. Obstajata dva načina avtomatiziranega ohranjanja: indirektni (diskontinuirani) sistem in direktni (kontinuirani) sistem. Oba sistema med operacijo zbrano kri najprej prefiltrirata, nato ločita eritrocite s centrifugiranjem in jih opereta ter resuspendirata v sterilni fiziološki raztopini. Da bi ohranili čimveč eritrocitov, je potrebno zmanjšati turbulence in aspirirati kri le takrat, ko se nabere v rani v dovolj velikem volumnu, kar omogoča indirektni (diskontinuirani) sistem. Ta je tudi bolj učinkovit pri odstranjevanju levkocitov. Po

Tabela 3: Indikacije za ohranjanje krvi med operacijo. Prirejeno po Esper.³⁶

Ortopedska kirurgija: <ul style="list-style-type: none"> • velike operacije na hrbtenici, • obojestranska kolenska endoproteza, • revizija po kolčni endoprotezi. 	Srčna kirurgija: <ul style="list-style-type: none"> • zamenjava zaklopk, • operacije z obvodi.
Urologija: <ul style="list-style-type: none"> • radikalna retropubična prostatektomija, • cistektomija, • nefrektomija. 	Nevrokirurgija: <ul style="list-style-type: none"> • gigantska bazilarna aneurizma.
Drugo: <ul style="list-style-type: none"> • Jehovove priče, • nepričakovana velika izguba krvi, • eritrocitna protitelesa. 	Žilna kirurgija: <ul style="list-style-type: none"> • aneurizma torakoabdominalne aorte, • aneurizma abdominalne aorte.
Presaditev jeter	

drugi strani direktni (kontinuirani) sistem zbira kri ves čas operacije in je neodvisen od krvnega volumna v operacijskem polju, uporablja manjšo centrifugalno silo za separacijo ter tako bolje izloča maščobe iz krvi.³⁹ Oba sistema pridelata kri, podobno koncentriranim eritrocitom.¹² Indirektni sistem pri ortopedskih bolnikih lahko zmanjša potrebo po alogenski krvi za 23–70 %. Potrebno se je zavedati, da postopek postane stroškovno učinkovit šele, če zberemo od 250 do 500 ml krvi.⁴⁰

Absolutna kontraindikacija uporabe teh sistemov je bakterijsko kontaminirana kri v operacijskem polju, relativna kontraindikacija pa ostaja uporaba pri operacijah tumorjev.⁴¹

4.2. Terapije za ciljano izboljšanje hemostaze

Z njimi zmanjšujemo krvavenje in s tem tudi potrebo po transfuzijah. Izboljšanje hemostaze lahko dosežemo z uporabo a) vitamina K, b) faktorja VIII in IX, c) dezmpresina, d) von Willebrandovega faktorja, e) protrombinskega kompleksa, f) koncentratov fibrinogena, g) antifibrinolitikov, h) hemostatskih lepil za lokalno uporabo ali z i) aplikacijo faktorja VIIa.

a) Vitamin K

V zahodnem svetu približno 15–20 od 1000 ljudi vsakodnevno prejema antagonist vitamina K za preventivo tromboembolij.⁴⁰

Glavne indikacije so mehanska srčna zaklopka, kronična atrijska fibrilacija ali veniski tromboembolizmi. V primeru podaljšane INR (> 5) ob sočasni manjši krvavitvi ali v sklopu priprave na operacijo lahko pri takih bolnikih kot antidot uporabimo vitamin K. V več študijah so pokazali, da peroralni odmerek 1–2 mg v 24 urah pomembno zniža oziroma normalizira INR (*angl.* international normalized ratio), kar je pomemben predpogoj za čim manjšo krvavitev med operacijo.^{41,42}

b) Faktor VIII in IX

Hemofilija A je na kromosom X vezana dedna motnja strjevanja krvi, pri kateri je prisotno pomanjkanje faktorja VIII. Nado-

meščanje faktorja VIII v obliki koncentrata je terapija izbora. Koncentrati so lahko pridobljeni iz plazme ali pa so rekombinantni. Virusno inaktivirani pripravki iz plazme se med seboj razlikujejo po postopku izolacije faktorja VIII in po prečiščenosti, tj. prisotnosti drugih beljakovin. Faktor VIII lahko nadomeščamo ob krvavitvi (t. i. »on demand« zdravljenje) ali profilaktično z namenom preprečevanja krvavitev, predvsem krvavitev v sklepe pri hudem pomanjkanju. Profilaktično dajanje so osnovali na opažanju, da so hemofiliki z ravni faktorja nad 1 IU/dl redko izkusili spontane krvavitve, imeli so tudi boljšo funkcijo sklepov.⁴³ Če bolnik nima inhibitorjev (protiteles proti faktorju strjevanja), potem velja, da enota faktorja VIII na kg telesne teže zviša njegovo aktivnost v plazmi za približno 2 IU/dl.⁴⁴

Koncentrat faktorja IX je terapija izbora pri hemofiliji B, ki je enako kot hemofilija A na X-kromosom vezana dedna motnja. Enota faktorja IX na kg telesne teže zviša aktivnost le-tega za približno 1 IU/dl.⁴⁴ Rekombinantni faktor IX je nekoliko manj učinkovit – enota faktorja na kg telesne teže zviša aktivnost za 0,8 IU/dl. Faktor IX je vsebovan tudi v pripravku protrombinskega kompleksa (glej spodaj), ki pa zaradi trombogenega potenciala predstavlja alternativo le v primeru pomanjkanja čistih koncentratov faktorja IX.⁴⁵

V smislu kliničnega vodenja transfuzije so pomembna merila, po katerih presojamo ustreznost hemostaze med kirurškimi posegi pri hemofiliku (Tabela 4).

c) Dezmpresin

Dezmpresin (DDAVP) je sintetični analog vazopresina. Spodbuja sproščanje von Willebrandovega faktorja iz endoteljskih celic in s tem zviša njegovo raven skupaj s faktorjem VIII. Posledično prispeva k primarni hemostazi.⁴⁷ Je terapija izbora pri blagih in zmernih oblikah hemofilije A ter pri odzivnih oblikah von Willebrandove bolezni.^{48,49} Odmerek dezmpresina 0,3 µg / kg telesne teže i.v. ali s.c. zviša raven faktorja VIII 3–6 krat.⁵⁰

DDAVP je lahko uporaben tudi pri drugih motnjah hemostaze, npr. pri nekaterih prirojenih motnjah trombocitne funkcije.

Pri hemofiliji B ni uporaben, ker ne vpliva na raven faktorja IX.

Njegova vloga pri zmanjševanju krvavitv/števíla transfuzij v kirurgiji je vprašljiva.⁵¹

d) Von Willebrandov faktor (vWF)

Njegova primarna funkcija je vezava na druge proteine, posebej na faktor VIII, ki mu s tem podaljša razpolovno dobo. Sodeluje tudi pri adheziji trombocitov na mesto žilne poškodbe, pri čemer igra vlogo premostitvene molekule.⁵²

Pri von Willebrandovi bolezni gre za pomanjkanje ali kvalitativno spremenjen faktor. Nadomeščamo ga pri von Willebrandovi bolezni tip 3 in tip 2B, pri oblikah, ki so neodzivne na zdravljenje z dezmopresinom (glej zgoraj), pri kontraindikaciji za dezmopresin (npr. huda srčno-žilna bolezen) ter pri bolnikih z dezmopresin odzivno obliko, ki bodo prestali večji kirurški poseg, poseg z visokim tveganjem za krvavitev ali poseg, pri katerem je ogrožujoča že majhna krvavitev (npr. posegi v nevrokirurgiji).⁵³ Gre za virusno inaktivirane plazemske koncentrate faktorja VIII in vWF, katerih učinkovitost pri preprečevanju spontanih krvavitv in krvavitv med kirurškimi posegi je bila do-

kazana s številnimi retrospektivnimi in prospektivnimi študijami.^{54,55}

e) Koncentrat protrombinskega kompleksa

Koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC) vsebuje faktorje strjevanja II (protrombin), VII, IX, X ter proteina C in S, vse v neaktivirani obliki. Uporabljamo ga ob večjih krvavitvah pri bolnikih, ki prejema-jo oralne antagoniste vitamina K.⁵⁶ Druge indikacije so prirojeno pomanjkanje kakega od naštetih faktorjev strjevanja in njihovo pomanjkanje pri jetrni bolezni. Pri hemofiliji s prisotnimi inhibitorji običajni PCC pogosto ne uspe preprečiti krvavitve, zato lahko uporabimo aktivirano obliko PCC (aPCC), npr. zdravilo FEIBA (*angl.* factor eight inhibitor bypassing activity).

f) Koncentrat fibrinogena

Koncentrat fibrinogena pridobijo s frakcionazo plazme krvodajalcev in se uporablja pri kongenitalni afibrinogenemiji ter pridobljeni hipofibrinogenemiji.⁵⁷ Slednja najpogosteje nastopi v primeru masivne transfuzije zaradi izgube fibrinogena in dilucijske koagulopatije, kajti fibrinogen je faktor strjevanja, katerega koncentracija v krvi prva upade. Ob uporabi koagulacijskega monitorja je postalo nadomeščanje fibrinogena v

Tabela 4: Merila za urejenost hemostaze pri hemofiliku v obdobju ob operaciji in potrebe po nadomeščanju faktorjev/transfuzijah (prirejeno po Definitions in hemophilia). 46

Hemostaza	Merila
Odlična	Izguba krvi med in po operaciji je primerljiva (odstopanje znotraj 10 %) z izgubo pri nehemofiliku. <ul style="list-style-type: none"> ni potrebe po dodatnem FVIII/FIX/FEIBA IN število transfundiranih krvnih komponent je podobno kot pri ne-hemofiliku.
Dobra	Izguba krvi med in po operaciji je nekoliko večja (+ 10–25 %) kot je pričakovana pri nehemofiliku, vendar jo kirurg/anesteziolog ocenita kot klinično nepomembno. <ul style="list-style-type: none"> ni potrebe po dodatnem FVIII/FIX/FEIBA IN število transfundiranih krvnih komponent je podobno kot pri ne-hemofiliku.
Zadovoljiva	Izguba krvi med in po operaciji je večja (+ 25–50 %), kot je pričakovana pri nehemofiliku, potrebno je dodatno zdravljenje. <ul style="list-style-type: none"> dodatni odmerki FVIII/FIX/FEIBA ALI število transfundiranih krvnih komponent je povečano (do 2-krat od pričakovanega).
Slaba	Pomembno večja izguba krvi (> 50 %) med in po operaciji kot pri nehemofiliku, ki zahteva intervencijo in je ni mogoče razložiti drugače kot s hemofilijo. <ul style="list-style-type: none"> nepričakovana hipotenzija ali premestitev v enoto intenzivne terapije zaradi krvavitve ALI število transfundiranih krvnih komponent je močno povečano (več kot 2-krat od pričakovanega).

teh situacijah bolj nadzorovano; uporablja mo ga samo v utemeljenih primerih.

g) Antifibrinolitiki (inhibitorji fibrinolize)

Aktivacija fibrinolize se med vsako operacijo pojavi kot običajna reakcija na aktivacijo koagulacijske verige. Antifibrinolitična zdravila, kot so traneksamična kislina, aminokaproična kislina in aprotinin preprečujejo razgradnjo fibrina, s tem preprečijo razpad strdka in okrepijo strjevanje krvi, s čimer zmanjšajo potrebe po transfuziji.

Traneksamična kislina (Cyclokapron) in aminokaproična kislina (Amicar) sta kompetitivna inhibitorja plazmina in plazminogena ter preprečujeta vezavo plazmina na fibrin. Razlika med njima je v tem, da je aminokaproična kislina manj potentna od traneksamične in ima krajšo razpolovno dobo.⁵⁸ Uporaba traneksamične kisline zmanjša krvavitev v mnogih postoperativnih stanjih in s tem tudi bistveno zmanjša potrebe po transfuziji.⁵⁹ Podobno kot omenjena inhibitorja fibrinolize deluje tudi aprotinin (Trasylol), ki je širokospektralni inhibitor serinske proteaze in ga pridobijo iz govejih pljuč.

Ob profilaktični perioperativni uporabi antifibrinolitikov pri kirurških posegih se zmanjšajo potrebe po transfuziji kar do 30 %. Učinkovitost traneksamične kisline pri poškodbah je potrdila raziskava CRASH-2 na 20.211 odraslih travmatoloških bolnikih, pri katerih je bistveno zmanjšala krvavitev in s tem potrebe po transfuziji.⁶⁰ Poleg tega je analiza antifibrinolitikov pri 8.000 bolnikih v Cochranovih študijah (www.cochrane.org) pokazala, da niso povečali tveganja za nastanek tromboz. Ker je pri uporabi aprotinina večja verjetnost akutnega miokardnega infarkta, možganske kapi ali ledvične odpovedi, danes aprotinina v kardiokirurgiji ne uporabljajo več.⁶¹

h) Hemostatska lepila za lokalno uporabo

Določene krvavitve lahko predvsem pri kirurških bolnikih zaustavimo s hemostatskimi lepili za lokalno uporabo. Obstajata dve vrsti hemostatskih lepil–trombocitni gel in fibrinsko lepilo.

Trombocitni gel dobimo iz trombocitne plazme (*angl.* PRP–platelet rich plasma) in ga uporabljamo za neposredni nanos na že-

leno mesto. Gel ojača hemostazo, poleg tega pa zaradi številnih aktivnih rastnih faktorjev, ki jih vsebuje, pospeši celjenje ran in ima tudi baktericidni učinek.⁶²

Fibrinsko lepilo uporabljamo kot dodatek standardnim načinom zagotavljanja hemostaze. Mehanizem njihovega delovanja temelji na lokalnem delovanju koncentriranih plazemskih beljakovin, kar pospeši pretvorbo fibrinogena v fibrin. Apliciramo ga kot pršilo, preko brizge ali preko katetrov pri endoskopskih operacijah.⁶³ Najnovejše generacije fibrinskih lepil so sintetične dvokomponentne spojine polietilenglikola (npr. Focalseal™). Njihova prednost pred naravnimi biološkimi snovmi je v tem, da ne predstavljajo tveganja za prenos nalezljivih bolezni. Fibrinska lepila so preverjeno učinkovita pri zmanjševanju pooperativne krvavitve po ortopedskih operacijah in kaže, da je njihova edina slaba stran visoka cena.⁶⁴

i) Rekombinantni faktor VIIa

Faktor VIIa spodbuja nastanek strdka na mestu poškodbe, kjer reagira s tkivnim faktorjem, sproščenim iz poškodovanega mesta. To pomeni, da je neaktiven izven mesta poškodbe in ne povzroča sistemskih tromboz. To krvno beljakovino izdelujejo na rekombinanten način (rFVIIa). Ker deluje rFVIIa na bolnikov lastni sistem strjevanja krvi, je za njegovo delovanje potrebno zagotoviti tudi ustrezno število trombocitov in koncentracijo fibrinogena.⁶⁵ Obstaja več študij o učinkovitosti faktorja VIIa, vendar so nekatere kontradiktorne in ker ni konsenza o doziranju, je zaenkrat njegova korist vprašljiva.⁶⁶

4.3 Uporaba umetnih krvnih nadomestkov

Umetni nadomestki krvi so namenjeni predvsem prenosu kisika. Trenutno obstajata dve skupini krvnih nadomestkov. V prvi so raztopine, ki vsebujejo naravni respiracijski pigment hemoglobin, v drugi pa emulzije perfluoriranih ogljikovodikov. Čeprav jih še posebno v vojaške namene intenzivno razvijajo že od leta 1970, še vedno ni na voljo dobrega univerzalnega nadomestka.

a) Nadomestki, zasnovani na hemoglobinu

Poglavitni težavi pri razvoju nadomestkov, ki temeljijo na hemoglobinu, sta vir hemoglobina (lahko je človeški ali živalski) in njegova stabilnost. Prvi takšen pripravek je bil Hemopure®, ki je kombinacija 13-odstotnega glutaraldehida in govejega hemoglobina, a so ga zaenkrat registrirali le v Južnoafriški republiki kot alternativo krvi za transfuzijo pri operacijah odraslih, ker imajo zaradi visoke prevalence okužb s HIV težave z zagotavljanjem varne krvi za transfuzijo. V ZDA je ta pripravek registriran samo za veterinarske operacije. Od ostalih modificiranih in stabiliziranih molekul hemoglobina so uporabni še naslednji pripravki:

- Navzkrižno stabilizirane tetramere hemoglobina: Somatogen, ki je bil zaradi izzivanja hipertenzivnih reakcij opuščen, ter HemAssist, ki je v fazi III kliničnih študij.
- Polimerizirani pripravki hemoglobina: Hemopure, PolyHeme in Hemolink, ki je že dosegel fazo III kliničnih študij, vendar so zaradi težav z njegovo varnostjo prekinili proizvodnjo, ter na osnovi govejega hemoglobina zasnovan preparat OxyVita.^{59,60}
- Konjugirani hemoglobini: PEG-Hemoglobin, ki se uporablja kot adjuvans za radioterapijo čvrstih tumorjev, preparat PHP, ki je v fazi III kliničnih študij in se ga posebej priporoča pri septičnem in hemoragičnem šoku ter preparat Hemo-span, ki je tudi v fazi II kliničnih študij in se je izkazal z visoko afiniteto do O₂ in z minimalnim vazokonstriktivnim učinkom.
- Inkapsulirani hemoglobini: Pripravek TRM-645, ki je bil preizkušen na živalih in se zdaj nahaja v fazi kliničnih študij.⁶¹

V študijah uporabe raztopin hemoglobina za transfuzijo so ugotovili, da je pri njihovi uporabi pogosto prihajalo do nefrotoksičnosti in neželenih srčno-žilnih učinkov.⁶² V zadnjem času se posvečajo pripravi humanega rekombinantnega hemoglobina, vendar se pri tem pojavlja veliko tehnoloških težav.

b) Nadomestki na osnovi

perfluoriranih ogljikovih emulzij

Perfluorirani ogljikovodiki so organske molekule, v katerih je vodikov atom zamenjan s fluorom. Takšne emulzije so bistre tekočine brez vonja. Zaradi močnih vezi med ogljikom in fluorom so kemijsko izredno stabilne in kemično inertne. Imajo primerne lastnosti na mikrovaskularni ravni. Poleg velike moči raztapljanja kisika dospejo v najdrobnejše kapilare, kamor celo eritrociti ne morejo. Njihova pomanjkljivost je, da za vezavo kisika zahtevajo njegov visok parcialni tlak, v višjih odmerkih pa povzročajo trombocitopenijo ali izzivajo gripi podobne simptome in febrilne reakcije. V praksi so se pojavili naslednji proizvodi: Fluosol-DA, Oxygent, Oxycyte in Perftoran.

V kliničnih študijah se niso obnesli predvsem zaradi stranskih učinkov, zato te proizvode še naprej raziskujejo.⁶³⁻⁶⁷

5. Primeri dobre prakse kliničnega vodenja transfuzije

Uvajanje kliničnega vodenja transfuzije ima ugodne vplive. V bolnišnici Memorial v Dallasu so v obdobju štirih let po uresničitvi triaže in izobraževanja končnih uporabnikov, ki je zajemalo z dokazi podprto hemostazo in transfuzijsko prakso, prihranili več kot 3.000.000 dolarjev. V tem času se je zmanjšala poraba plazme za 60 % in trombocitov za 25 %.⁶⁸

Zdravljenje anemije pred operacijo z vbrizgavanjem železa i.v. in nizkim odmerkom rhEPO pri ortopedskih bolnikih v bolnišnici Bundang v Seoulu je pomembno zmanjšalo število transfuzij eritrocitov. Pogostost transfuzije v študijski skupini je bila 20,4 %, v kontrolni pa 53,7 % (p = 0,011).⁶⁹

V bolnišnici v Providencu (ZDA) so uveljavili strožja priporočila za transfuzijo plazme pri pridobljenih motnjah strjevanja krvi (odsvetovana transfuzija SZP pri PČ INR < 2,0 in odsotni krvavitvi), ki so vključevale tudi dajanje vitamina K, če so bolniki prej jemali warfarin. V 12-letnem obdobju se je število transfuzij sveže zmrznjene plazme zmanjšalo za 80 %. V tem času niso zabeležili nobene krvavitve, ki bi bila lahko posledica opustitve transfuzije sveže zmrznjene

plazme, ob tem se je znižala bolnišnična smrtnost.⁷⁰

V Indianapolisu je bolnišnični transfuzijski odbor oblikoval z dokazi podprte transfuzijske smernice, da bi zmanjšali variabilnost transfuzijskih praks pri uporabi krvi ter spodbujali dobro prakso v transfuzijski medicini. V prvem letu po uvedbi smernic je poraba eritrocitov padla za 15 % in za nadaljnjih 12 % v drugem letu. Zmanjšanje porabe trombocitov se je pokazalo šele v drugem in tretjem letu po dodatnem izobraževanju in je znašalo 17 %.⁷¹

V bolnišnici King's College v Londonu so izvedli študijo ohranjanja krvi med operacijo na 660 bolnikih, ki so jim presadili jetra. Večja pogostost transfuzij je bila statistično pomembno povezana z nizko ravniyo hemoglobina pred operacijo in uporabo vensko-venskih obvodov. Uporaba ohranjanja krvi med operacijo je pripomogla k prihranku 340 ± 34 dolarjev na bolnika pri vseh diagnostičnih skupinah ter 1.235 ± 317 dolarjev na bolnika pri ponovnih presaditvah.⁷²

Program zbiranja krvi med operacijo ni majhna investicija, vendar je lahko stroškovno učinkovit v velikih terciarnih bolnišnicah. V študiji, ki so jo izvedli v Clevelandu so zbrali podatke za 2.328 kirurških bolnikov. Stroški nabave opreme so znašali

103.551 dolarjev, medtem ko so fiksni letni stroški operacij znašali 250.943 dolarjev. Cena enote alogenske krvi je bila 200 dolarjev v primerjavi z 89,46 dolarjev za enoto krvi, zbrano med operacijo. Amortizacijska doba je znašala samo 1,9 meseca.⁷³

6. Zaključki

Sodobni pristopi v transfuzijski praksi so usmerjeni k racionalizaciji in restriktivni uporabi krvi in krvnih pripravkov, uvajanju enotnih kliničnih priporočil in smernic za njihovo uporabo, uvajanju zdravil za inhibicijo fibrinolize ter razvoju nadomestkov in alternativnih virov krvi.

Krovna strategija, ki sistematizira sodobne transfuzijske pristope, je klinično vodene transfuzije (*angl.* Patient Blood Management) z mnogimi različnimi prijemališči. Gre za multidisciplinarno večnivojsko z dokazi podprto strategijo, ki ima za cilj izboljšati varnost bolnikov in zmanjšati porabo alogenskih krvnih komponent.

Transfuzijsko zdravljenje tako postaja zaradi uvajanja celovitih in standardiziranih nacionalnih in mednarodnih pristopov vse bolj ciljano in nadzirano, po drugi strani pa obstajajo številni načini in tehnike, ki nam omogočajo, da se v določeni meri že lahko izognemo »klasični« alogenski transfuziji.

Literatura

1. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Soreide E, Sorlie D, Haheim LL. Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 920–931
2. Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe in 2003. Dosegljivo 25. 5.2013 s spletne strani: <http://www.coe.int/web/portal/home>.
3. Wallace EL, Churchill WH, Surgenor DM, Cho GS, McGurk S. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, 1994. *Transfusion* 1998; 38: 625–36.
4. Zdravstveni statistični letopisi 2002–2012, transfuzijska dejavnost. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2002-2012.
5. Poročilo o transfuzijski dejavnosti za leto 2013. Ljubljana: Zavod RS za transfuzijsko medicino; 2013.
6. Poročilo o transfuzijski dejavnosti za leto 2014. Zavod RS za transfuzijsko medicino, 2014.
7. Stanworth SJ, Cockburn HC, Boralessa H, Contreas M. Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and southeast England. *Vox Sang* 2002; 83: 352–7.
8. Cahill MR, Joyce S, O'Brien N, Casey M. Haemovigilance is associated with decreased use and improved appropriateness of blood transfusion. *Vox Sang* 2003; 85: 121–2.
9. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 415–426.
10. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2667–2674.
11. Earley AS, Gracias VH, Haut E, Sicoutris CP, Wiebe DJ, Reilly PM et al. Anemia management program reduces transfusion volumes, incidence of ventilator-associated pneumonia, and cost in trauma patients. *J Trauma* 2006; 61: 1–5.
12. Kleinert K, Theusinger OM, Nuernberg J, Werner CM. Alternative Procedures for Reducing Allogeneic Blood Transfusion in Elective Orthopedic Surgery. *HSS J*. 2010; 6: 190–198.

13. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art.No. CD001888.
14. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomised, controlled trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine* 2004; 340: 409–17.
15. Henry DA, Moxley AJ, Carless PA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art.No. CD001886.
16. Murphy MF, Howell C. Survey of the implementation of recommendations in the Health Service Circular 2002/009 'Better Blood Transfusion'. *Transfusion Medicine* 2005; 15: 453–60.
17. Stansworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007; 18(2): CD005011.
18. Zver S, Domanović D, Stecher A. Priporočila za uporabo in zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 7–15
19. Manual of Optimal Blood Use. Support for safe, clinically effective and efficient use of blood in Europe. Optimal Blood Use Project 2010. Published by Scottish National Blood Transfusion Service.
20. National Safety and Quality Health Service Standards, Standard 7: Blood and blood products. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, September 2012, ISBN: 978-1-921983-04-7
21. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R et al.: Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth.* 2012 Jul; 109(1): 55–68.
22. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J of Anaesth* 2011; 106: 13–22.
23. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Munoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; 46: 1112–1119.
24. Erslev AJ. Review Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339–44.
25. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42
26. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316–328.
27. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; 86: 9–15.
28. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Gualtar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004; 44: 632–644.
29. Larkin M. Value of preoperative autologous blood donation questioned. *Lancet.* 2002; 360: 696.
30. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003602.
31. Winkler M, Akc O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000; 91: 978–984.
32. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008; 106: 1366–1375
33. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005, 16: 301–310.
34. Niemi TT, Pitkanen M, Syrjala M, Rosenberg PH. Comparison of hypotensive epidural anaesthesia and spinal anaesthesia on blood loss and coagulation during and after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 457–464.
35. Andersson I, Tylman M, Bengtsson JP, Bengtsson A. Complement split products and pro-inflammatory cytokines in salvaged blood after hip and knee arthroplasty. *Can J Anaesth* 2001; 48: 251–255.
36. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus* 2011; 9: 139–147.
37. Dai B, Wang L, Djaiani G, Mazer CD. Continuous and discontinuous cell-washing autotransfusion systems. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 210–217.
38. Heddle NM, Brox WT, Klama LN, Dickson LL, Levine MN. A randomized trial on the efficacy of an autologous blood drainage and transfusion device in patients undergoing elective knee arthroplasty. *Transfusion* 1992; 32: 742–746.
39. Beck-Schimmer B, Romero B, Booy C, Joch H, Hallers U, Pasch T et al. Release of inflammatory mediators in irradiated cell salvage blood and their biological consequences in human beings following transfusion. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 46–52.
40. Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A, Stukel TA. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. *JAMA*; 296: 1969–1972.
41. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'Malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391–397.
42. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008; 133: 299–339.
43. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE et al. Changes in treatment strategies for severe hae-

- mophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446–52.
44. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 815–32
 45. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 747–61.
 46. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012.
 47. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Eng J Med*; 356: 2301–11.
 48. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus*; 7: 117–26.
 49. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 683–94.
 50. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 1): 15–20.
 51. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai, G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008; 109: 1063–1076.
 52. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*; 67: 395–424.
 53. Castaman G. Treatment of von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. *Blood Transfus*. 2011; 9(Suppl 2): s9–s13.
 54. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1420–30.
 55. Federici AB, Castaman G, Franchini M, Morfini M, Zanon E, Coppola A et al. Clinical use of Haemate® P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* 2007; 92: 944–951.
 56. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e152S–84S.
 57. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *S Transfus Med* 2008; 18: 151–7.
 58. Barer D, Ogilvie A, Henry D, Dronfield M, Coggon D, French S et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* 1983; 308: 1571–5.
 59. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1005–32.
 60. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9734): 23–32.
 61. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM et al. A comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery, *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2319–31
 62. Rožman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16: 156–65.
 63. Mankad PS, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surg* 2001; 182(2 Suppl): 21S–28S.
 64. Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG et al. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 1503–1505.
 65. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57: 709–718
 66. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth K-H et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 201–5
 67. Winslow RM. Current status of oxygen carriers ("blood substitutes"): 2006. *Vox Sang* 2006; 91: 102–10.
 68. Harrington JP, Wollocko H. Pre-clinical studies using OxyVita hemoglobin, a zero-linked polymeric hemoglobin: a review. *J Artif Organs* 2010; 13: 183–8.
 69. Kaneda S, Ishizuka T, Goto H, Kimura T, Inaba K, Kasukawa H. Liposome-Encapsulated Hemoglobin, TRM-645: Current Status of the Development and Important Issues for Clinical Application. *Artif Organs* 2003; 33: 146–52.
 70. Dong F, Hall CH, Golech SA, Philbin NB, Rice JP, Gurney J et al. Immune effects of resuscitation with HBOC-201, a hemoglobin-based oxygen carrier, in swine with moderately severe hemorrhagic shock from controlled hemorrhage. *Shock* 2006; 25: 50–5
 71. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, Van Huynegem L, Welte M et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology* 2002; 97: 1338–49.
 72. Price CD, El-Badri NS, Haas DKA, Chaparro RE, Mangar D, Camporesi EM. The evaluation of the efficacy of Oxygent® as an oxygen-carrying substitute on cerebral blood flow. *The open Hematology Journal* 2008; 2: 62–66
 73. Maevisky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, Axenova O, Karmen N, Zhiburt E et al. Clinical results of Perftoran application: present and future. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2005; 33: 37–46.
 74. Verdin-Vasquez RC, Zepeda-Perez C, Ferra-Ferrer R, Chavez-Negrete A, Contreras F, Barroso-

- Aranda J. Use of perftoran emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in cardiac surgery: clinical trial. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2006; 34: 433–54.
75. Sarode R, Refaai MA, Matevosyan K, Burner JD, Hampton S, Rutherford C. Prospective monitoring of plasma and platelet transfusions in a large teaching hospital results in significant cost reduction. *Transfusion* 2010; 50: 487–92.
76. Na HS, Shin SY, Hwang JY, Jeon YT, Kim CS, Do SH. Effects of intravenous iron combined with low-dose recombinant human erythropoietin on transfusion requirements in iron-deficient patients undergoing bilateral total knee replacement arthroplasty. *Transfusion* 2011; 51: 118–24.
77. Tavares M, DiQuattro P, Nolette N, Conti G, Sweeney J. Reduction in plasma transfusion after enforcement of transfusion guidelines. *Transfusion* 2011; 51: 754–61.
78. Hannon T. Transfusion guidelines: Development and impact on blood management. In: Saxena S, Shulman IA, eds. *The transfusion committee: Putting patient safety first*. Bethesda, MD: AABB Press, 2006: 115–29.
79. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 536–40.
80. Waters JR, Meier HH, Waters JH. An economic analysis of costs associated with development of a cell salvage program. *Anesth Analg* 2007; 104: 869–75.