

Alternativer til blodtransfusion

Rapport fra det internationale ISPOT-projekt
om teknologier til begrænsning af almindelig
blodtransfusion ved planlagte operationer

Helga Sigmund for ISPOT-gruppen



Alternativer til blodtransfusion

Rapport fra det internationale ISPOT-projekt
om teknologier til begrænsning af almindelig
blodtransfusion ved planlagte operationer

Helga Sigmund for ISPOT-gruppen

ALTERNATIVER TIL BLODTRANSFUSION

Rapport fra det internationale ISPOt-projekt om teknologier til begrænsning af almindelig blodtransfusion ved planlagte operationer

Helga Sigmund for ISPOt-gruppen

©Helga Sigmund, 2001

Udgivet af Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen

Amaliegade 13

Postboks 2020

1012 København K

E-mail: mtv@sst.dk

Hjemmeside: www.mtv-instituttet.dk

ISBN: 87-90951-10-7

Denne rapport citeres således:

Sigmund H.

Alternativer til blodtransfusion. Rapport fra det internationale ISPOt-projekt om teknologier til begrænsning af almindelig blodtransfusion ved planlagte operationer.

Medicinsk Teknologivurdering 2001; 3(2)

Layout & sats: *Peter Dyrvig Grafisk Design*

Tryk: *P.J. Schmidt A/S, Vojens*

Tilrettelæggelse: *Komiteen for Sundhedsoplysning*

Forsideillustration:

Efter ISPOt's logo.

Serietitel:

Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion:

Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørdér, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær:

Peter Bo Poulsen

Serieredaktionskomité:

Det Videnskabelige Råd, Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering:

Mogens Hørdér (formand), Finn Borum, Thomas Gjørup, Torben Jørgensen,

Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen, Frede Olesen, Jes Søgaard, Helle Timm



Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Forord

De seneste års udvikling inden for transfusionsområdet har henledt opmærksomheden på en række teknologier, der har til formål at begrænse anvendelsen af traditionel blodtransfusion ved planlagte operationer. Behovet for øget kendskab til disse teknologiers virkning, udbredelse og anvendelse har været udgangspunktet for igangsætningen af projektet ISPOT (International Study of Peri-Operative Transfusion), hvis resultater formidles i denne rapport.

ISPOT er et internationalt projekt med MTV-tilgang, der omhandler udvalgte alternativer til almindelig blodtransfusion. I alt 10 nationer indgik i projektet, der gennemførtes under canadisk ledelse i perioden 1995-2000. Foruden Danmark og Canada deltog Australien, Frankrig, Holland, Israel, Japan Skotland, Spanien og USA. Projektets danske bidrag omfattede et nationalt delprojekt samt deltagelse i den internationale gruppes arbejde. Den empiriske del af projektarbejdet udførtes i 1996/97 ved DSI Institut for Sundhedsvæsen. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering (MTV-instituttet) stod for den afsluttende syntese-, skrive- og formidlingsfase i perioden 1998-2000. Der blev ydet økonomisk støtte af Apotekerfonden af 1991 samt af begge institutter.

Rapporten bygger dels på dansk empiri, dels på studier udført af den internationale ISPOT-gruppe under ledelse af dr. Andreas Lupaşcu, MD, MSc, Ottawa University Hospital. Cand.techn.soc. Helga Sigmund, MTV-instituttet (og tidligere ansat i DSI) har i hele perioden været den danske projektleder. ISPOT-gruppens sammensætning er beskrevet sidst i rapporten. Indsamlingen og bearbejdning af dansk empiri på DSI er blevet gennemført i samarbejde med speciallæge Søren Lippert, cand.polit. Bent Danneskiold-Samsøe, informatiker Niels Koldsø og medicoingeniør, HD Torben Jørgensen.

Rapporten henvender sig primært til klinikere og lægefaglige beslutningstagere inden for det transfusionsmedicinske område, sekundært til sundhedsvæsenet i øvrigt. I rapporten gives der et overblik over eksisterende viden, brug og holdninger vedrørende en række

teknologier til begrænsning af traditionel blodtransfusion med henblik på at kunne bidrage til den videre udvikling og planlægning på området.

ISPOt-projektet har under sit flerårige forløb og især i forbindelse med et afsluttende dansk ekspertmøde modtaget værdifuld faglig input, støtte og feedback fra læger og andre med særlig interesse for emnet. Tak til alle medvirkende.

Februar 2001

*Finn Børlum Kristensen, institutchef
Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering*

*Jes Søgaard, direktør
DSI Institut for Sundhedsvæsen*

Indhold

MTV-instituttets sammenfatning og konklusioner	i
Summary and conclusions by the Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA)	xxiii
1 Introduktion	7
1.1 Om rapporten – en læsevejledning	7
1.2 ISPOTs tilblivelse, formål og afgrænsning	9
1.3 Teknologier til begrænsning af allogen blodtransfusion	11
1.4 Blodforbrug og risici ved allogen blodtransfusion	12
1.5 Det danske transfusionsvæsen – organisatoriske forhold	15
1.6 Regulering af transfusionsområdet	17
2 Fremgangsmåde ved ISPOT	21
2.1 Meta-analyser og review	22
2.2 Tilrettelæggelse af undersøgelse af anvendelsesmønstre	22
2.3 Interview og edb-støttet gruppeproces	26
3 International meta-analyses on efficacy and safety	27
3.1 Search strategy and data collection	27
3.2 Results	29
3.3 Discussion	39
3.4 Results from an additional analysis of adverse effects	42
3.5 Summary	46
4 International review of economic analyses	49
4.1 Search strategy and data collection	49
4.2 Results	51
4.3 Discussion	54
4.4 Summary	56
5 Anvendelsesmønstre	59
5.1 Hvilke lande bruger hvilke teknologier?	59
5.2 Den danske undersøgelse - medvirkende afdelinger	63
5.3 Brug eller ikke-brug i Danmark	64
5.4 Kvantificering og specificering af brugen	67
5.5 Retningslinier, beslutningstagning og generelt syn på brugen	72
5.6 Sammenfatning	74

6	Holdninger	75
6.1	Hvad mener ikke-brugerne?	75
6.2	Videnskabelige selskabers synspunkter	79
6.3	Sammenfatning	82
7	De samlede ISPOT-resultater i et dansk perspektiv	83
8	Bilag	89
8.1	ISPOT-gruppen	89
8.2	Deltagerpanelet ved ISPOTs danske ekspertmøde	90
9	Referencer	93

MTV-instituttets sammenfatning og konklusioner

Forbrug af donorblod og sikkerhed ved dets anvendelse har igennem en del år været et aktuelt emne i mange lande og har været med til at henlede opmærksomheden på en række teknologier, som synes at kunne begrænse traditionel (allogen) blodtransfusion og dermed være med til at nedsætte forbruget af donorblod. Med henblik på at få afklaret disse teknologiers anvendelighed, tog en tværfaglig canadisk gruppe ved Universitetshospitalet i Ottawa i 1995 initiativ til projektet ISPOt og opfordrede andre lande til at tilslutte sig. ISPOt kom til at omfatte ti lande: Australien, Canada, Danmark, Frankrig, Holland, Israel, Japan, Skotland, Spanien og USA.

Teknologierne

ISPOt omhandler udvalgte teknologier til *begrænsning af traditionel blodtransfusion ved planlagte operationer*. Teknologierne betegnes også som “blodbesparende” teknologier eller alternativer til almindelig blodtransfusion. I projektet indgik syv teknologier. Det drejede sig om fire farmaka og tre teknikker/procedurer:

- ❖ *Aprotinin, desmopressin og tranexamsyre (fremover aprotinin, desmopressin, TXA)* er tre lægemidler, der alle tilhører gruppen antifibrinolytika. Præparaterne mindsker blødning.
- ❖ *Epoetin (fremover EPO)* er ligeledes et lægemiddel. EPO fremmer dannelsen af røde blodlegmer.
- ❖ *Akut Normovolæmisk Hæmodilution (fremover ANH)* defineres som udskiftning af blod med et tilsvarende volumen erstatningsvæske. Før operationen tappes en vis mængde af patientens blod, som erstattes med fx saltvand, og gives tilbage til patienten efter overstået operation. Opstår der blødning under operationen, er det “fortyndet” blod, som patienten mister.
- ❖ *Autotransfusion/cell salvage (fremover autotransfusion/CS)* foretages på to måder – enten per- eller postoperativt. Der opsamles “spildt” patientblod under eller efter operationen ved

anvendelse af særligt udstyr og gives tilbage til patienten enten i uændret (“uvasket”) form eller i bearbejdet (“vasket”) form.

- ❖ *Præoperativ autolog donation (fremover PAD)* betyder, at der tappes et vist antal portioner af patientens blod i ugerne før operationen med henblik på, at patienten kan få transfusion af sit eget blod i forbindelse med indgrebet.

Baggrund og den centrale problemstilling

Det var ISPOT-projektets overordnede sigte igennem en alsidig vurdering af udvalgte teknologier til begrænsning af traditionel blodtransfusion at kunne give et bidrag til planlægningen inden for det transfusionsmedicinske område – med særlig henblik på minimering af forbruget af donorblod. Konkret havde projektet til formål:

- ❖ Igennem meta-analyser og review at bestemme den bedst foreliggende evidens for de udvalgte teknologiers virkning, risici og omkostningseffektivitet.
- ❖ Ved hjælp af spørgeskema- og interviewundersøgelser at beskrive brugen af teknologierne i de deltagende lande samt at undersøge nationale og internationale forskelle i brugen.

Deltagerlandene havde forskellige incitamenters for at tilslutte sig ISPOT-projektet. Begrundelserne var tæt forbundet med struktur, organisation, tradition og kultur i de forskellige landes sundhedsvæsen – dvs. forhold, som igen har væsentlig betydning for udformningen af det enkelte lands transfusionsvæsen og gældende transfusionpraksis. Dette gælder også for Danmark.

Det danske transfusionsvæsen er kendetegnet ved, at det historisk set har udviklet sig ud fra en “græsrods”-baggrund med lokale donorkorps, og at det af den grund igennem tiderne har nydt stor tillid i befolkningen – og tilsyneladende stadig gør det. Den tidligere, meget decentrale struktur for blodbankerne er imidlertid under nedbrydning, og der fortages samordninger og centraliseringer i flere af amterne.

Et væsentligt problem igennem 1990'erne har for Danmark været, at vi i forhold til andre europæiske lande, som vi plejer at sammenligne os med, har haft (og har) et meget højt forbrug af donorblod. Trods screening af blod og omhyggelig donorudvælgelse, er allogen blodtransfusion stadig forbundet med risici. Fokus har i de senere år især været rettet mod blodtransfusionens påvirkning af patientens immunsystem.

Der var en stigende erkendelse af, at der var behov for initiativer til at begrænse blodforbrugets omfang. Der tegnede sig umiddelbart to hinanden supplerende tilgange:

- ❖ Implementering af retningslinier og kvalitetssikring på transfusionsområdet samt effektivisering ved bl.a. strukturændringer og andre organisatoriske tiltag.
- ❖ Anvendelse af alternative blodbesparende teknologier, såfremt de viste sig at være anbefalelsesværdige.

Ønsket om større afklaring vedrørende sidstnævnte var netop baggrunden for dansk tilslutning til ISPOT.

Indholdsmæssigt fokuserede ISPOT-projektet udelukkende på de udvalgte teknologier. Analyser af blodbanksvirksomhed og blodforbruget var ikke omfattet. Metodologisk var der tale om en MTV-”tilgang”, dvs. at kun dele af det, vi i Danmark betragter som traditionelle MTV-elementer (teknologien, patienten, organisationen og økonomien) blev analyseret i dybden. Dette skal ses i lyset af, at undersøgelserne var bundet til et fælles grunddesign, som fulgtes i alle deltagerlandene. Projektarbejdet gennemførtes som et samspil mellem en canadisk ledet kernegruppe og deltagerlandenes nationale projektenheder. I Danmark blev de samlede ISPOT-resultater afslutningsvis diskuteret i et bredt sammensat forum, bestående af repræsentanter for specialer med tilknytning til transfusionsområdet og herefter sammenfattet i denne rapport.

Teknologiernes virkning og bivirkninger

Teknologiernes kliniske effekt undersøgt ved meta-analyser, *hvis fokus var studier, der omhandler undgåelse/minimering af allogen blodtransfusion*. Bivirkninger viste sig at være sparsomt rapporteret i de klinisk kontrollerede forsøg, der indgik i analyserne. Der blev derfor gennemført en supplerende analyse af andre typer studier. Den efterfølgende tabel med analysernes resultater giver (i meget forenklet form) en oversigt over, hvilke teknologier der blev fundet effektive (virkningsfulde) og på hvilke specialeområder. Endvidere anføres de væsentligste bivirkninger og uønskede konsekvenser.

Teknologi	Klinisk effekt ¹⁾	Bivirkninger/uønsket effekt ²⁾	Diverse afledte forhold
Aprotinin - hjertekirurgi	Effektivt	Overfølsomhed/allergi, dårlig nyrefunktion	Ingen
Desmopressin - hjertekirurgi	Ikke effektivt	For lavt blodtryk	Ingen
TXA - hjertekirurgi	Effektivt	Ikke kendte	Ingen
EPO alene - ortopædkirurgi - hjertekirurgi	Effektivt Effektivt	Mulig øgning af DVT ³⁾ Mulig øgning af thrombose	Gentagne subkutane injektioner før operationen
EPO & PAD - ortopædkirurgi - hjertekirurgi	Effektivt Effektivt	Ikke kendte Ikke kendte	Ingen yderligere ulemper ved EPO, når anvendt i forbindelse med PAD
ANH	Effektivt, dog med forbehold (heterogenitet)	Ikke kendte	Reorganisering af operations- faciliteterne, koordinering af team
Autotransfusion/CS - vasket: ortopædkirurgi - uvasket: ortopædkirurgi - uvasket: hjertekirurgi	Effektivt Effektivt Marginalt effektivt	Luftemboli, koagulationsforstyrrelser	Udstyret må være til rådighed, i visse tilfælde behov for særlig teknisk assistance
PAD	Effektivt (mht. allogent blod, dog ikke effektivt mht. alle typer blod)	Øget udsættelse for transfusioner (med allogent og autologt blod) ⁴⁾	Organisation af prædonation og koordinering vedrørende team og blodbank

Kilde: (1) i bearbejdet form

1) Data fra ISPO-analyser (2-6)

2) Fra (7)

3) DVT = dyb vene thrombose. Thrombose = blodproppdannelse

4) Allogent blod=fremmed blod, autologt blod=eget blod

To af de tre undersøgte antifibrinolytika, nemlig aprotinin og TXA, havde effekt i forhold til at begrænse forbrug af allogent blod inden for hjertekirurgi, mens desmopressin blev fundet ineffektivt. Lægemidlet EPO viste effekt såvel anvendt alene som brugt i forbindelse med PAD ved ortopæd- og hjertekirurgiske operationer.

En blodbesparende effekt af ANH kunne ikke med sikkerhed fastslås på grund af stor heterogenitet i meta-analyserne. Autotransfusion/CS havde vist sig effektivt med hensyn til at begrænse forbrug af allogent blod på forskellige områder: Teknikker med "vasket" blod var effektive i forbindelse med ortopædkirurgiske operationer (brugt per- og/eller postoperativt). Teknikker med "uvasket" blod havde ligeledes effekt ved ortopædkirurgiske operationer ved postoperativ brug. På det hjertekirurgiske område var de "uvaskede" teknikker imidlertid kun marginalt effektive ved postoperativ brug. PAD blev fundet effektivt med hensyn til at begrænse forbrug af al-

logent blod. Imidlertid kunne der ved PAD påvises *øget* forbrug af blod, hvis man så på *alle typer blod*, dvs. allogent (fremmed) blod og autologt (eget) blod.

For aprotinin og TXAs vedkommende var der en tendens til lavere frekvenser af re-operationer på grund af blødning efter hjerteoperationer. Omvendt kunne der påvises bivirkninger i forhold til aprotinin, desmopressin, EPO og autotransfusion/CS, jf. tabellen.

Mængden af besparet allogent blod gennem anvendelse af teknologierne var moderat og lå omkring 1-2 portioner. Det viste sig imidlertid som et gennemgående træk, at effekten af teknologierne formindskedes betydeligt, når der blev anvendt transfusionsprotokol (skematisk angivelse af, hvornår hvilke blodprodukter bør gives ved blodtab af forskellig størrelse). En af forklaringerne herpå kunne muligvis være, at der i regier, hvor en transfusionsprotokol følges, i forvejen er tale om en generel bevågenhed overfor en blodbesparende transfusionspraksis.

Omkostningseffektivitet

Det lå ikke inden for dette projekts rammer at gennemføre økonomiske analyser vedrørende de enkelte teknologier på *nationalt plan*. I stedet blev teknologiernes omkostningseffektivitet søgt belyst via en samlet systematisk litteraturoversigt. I denne oversigt indgik alle relevante økonomiske evalueringer, som på dette tidspunkt var tilgængelige internationalt.

Antallet af egnede studier viste sig imidlertid at være begrænset. De fleste studier var af ret varierende kvalitet og højest i forhold til PAD. Der fandtes ingen økonomiske evalueringer af desmopressin og TXA til at indgå i oversigten. Heller ikke EPO indgik i den samlede ISPO-oversigt, men blev senere hen evalueret i et særskilt studie. De nævnte omkostningseffekt-ratioer udtrykker en sammenligning af de forskellige teknologier med almindelig (allogen) blodtransfusion, dvs. mereffekt/meromkostninger.

For aprotinin gælder, at det i form af halvdosis aprotinin var omkostningsbesparende (\$281 pr. tilfælde), mens heldosis aprotinin medførte øget omkostning (\$244 pr. tilfælde) i begge tilfælde i sammenligning med omkostninger for allogent blod. Der eksisterede kun ét enkelt studie om aprotinin. Da aprotinin og TXA, givet i forbindelse med operation, nedsætter anvendelsen af allogen blodtransfusion og syntes at reducere frekvensen af re-operationer pga.

blødning efter hjerteoperation, vil disse teknologier muligvis være omkostningseffektive. Derimod rapporterede en separat analyse af EPO inden for ortopædkirurgi omkostningseffektivitets-ratioer på flere millioner canadiske dollar pr. vundet leveår, dvs. et niveau for dette omkostningsmål, der må anses som uacceptabelt.

Blod indvundet ved ANH var billigere end et tilsvarende antal portioner allogent blod ifølge et enkelt studie, der var baseret på lokale, stedbundne omkostninger (USA). Studiet omfattede ikke alle relevante omkostningstyper. Videre evaluering bør afvente, at evidensen for teknologiens effekt i forhold til at begrænse allogent blodtransfusion er endelig fastslået.

Resultater fra omkostnings-sammenligninger for autotransfusion/CS varierer mellem besparelser på \$744 pr. patient og omkostningsøgninger på \$587 pr. patient, mens der mht. omkostningsnytte-ratioer er tale om \$121.000 og \$578.000/QALY (Quality Adjusted Life Year) for to specifikke karkirurgiske operationer. Afklaringen af, hvorvidt autotransfusion/CS kan anses som omkostningseffektiv må afvente yderligere økonomiske evalueringer, herunder sammenligninger mellem dyrt og mere simpelt udstyr.

Hvad angår PAD, var omkostninger for produktion og administration af én portion autologt blod større end for allogent blod i næsten alle studier, med en omkostningsratio varierende fra 1,14:1 til 15,1:1. Omkostnings-nytte-ratioerne var for det meste større end \$100.000/QALY og oversteg i hovedparten af evalueringerne, hvad der traditionelt anses for omkostningseffektivt.

Anvendelsesmønstre og holdninger

Mens teknologiernes kliniske effekt og omkostningseffektivitet blev undersøgt samlet ved analyser på internationalt plan, foregik dataindsamlingen til belysning af teknologiernes udbredelse via særskilte, overordnet koordinerede spørgeskemaundersøgelser i hvert deltagerland.

Brugen i deltagerlandene inden for ortopæd- og hjertekirurgi

Mønstret for teknologiernes anvendelse varierede betydeligt fra land til land. Det var dog et gennemgående træk, at lægemidlerne blev anvendt af en relativt større andel hjertekirurgiske end ortopædkirurgiske afdelinger/sygehusenheder. Indenfor ortopædkirurgien var teknikkerne mere udbredte end lægemidlerne. Generelt var Danmark sammen med Holland og Skotland lande, hvor brugen af

teknologierne – med enkelte undtagelser – var relativt lav. Set ud fra kriterier som evidens for effekt og omkostningseffektivitet, kom Danmark langt tættere på en evidensbaseret, rationel anvendelse af teknologierne end mange af de øvrige deltagerlande. Afvigende var især Japan med omfattende brug af EPO og Canada med stor anvendelse af PAD.

Brugen i danske syghusafdelinger

Godt halvdelen af 166 responderende afdelinger, der udfører kirurgiske indgreb (inden for 10 specialeområder¹ fordelt på 60 sygehuse) og trefjerdedel af 59 responderende anæstesiaafdelinger brugte mindst én af teknologierne.

- ❖ TXA brugtes af flest afdelinger med kirurgisk aktivitet (38%), der samtidigt repræsenterede flest specialer.
- ❖ Autotransfusion/CS blev anvendt i 44% af anæstesiaafdelingerne, svarende til 23 sygehuse.
- ❖ Desmopressin, der var ineffektivt mht. blodbesparelse, samt det omkostningstunge PAD var de to mindst brugte teknologier.

Det skal bemærkes, at der ved disse opgørelser kun blev oplyst, om en teknologi brugtes, men ikke i hvilken udstrækning, dvs. om det fx var i 1 % eller 100% af tilfældene. Dette gælder også ovenstående sammenligning mellem landene.

Kvantificering af brugen

En opfølgende spørgeskemaundersøgelse blandt de via første spørgerunde identificerede brugere viste, at omfanget af brugen af lægemidlerne på den enkelte sygehusafdeling generelt var lavt herhjemme.

- ❖ Selv om mange afdelinger anvendte TXA, var der kun i 13% af tilfældene tale om direkte *rutinemæssig* eller *hyppig* anvendelse.
- ❖ Aprotinin, desmopressin og EPO blev kun *sjældent* eller *meget sjældent* anvendt.
- ❖ Hvad angår anæstesiaafdelingernes brug af teknikkerne, blev ANH brugt *rutinemæssigt* (dvs. 100%) ved hjerteoperationer på én af tre anæstesiaafdelinger, mens anvendelsesgraden på de andre to var mindre end 50%.

¹ Der indgik afdelinger inden for almenkirurgi (herunder parenkym- og organkirurgi), gastro-, kar-, neuro-, plastik- og thoraxkirurgi, urologi, gynækologi og øre-næse-hals-kirurgi, samt anæstesiologi).

- ❖ For autotransfusion/CS var anvendelsesgraden høj ved en række hjerte- og ortopædkirurgiske operationer. Inden for hjertekirurgien blev teknikken brugt *rutinemæssigt* ved fire typer hjerteoperationer på 4 ud af 5 afdelinger, mens anvendelsesgraden var mere begrænset i den femte afdeling. Indenfor ortopædkirurgien var rutinemæssig eller hyppig anvendelse mest udtalt i postoperativ form ved knæ- og hofteoperationer.
- ❖ PAD anvendtes kun i meget sjældne tilfælde og kun meget få steder.

Kliniske retningslinier

I godt halvdelen af tilfældene (58%) havde afdelingerne, der brugte teknologierne, kliniske skriftlige eller ikke-skriftlige retningslinier for anvendelse af de enkelte teknologier. Såfremt retningslinier fandtes, forelå mindre end halvdelen af disse i *skriftlig* form.

Hvad mente afdelinger, som ikke selv var brugere, om teknologierne?

Hovedparten af afdelingerne begrundede manglende anvendelse af teknologierne primært med mangel på kendskab til eller utilstrækkelig erfaring med den enkelte teknologi. Betænkelighed mht. omkostninger ved fx EPO og tvivl om effektiviteten, eksempelvis i forhold til aprotinin og TXA, var også ret udtalt.

TXA var generelt mere kendt end aprotinin blandt ikke-brugere – begge var relativt lidt kendt blandt ortopædkirurger. I forhold til ANH anførtes manglende erfaring samt hensyn til organisatoriske forhold som begrænsende faktorer, mens det for autotransfusion/CS's vedkommende primært drejede sig om mangel på udstyr. PAD ansås dels som for dyr, dels påpegedes manglende faciliteter og samarbejdsmuligheder på sygehusene.

Hvilke synspunkter havde de Videnskabelige Selskaber?

Transfusionsområdet udgjorde ikke et fast selvstændigt tema i tre af fire relevante adspurgte selskaber², og ingen af selskaberne havde på interviewtidspunktet været involveret i udviklingen af kliniske retningslinier vedrørende teknologierne. Aktivitetsniveauet mht. faglige møder om emnet var varierende. Undervisning og videreuddannelse, også for sygeplejersker, ønskedes styrket. Der kunne generelt spores en positiv holdning overfor blodbesparende teknolo-

² Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Ortopædisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Selskab for Klinisk Immunologi.

gier, men der var forskel på, hvilke selskaber der gav hvilke teknologier en fremtid i Danmark. PAD var der ret modsætningsfyldte meninger om.

De enkelte teknologier – hvad kan konkluderes?

ISPOTs samlede resultater og deres betydning i forhold til dansk transfusionspraksis var sat til diskussion i et panel af danske eksperter på området. Man nåede frem til følgende:

Antifibrinolytika (aprotinin, desmopressin, TXA)

Udbredelsesgraden af disse lægemidler synes at korrespondere nogenlunde med, hvad man ville vælge ud fra den fundne kliniske effekt. Uanset mangelfulde resultater fra omkostningsevalueringer, kan det antages, at TXA og aprotinin ville være de mest omkostningseffektive af teknologierne. Der er dog utilstrækkelig viden om bivirkningerne på såvel kort som lang sigt. Brug af aprotinin må anses som acceptabel, selvom aprotinin er dyrere end TXA ud fra den betragtning, at aprotinin mere sandsynligt end TXA kan forhindre re-operationer pga. blødning. Fra et dansk perspektiv kunne de antifibrinolytiske farmaka se ud til at repræsentere et interessant felt for nogle af specialerne.

EPO

I udlandet, især USA, er brugen af EPO tæt forbundet med en betydelig mere udbredt anvendelse af PAD (som i lighed med EPO heller ikke er omkostningseffektivt) end i Danmark. Herhjemme anses EPO ikke for en teknologi, der bør indgå som almindelig behandlingsmulighed med henblik på at begrænse blodforbruget. Kun i helt særlige tilfælde (fx hos Jehovas Vidner eller meget specifikke patientgrupper) anses anvendelsen som relevant.

ANH

Undersøgelsen af effekten af ANH svækkes af metodologiske problemer – men generelt set kunne ANH godt ses som en anvendelig teknologi inden for danske forhold, fx i forbindelse med store operationer hos yngre mennesker. ANH kræver dog en vis planlægning og samarbejds-mæssig koordinering (anæstesiologisk og kirurgisk personale samt evt. blodbank) og kan derfor være tidskrævende at gennemføre. Med en øget evidens for effekten kan det ikke udelukkes, at ANH måske på længere sigt kunne blive et relevant udviklingsområde herhjemme.

Autotransfusion/CS

Ud fra en klinisk synsvinkel fremstår autotransfusion/CS som det måske mest interessante emne blandt teknologierne, som også umiddelbart ville være anvendelig i det danske sygehusvæsen. Der er dog den indvending, at den potentielle risiko for spredning af knogle-, vævs- og plastpartikler endnu ikke er helt tilfredsstillende belyst – hverken i forhold til per- og postoperativ brug eller i et langtidsperspektiv. At anvende blod, der er vasket, vil formentlig kunne reducere problemet. På den anden side er udstyr til vasket blod noget mere bekosteligt end udstyr til uvasket blod. En anden uafklarethed findes vedrørende risikoen for spredning af cancerceller. Her er sikkerheden af autotransfusion/CS endnu ikke endeligt bevist. I øvrigt kræver autotransfusion/CS tæt samarbejde mellem anæstesiologisk og kirurgisk personale.

PAD

Der er modsætningsfulde opfattelser af PAD herhjemme. At teknologien fører til mere transfusion, set i forhold til et forbrug af autologt og allogent blod, har været overraskende og er et yderligere argument for dem, der mener at PAD er en for dyr og tung teknologi, som ikke passer ind i dansk transfusionspraksis. Dette synes at være en udbredt opfattelse, som bl.a. underbygges med henvisning til, at vi har et yderst betryggende og velanskrevet bloddonor- og transfusionssystem herhjemme. Ikke desto mindre findes der også fortalere – kirurger såvel som patienter – der gerne vil have PAD som et valgbart tilbud herhjemme.

Hvordan kan blodforbruget reduceres? Generelle betragtninger

På ekspertmødet blev det fremhævet, at udvikling af en bedre transfusionspraksis er vigtig og påkrævet, og der efterlystes en fælles målsætning for at nedsætte anvendelsen af allogent blod. Det blev i den forbindelse bemærket, at de fleste afdelinger eksempelvis ikke havde skriftlige kliniske retningslinier med hensyn til brugen af de undersøgte teknologier. Det drejer sig således ikke kun om, hvorvidt teknologierne bør udbredes eller ej, men om at få reduceret behovet for brug af *såvel teknologier som donorblod*.

Dette vil bl.a. kunne fremmes ved:

- ❖ En erkendelse af at blodtransfusion er en *lægeordineret handling*, samt at der skal udvises en generel tilbageholdenhed i brugen af denne behandling.

- ❖ Undervisning og træning af kirurger, anæstesiologer og sygeplejersker til at undgå at skabe behov for transfusion og til bedre at administrere blod.
- ❖ Etablering af lokale transfusionsråd/audit på sygehusene med henblik på overordnet tværdisciplinær beslutningstagning samt udvikling og sikring af gældende transfusionspraksis.
- ❖ Anvendelse af blodbesparende teknologier, der har vist sig klinisk effektive og omkostningseffektive, efter nøje fastlagte indikationer og kliniske retningslinier.

Antallet af studierne, der var egnet til at indgå i ISPOts meta-analyser og review, var for de fleste teknologiers vedkommende få og tilmed inkonklusive hvad angår omkostningseffektivitet. Hertil kommer, at bivirkningerne og omkostningerne ved disse bivirkninger kun er beskrevet i meget få studier.

På dette grundlag er det ikke muligt at nå frem til endelige konklusioner vedrørende teknologiernes anvendelighed. Som nævnt er autotransfusion/CS interessant ud fra en klinisk synsvinkel. Det ser ud til, at brugen af visse teknologier (TXA, aprotinin og muligvis også ANH, hvis man accepterer lave hæmoglobinverdier i forbindelse med operation), vil være acceptable ud fra en synsvinkel, der primært er baseret på omkostningseffektivitet.

Dette bør imidlertid sammenholdes med effekten af optimering af operativ og anæstesiologisk teknik samt udvikling og overholdelse af hensigtsmæssige transfusionsprotokoller. Tiltag af denne art kunne måske vise sig at være mere omkostningseffektive end brugen af de forskellige teknologier og vil under alle omstændigheder være et ønskværdigt langsigtet mål at tilstræbe.

For teknologiernes vedkommende vil der være behov for yderligere dokumentation af effekten. En videre opfølgning af ISPOT-meta-analyserne vil ske i Cochrane-samarbejdets regi.

I modsætning til systematiske review vedrørende klinisk effekt er økonomiske analyser generelt vanskelige at overføre fra land til land. Der er derfor brug for, at der gennemføres relevante *danske* økonomiske analyser sideløbende med, at man anvender den enkelte teknologi.

Summary and conclusions by the Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA)

For some years, donor blood requirements and safety in connection with the use of donor blood have been much debated in many countries. The debate has drawn attention to a number of technologies that seem to be capable of limiting conventional (allogeneic) blood transfusion, and which therefore may be instrumental in reducing donor blood requirements. For the purpose of clarifying the applicability and utility of these technologies, an inter-disciplinary group of investigators at Ottawa Civic Hospital, University of Ottawa, Canada, in 1995 took the initiative for the ISPO (International Study of Peri-Operative Transfusion) project and invited other countries to join. ISPO came to include ten countries: Australia, Canada, Denmark, France, the Netherlands, Israel, Japan, Scotland, Spain and the United States.

The technologies

ISPO has looked into selected technologies for minimizing *peri-operative allogeneic (conventional) blood transfusion in connection with planned operations*. The technologies are also described as “blood-saving” technologies or alternatives to ordinary blood transfusion. Seven technologies were examined in the project, namely the following four drugs and three techniques/procedures:

- ❖ *Aprotinin, desmopressin and tranexamic acid (in the following referred to as aprotinin, desmopressin and TXA)* are three pharmaceuticals which all belong to the group of antifibrinolytic agents. These agents reduce bleeding.
- ❖ *Erythropoietin (in the following referred to as EPO)* is also a pharmaceutical. EPO stimulates the formation of red blood cells.
- ❖ *Acute normovolemic hemodilution (in the following referred to as ANH)* is defined as the replacement of blood with a corresponding volume of substitute liquid. Prior to surgery a certain volume of the patient’s blood is withdrawn, replaced with

e.g. saline, and then reinfused into the patient after the operation. If bleeding occurs during an operation, the patient will lose “diluted” blood.

- ❖ *Autotransfusion/cell salvage (in the following referred to as autotransfusion/CS)* is performed in two ways, either intraoperatively or postoperatively. “Shed” blood from patients is salvaged during or after the operation by use of special equipment, whereupon the blood is reinfused into the patient in either an unchanged (“unwashed”) or a processed (“washed”) form.
- ❖ *Preoperative autologous donation (in the following referred to as PAD)* is the name of a procedure where a certain number of units of the patient’s blood is predonated during the weeks prior to the operation so that the patient can be transfused with his own blood in connection with the operative intervention.

Background and key problem

The overall aim of the ISPOT-project was to provide an input into the planning processes within the field of blood transfusion through a broad assessment of selected technologies for the minimization of conventional blood transfusion. The project particularly centred on the reduction of donor blood requirements. The specific objectives of the project were as follows:

- ❖ To determine, through meta-analyses and reviews, the best available evidence of the clinical effectiveness, risks and cost-effectiveness of the selected technologies.
- ❖ By means of surveys and interviews, to describe the use of the technologies in the participating countries and to examine national and international differences in use (practice variation).

The participating countries had different incentives to join the ISPOT-project. Their reasons were closely connected with the structure, organisation, tradition and culture of the health services of the individual countries, i.e. factors which in turn are of considerable importance to the organisation of the transfusion service of the individual country and its established transfusion practice. This also applies to Denmark.

The Danish transfusion service is characterised by the fact that it has evolved from a “grass roots” background with local donor corps. It has always commanded the Danish people’s full confidence

for that very reason - and seems to continue to do so. However, the previous, highly decentralised blood bank structure is now being dismantled, and in several Danish counties coordination and centralisation is taking place.

In the 1990s it was a significant problem that Denmark, in relation to other European countries with which it usually compares itself, had (and still has) very large donor blood requirements. Despite screening of blood and careful donor selection, allogeneic blood transfusion continues to involve risks. In recent years focus has in particular been on the influence of blood transfusion on the patient's immune system.

There was an increasing awareness that initiatives had to be taken to limit the amount of blood used. Initially, two complementary approaches could be identified:

- ❖ Implementation of guidelines and quality assurance in the transfusion field together with an improvement of efficiency, e.g. by means of structural changes and other organisational measures.
- ❖ Use of alternative blood-saving technologies (if they proved to be suitable for recommendation).

The wish for greater clarification as regards the latter was the very reason for Danish participation in the ISPOT-project.

As far as the subject matter was concerned, the ISPOT-project focused exclusively on the selected technologies. Analyses of blood bank activity and blood requirements were not included. Methodologically, an HTA "approach" was applied, i.e. only some of the elements, which in Denmark are considered traditional elements of a health technology assessment (the technology, the patient, the organisation and the economy) were subject to an in-depth analysis. This has to be seen in the light of the fact that the studies were based on the same fundamental design, which was adhered to by all participating countries. The project work was carried out through interaction between a core group led by Canadians and the national project units of the participating countries. In Denmark the overall ISPOT-results were finally discussed by a panel consisting of experts with different backgrounds and representing various specialties connected with the transfusion field. Subsequently, the results were summarised in this report.

Effects and side effects of the technologies

The clinical effect of the technologies was examined through meta-analyses *whose primary outcome was the avoidance or minimization of allogeneic blood transfusion*. Side effects turned out to be infrequently reported in the clinically controlled trials included in the analyses. Consequently, a supplementary analysis of other types of studies was conducted. The chart below with the results of the analyses (in a very simplified form) outlines which technologies were considered effective and in which specialties. Furthermore, the most important side effects and undesirable consequences have been indicated.

Two of the three antifibrinolytics which were examined, namely aprotinin and TXA, were effective in limiting allogeneic blood requirements in cardiac surgery, whereas desmopressin was considered ineffective. The pharmaceutical EPO had an effect, both when

Technology	Effectiveness/efficacy ¹	Adverse effects ²⁾	Inconveniences
Aprotinin - cardiac surgery	Effective	Hypersensitivity/allergy, renal dysfunction	None
Desmopressin - cardiac surgery	Not effective	Hypotension	None
TXA - cardiac surgery	Effective	None known	None
EPO alone - orthopedic surgery - cardiac surgery	Effective Effective	Possible increase in DVT ³⁾ Possible increase in thrombosis	Multiple subcutaneous injections preoperatively
EPO & PAD - orthopedic surgery - cardiac surgery	Effective Effective	None known None known	No additional inconvenience of EPO when added with PAD
ANH	Effective, but with reser- vations (heterogeneity)	None known	Reorganisation of the operating facilities, coordination of teams
Autotransfusion/CS - washed: orth. surgery - unwashed: orth. surgery - unwashed: cardiac surgery	Effective Effective Marginally effective	Air embolism, coagulopathy	Equipment must be available; in some cases special technical assistance is required
PAD	Effective (with regard to allogeneic blood, but not effective with regard to all types of blood)	Exposure to more transfusions (allogeneic and autologous blood) ⁴⁾	Organisation of predonation and coordination as regards team and blood bank

Source: (1) in edited form

1) Data from ISPOt-analyses (2-6)

2) From (7)

3) DVT = deep venous thrombosis

4) Allogeneic blood = foreign blood; autologous blood = own blood

used alone and when used together with PAD in orthopedic and cardiac surgery.

It was not possible to establish with certainty that ANH had a blood-saving effect because of the large degree of heterogeneity of the meta-analyses. Autotransfusion/CS proved effective in limiting allogeneic blood requirements in various fields: Techniques which employ “washed” blood were effective in orthopedic surgery (used intraoperatively and/or postoperatively). Techniques which employ “unwashed” blood also had an effect in orthopedic surgery when used postoperatively. In the field of cardiac surgery, however, the “unwashed” techniques were only marginally effective when used postoperatively. PAD was considered effective in limiting allogeneic blood requirements. However, in the case of PAD *increased* blood requirements could be demonstrated when *all types of blood* were considered, i.e. allogeneic (foreign) blood *and* autologous (own) blood.

As far as aprotinin and TXA are concerned there was a tendency towards lower re-operation rates because of bleeding after cardiac surgery. Conversely, side effects could be demonstrated in relation to aprotinin, desmopressin, EPO and autotransfusion/CS, cf. the chart.

The volume of allogeneic blood saved when employing the technologies was moderate, in the region of 1-2 units. However, it was a common feature that the effect of the technologies decreased considerably when a transfusion protocol was used (a transfusion protocol is a schematic indication of when the individual blood products should be given, depending on the volume of blood lost). This might be explained by the fact that in departments/hospital units where transfusion protocols are followed, the personnel is generally very aware of the importance of a blood-saving transfusion practice.

Cost-effectiveness

It was not within the scope of this project to conduct economic analyses as regards the individual technologies at a national level. Instead, an attempt was made to clarify the cost-effectiveness of the technologies through a general, systematic review of the literature. This survey included all relevant economic evaluations, which were available internationally at the time.

However, the number of studies suitable for this purpose proved to be limited. Most studies were of rather varying quality (the studies of PAD were of the highest quality). There were no economic evaluations of desmopressin and TXA, which could be included in the review. EPO was not included in the overall ISPO-review either, but this pharmaceutical was later evaluated in a separate study. The cost-effectiveness ratios represent a comparison of the various technologies with ordinary (allogeneic) blood transfusion, i.e. they express the additional effect/additional costs.

As for aprotinin, when given in half doses this pharmaceutical was cost-saving (\$281 per case), whereas full-dose aprotinin administration resulted in an increase in costs (\$244 per case), both in comparison with the costs of allogeneic blood. Only one study of aprotinin was available. Since aprotinin and TXA, when given in connection with an operation, reduce the use of allogeneic blood transfusion and appeared to reduce re-operation rates because of bleeding after cardiac surgery, these technologies may be cost-effective. By contrast, a separate analysis of EPO in orthopedic surgery reported cost-effectiveness ratios of several million Canadian dollars per year of life gained, which means that the level of this cost measure must be deemed unacceptable.

Blood achieved through ANH was less expensive than a corresponding number of units of allogeneic blood according to a single study based on local, location-specific costs (from the USA). This study did not include all relevant types of cost. Further evaluation should be postponed until evidence of the effectiveness of the technology in minimizing allogeneic blood transfusion has been definitively established.

Results of cost-comparison studies of autotransfusion/CS range from savings of \$744 per patient to an increase in costs of \$587 per patient while the cost-utility ratios of two specific vascular surgery interventions were \$121,000 and \$578,000/QALY (Quality Adjusted Life Year), respectively. A clarification as to whether autotransfusion/CS can be deemed cost-effective must be postponed until further economic evaluations have been performed, including comparisons of expensive and more simple equipment.

With regard to PAD the production and administrative costs of one unit of autologous blood were higher than the corresponding costs of allogeneic blood in almost all studies, with ratios of costs ranging

from 1.14:1 to 15.1:1. The cost-utility ratios generally exceeded \$100,000/QALY. The majority of the evaluations on PAD exceeded what is traditionally deemed cost-effective.

Patterns of application and attitudes

While the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the technologies were examined through analyses at international level, the practice variation study on the use of the technologies was performed by means of separate, centrally coordinated surveys in each participating country.

Use within orthopedic and cardiac surgery in the participating countries

The pattern of application of the technologies varied considerably from one country to another. However, there was a general tendency towards pharmaceuticals being used by a comparatively larger number of departments/units specialised in cardiac surgery than by departments/units specialised in orthopedic surgery. In orthopedics, non-pharmaceutical technologies were used to a higher degree than pharmaceuticals. In general, Denmark, the Netherlands and Scotland were countries where – with a few exceptions – the use of the technologies was comparatively modest. On the basis of criteria such as evidence of effectiveness and cost-effectiveness, Denmark was far closer to an evidence-based, rational application of the technologies than many of the other participating countries. Different from the rest were Japan with its extensive use of EPO and Canada with its widespread application of PAD.

Use in Danish hospital departments

Well over half of the 166 responding departments which perform surgical procedures (within 10 specialties¹ in 60 hospitals) and three-quarters of 59 responding anesthesiology departments used at least one of the technologies.

- ❖ TXA was used by the largest number of departments with surgical activity (38%), and thereby it was used within the largest number of specialties.
- ❖ Autotransfusion/CS was used in 44% of the anesthesiology departments, corresponding to 23 hospitals.

¹ The following types of department were included: general surgery (including soft tissue surgery); gastroenterological surgery; vascular surgery; neurosurgery; plastic surgery; thoracic surgery; urology; gynecology; ear, nose and throat surgery; and anesthesiology.

- ❖ Desmopressin, which was ineffective in reducing blood transfusion, and cost-intensive PAD were the two technologies that were used the least.

It should be noted that in these statements information was only supplied as to *whether* a technology was used, not about the *extent* to which it was used (whether it was used in 1% of cases or in 100% of cases or somewhere between these two extremes). This also applies to the above comparison between countries.

Quantification of the use

A follow-up survey among the users who had been identified in the first round of survey showed that the pharmaceuticals were generally used on a small scale in the individual hospital departments in Denmark.

- ❖ Even though many departments used TXA, only in 13 % of cases was TXA used *routinely* or *most of the time*.
- ❖ Aprotinin, desmopressin and EPO were used *some of the time* or *almost never*.
- ❖ As regards use of the non-pharmaceutical technologies by anesthesiology departments, ANH was used *routinely* (i.e. in 100% of cases) in cardiac surgery in one out of three departments, while the rate of application in the other two was less than 50%.
- ❖ As regards autotransfusion/CS the rate of application was high in the case of a number of cardiac and orthopedic surgery interventions. Within cardiac surgery the technique was used *routinely* in the case of four types of cardiac operation in four out of five departments, while the rate of application was more limited in the fifth department. Within orthopedic surgery *routine* or *frequent* use was most pronounced postoperatively in connection with knee and hip operations.
- ❖ PAD was only used in very *rare cases* and only in very few places.

Clinical practice guidelines

Only in well over half of the cases (58%), the departments which used the technologies had written or non-written clinical practice guidelines for the use of the individual technologies. Where guidelines existed, less than half of these were in writing.

What was the opinion of non-user departments of the technologies?

The majority of departments primarily stated lack of knowledge of or insufficient experience with the individual technologies as the reasons for not using the technologies. Hesitation on account of the costs of e.g. EPO and doubts about the effectiveness of the technologies, for example in relation to aprotinin and TXA, was also a notable factor.

TXA was generally more well-known than aprotinin among non-users; both pharmaceuticals were relatively little known among orthopedic surgeons. In relation to ANH lack of experience and organisational circumstances were stated as constraints, while in the case of autotransfusion/CS it was primarily the lack of equipment, which was a constraint. PAD was partly deemed too expensive, and partly it was not used because of lack of facilities and possibilities of cooperation in the hospitals.

What were the views of the scientific societies?

The transfusion field was not a regular, separate subject of discussion in three of four relevant societies which were asked², and at the time of the interviews none of the societies had been involved in the development of clinical practice guidelines regarding the technologies. The level of activity in terms of specialist meetings to discuss the subject varied. They wanted training and instruction of personnel to be given higher priority, also for nurses. In general there was a positive attitude towards blood-saving technologies, but the societies disagreed over which technologies would have a future in Denmark. There were rather conflicting opinions concerning PAD.

The individual technologies - what conclusions can be drawn?

The overall results of the ISPOT-project and their significance in relation to Danish transfusion practice were brought up for discussion in a panel of Danish experts in this field. They reached the following conclusions:

Antifibrinolytic agents (aprotinin, desmopressin, TXA)

The actual use of these pharmaceuticals appears to correspond very much to the solutions one would choose on the basis of the clinical

² The Danish Surgical Society (Dansk Kirurgisk Selskab), The Danish Orthopedic Society (Dansk Ortopædisk Selskab), The Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin) and The Danish Society for Clinical Immunology (DSCI) (Dansk Selskab for Klinisk Immunologi).

effectiveness identified. Insufficient results of cost evaluations notwithstanding, it can be assumed that TXA and aprotinin would be the most cost-effective of the technologies. However, knowledge of the short as well as in the long term side effects is insufficient. Use of aprotinin must be deemed acceptable even though aprotinin is more expensive than TXA, considering that aprotinin, more surely than TXA, can prevent re-operations caused by bleeding. From a Danish perspective antifibrinolytic drugs could be a very interesting field for some of the fields of specialisation.

EPO

Abroad, especially in the United States, the use of EPO is closely connected with a considerably more widespread use of PAD (which, as in the case of EPO, is not cost-effective) than in Denmark. In Denmark EPO is not deemed a technology suitable for use in more or less standard treatment to limit blood requirements. Only in very special cases (e.g. when a Jehovah's Witness undergoes an operation or in the case of very specific groups of patients) the use of EPO can be deemed relevant.

ANH

The examination of the effectiveness of ANH is weakened by methodological problems, but in general ANH could be seen as an applicable and useful technology in Danish hospitals, e.g. in connection with major operations on younger people. However, the use of ANH requires some planning and coordination (between anaesthesiological and surgical personnel and possibly the blood bank) and may thus be time-consuming. With increased evidence of its effectiveness it cannot be excluded that in the long term ANH might become a relevant area of development in Denmark.

Autotransfusion/CS

From a clinical point of view autotransfusion/CS appears to be the perhaps most interesting of the examined technologies; this is a technology which would also be directly applicable and useful within the Danish hospital service. However, one objection can be raised, namely that the potential risk of spreading bone, tissue and plastic particles has not been investigated sufficiently yet, neither in relation to intraoperative and postoperative use, nor in a long-term perspective. Using blood which has been washed would presumably help to reduce this problem. On the other hand, equipment for

washed blood is rather more expensive than equipment for unwashed blood. Another issue which has not been determined is the risk of spreading cancer cells. The safety of autotransfusion/CS has not yet been conclusively proved in this respect. Generally, autotransfusion/CS requires close cooperation between anesthesiological and surgical personnel.

PAD

Opinions of PAD are conflicting in Denmark. The fact that the technology results in more transfusion, when looking at autologous *and* allogeneic blood requirements together, has been surprising and is yet another argument for those who think that PAD is a too expensive and cumbersome technology, which does not fit in with current Danish transfusion practice. This appeared to be a widespread opinion, which can be supported by the point of view that Denmark has an extremely satisfactory and well-reputed blood donor and blood transfusion system. Nonetheless, there are also proponents of the technology, surgeons as well as patients, who would like PAD to be one of the options open in Denmark.

How can blood requirements be reduced? General remarks

At the meeting of experts it was pointed out that the development of better transfusion practices is important as well as required, and it was suggested that it should be a common objective to reduce the use of allogeneic blood. In that context it was mentioned that, by way of example, most departments did not have written clinical practice guidelines for the use of the examined technologies. Thus, it is not only a question whether the technologies should become more widespread or not; it is also a question of reducing the use of *technologies as well as donor blood*.

This could for example be promoted through:

- ❖ Making it clear that blood transfusion is a *medically prescribed* act and that this treatment should be used sparingly.
- ❖ Training and instruction of surgeons, anesthesiologists and nurses in order to avoid creating transfusion requirements and in order to administer and manage blood in a better way.
- ❖ The establishment of local transfusion boards/audits in hospitals for the purpose of creating a basis for overall, multi-disciplinary decision-making as well as development and maintenance of the current transfusion practice.

- ❖ The use of blood-saving technologies which have proved to be clinically effective and cost-effective, according to carefully determined indications and clinical practice guidelines.

As to most of the technologies, the number of studies suitable to be included in ISPOt-analyses was small, and the available studies were often inconclusive as regards cost-effectiveness. To this must be added that the side effects and the costs relating to such side effects have only been described in very few studies.

Against this background it is not possible to reach any final conclusions with regard to the applicability and utility of the technologies. As mentioned autotransfusion/CS is of interest from a clinical point of view. It appears that the use of some technologies (TXA, aprotinin and possibly ANH, too, if low hemoglobin values are accepted in connection with surgery) would be acceptable from a point of view primarily based on cost-effectiveness.

However, this should be related to the effect of an optimisation of surgical and anesthesiological techniques and the development of and adherence to appropriate and suitable transfusion protocols. Measures of this nature might prove to be more cost-effective than the use of the technologies, and they will be desirable long-term objectives to work towards in any case.

As far as the technologies are concerned, further substantiation of their effectiveness will be required. A further up-date of the ISPOt-meta-analyses is to be done within the auspices of the Cochrane Collaboration.

Contrary to systematic reviews regarding clinical effects, economic analyses are generally not easy to apply to other countries. Consequently, relevant *Danish* economic analyses must be conducted in connection with the use of each individual technology in Denmark.

1

Introduktion

Forbrug af donorblod og risici ved blodtransfusion er emner, der igennem årene har tiltrukket sig stigende opmærksomhed. Dette gælder ikke kun i Danmark, men i en lang række andre lande. I lyset heraf blev der udviklet en række teknologier til *begrænsning af traditionel blodtransfusion*. Ønsket om øget viden om disse teknologiers virkning og om de tilsyneladende store variationer i brugen af teknologierne førte til igangsættelse af det internationale ISPOT-projekt (International Study of Peri-Operative Transfusion) med deltagelse af 10 lande.

1.1 Om rapporten – en læsevejledning

ISPOT har lige fra begyndelsen været tænkt som et projekt med MTV-tilgang. Danmark og Australien er hidtil de eneste deltagerlande, der har gennemført en sammenskrivning og syntese af projektets mange delresultater og samlet materialet i én rapport. Den australske rapport er imidlertid et internt beslutningsdokument og derfor ikke offentligt tilgængelig.

Den danske rapport bygger dels på den internationale ISPOT-gruppens arbejde, dels på dansk empiri. Dette afspejler sig i rapporten på den måde, at kapitel 3 og 4 vedrørende de internationale analyser er bibeholdt som engelsksproget tekst, mens resten af rapporten – med undtagelse af tabelindholdet i kapitel 5 og 6, der bygger på engelsksprogede spørgeskemaer – er på dansk.

En stor del af den internationale gruppes arbejde foreligger i artikelform og er enten publiceret eller antaget til publikation i internationale tidsskrifter. Hovedpunkterne fra artiklerne om teknologernes kliniske virkning, risici og omkostningseffektivitet er gengivet i rapporten som korte sammenskrivninger. Informationer fra de øvrige ISPOT-artikler indgår i rapporten, hvor dette er relevant.

Udover den danske rapport findes der ingen planer om en samlet international ISPOT-udgivelse.

- ❖ Rapporten indledes med en *sammenfatning* af projektets resultater og konklusioner i en dansk og en engelsk version.
- ❖ *Første kapitel* består, udover en kort læsevejledning, af en introduktion til ISPOT-projektet og dets formål samt en beskrivelse af de problemstillinger og forhold, der danner baggrund for projektet.
- ❖ *Andet kapitel* giver en beskrivelse af ISPOTs tilrettelæggelse og metodetilgang.
- ❖ *Tredje kapitel* omhandler den internationale gruppes meta-analyser vedrørende teknologiernes kliniske virkning³. Kapitlet består af sammenfatninger af selvstændigt publicerede, engelsksprogede ISPOT-artikler.
- ❖ Rapportens *fjerde kapitel* omhandler den internationale gruppes litteraturoversigt over økonomiske evalueringer⁴. I lighed med kapitel 3 er der også her tale om sammenfatning af en selvstændigt publiceret, engelsksproget ISPOT-artikel.
- ❖ I *femte kapitel* rapporteres resultaterne fra en variationsundersøgelse vedrørende brugen af teknologierne i Danmark. Materialet indgår delvist i en international, sammenlignende ISPOT artikel⁵.
- ❖ *Sjette kapitel* omhandler forskellige holdninger til teknologierne, fremsat af ikke-bruger-afdelinger og videnskabelige selskaber.

3 Laupacis A, Fergusson D, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Drugs to minimize peri-operative blood loss in cardiac surgery – Meta-analyses using peri-operative blood transfusion as the outcome. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;85:1258-67 (2)

Laupacis A, Fergusson D, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Erythropoietin to minimize peri-operative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfusion Medicine* 1998;8:309-317 (3)

Bryson GL, Laupacis A, Wells GA, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 1998; 86:9-15 (4)

Huët C, Salmi R, Fergusson D, Koopman-van Germert A, Fraser R, Laupacis A, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 89:861-869 (5)

Forgie M, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Pre-operative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all blood products – results of a meta analysis. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:610-616 (6)

4 Fergusson D, van Walraven C, Coyle D, Laupacis A, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Economic evaluations of technologies to minimize perioperative transfusion: A systematic review of published studies. *Transfusion Medicine Reviews* 1999;13(2):106-117 (262)

5 Fergusson D et al, for the International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Technologies to minimize blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery: Results of a practice variation survey in ten countries. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999;15(4):717-728 (1)

- ❖ I det *syvende kapitel* formidles ISPOTs samlede resultater set ud fra et dansk perspektiv, baseret på et ekspertmøde.
- ❖ *Kapitel otte og ni* består af bilag om ISPOT-gruppen og den danske panel-gruppe samt referenceliste.

1.2 ISPOTs tilblivelse, formål og afgrænsning

Forbrug af og sikkerhed ved donorblod er et aktuelt emne i mange lande og har været med til at henlede opmærksomheden på alternative teknologier til traditionel blodtransfusion. Dette var baggrunden for, at en tværfaglig canadisk gruppe under ledelse af dr. Andreas Laupacis, Loeb Medical Research Institute, Ottawa Civic Hospital, i sommeren 1995 igangsatte projektet ISPOT. Projektet var tilrettelagt som et hovedprojekt, finansieret via canadiske og internationale midler – bl.a. fra International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTAHC)⁶ – samt nationale delprojekter, finansieret af de enkelte deltagerlande. Projektet fik tilslutning fra Australien, Frankrig, Holland, Israel, Japan, Skotland, USA og Spanien. Danmark havde først mulighed for at tilslutte sig i sommeren 1996 – efter at den nødvendige finansiering var sikret ved hjælp af Apotekerfonden og DSI Institut for Sundhedsvæsen. I 1998 overtog Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering færdiggørelsen af projektet.

Udover en almen opmærksomhed på risici ved allogent (fremmed) donorblod, var Danmarks deltagelse ikke mindst begrundet i, at vi – i sammenligning med andre europæiske lande – har et meget højt forbrug af donorblod (8). Der tegnede sig umiddelbart to måder at imødegå dette på:

- ❖ Implementering af retningslinier, kvalitetssikring og effektivisering ved bl.a. strukturændringer og andre organisatoriske tiltag på området. Regionale reorganiseringer af transfusionsvæsenet var allerede iværksat i fx H:S (9) og Fyns amt (10).
- ❖ Anvendelse af alternative blodbesparende teknologier – såfremt de viste sig at være anbefalelsesværdige.

Formål

At undersøge hvorvidt anvendelse af alternative teknologier kunne være en farbar vej til at nedsætte forbruget af donorblod, har været det overordnede formål for det foreliggende MTV-projekt. Ønsket

⁶ Det canadisk/internationale projektarbejde blev udført ved LOEB Research Institute, Ottawa Civic Hospital, University of Ottawa. Udover midler fra ISTAHC modtog projektet fondsstøtte fra Janssen Ortho Inc., jf. i øvrigt bilag 8.1.

var igennem en alsidig vurdering af udvalgte teknologier til begrænsning af traditionel blodtransfusion at kunne give et bidrag til planlægningen inden for det transfusionsmedicinske område. Teknologierne, som ISPOT har beskæftiget sig med, består af fire lægemidler og tre teknikker.

Konkret har projektet haft til formål:

- ❖ At bestemme den bedste evidens for de udvalgte teknologiers kliniske effekt, risici og omkostningseffektivitet.
- ❖ At beskrive brugen af teknologierne i de deltagende lande samt at undersøge nationale og internationale forskelle i brugen.

Et yderligere formål – dog i første omgang kun gældende for Canada – var at udvikle et beslutningsstøtteværktøj for patienter, der står foran valg af transfusionsbehandling forud for en transfusionskrævende operation. For Danmark har denne del af projektet kun været af metodologisk interesse.

Afgrænsning

ISPOTs overordnede tilrettelæggelse, dvs. at gennemføre et projekt med samme grunddesign i 10 forskellige lande, kom i sagens natur til at sætte afgørende præg på delprojekternes udformning og gennemførelse i deltagerlandene. Projektet er afgrænset til kun at beskæftige sig med planlagte operationer.

I lighed med de øvrige lande fokuserede det danske projektarbejde i sine analyser alene på de udvalgte teknologier til begrænsning af traditionel blodtransfusion og omfatter ikke undersøgelser vedrørende blodbanksvirksomhed eller blodforbruget i sig selv. Udvælgelse af de teknologier, der skulle blive genstand for vurderingen, skete primært ud fra den forudsætning, at der på daværende tidspunkt (1995) forelå tilgængelige resultater af klinisk kontrollerede forsøg. Andre blodbesparende alternativer som fx hypotensiv anæstesi eller leukocytfiltrering, som sidenhen har været omtalt og anvendt herhjemme og derfor ville have været relevante, indgår ikke i projektet.

Projektet blev gennemført med en MTV-tilgang, dog var der ikke tale om en “klassisk” MTV. Det lå uden for projektets rammer at gå i dybden med alle fire MTV-elementer, der ifølge dansk MTV-tradition ideelt bør analyseres (Teknologien, Patienten, Organisation og Økonomien) (11). Belysning af organisations- og patientelemen-

terne blev nedprioriteret til fordel for en analyse af anvendelsesmønstre. Hvad angår teknologiernes omkostningseffektivitet, blev dette belyst internationalt på meta-analyseplan uden at der kunne gennemføres supplerende konkrete beregninger på nationalt plan.

1.3 Teknologier til begrænsning af allogen blodtransfusion

De alternative teknologier, der blev udvalgt til at indgå i ISPOT, omfatter såvel farmaka som teknikker og udstyr. Det drejer sig om lægemidlerne aprotinin, desmopressin, tranexamsyre (TXA), epoetin (EPO) og epsilon-amino-capronsyre/EACA (som ikke markedsføres i Danmark og derfor ikke indgår i det danske projekt) samt teknikkerne Akut Normovolæmisk Hæmodilution (ANH), autotransfusion/Cell Salvage (CS) og Præoperativ Autolog Donation (PAD).

Teknologierne fungerer på følgende måder:

- ❖ *Lægemidler:* Aprotinin, desmopressin og tranexamsyre (TXA) tilhører gruppen antifibrinolytika. Præparaterne mindsker blødning. Epoetin (EPO) fremmer dannelse af røde blodlegemer. Aprotinin forhandles i Danmark som Trasylol® (BAYER), desmopressin som Minirin® (FERRING) og tranexamsyre som Cyklokapron® (PHARMACIA & UPJOHN). EPO forhandles som Eprex® (JANSSEN-CILAG) og Reconorm® (ERCOPHARM).
- ❖ *Akut Normovolæmisk Hæmodilution (ANH):* Defineres som udskiftning af blod med erstatningsvæsker (kolloid- eller krystalloidopløsninger) under isovolæmiske betingelser (dvs. samme volumenfylde). Fuldblod tappes af patienten lige før operationen og erstattes med anden væske, fx NaCl. Opstår der blødning, er det fortyndet blod patienten mister. Patientens eget blod gives tilbage til patienten under afslutningen af operationen.
- ❖ *Autotransfusion/Cell Salvage (CS):* Fortages på to måder – enten per- eller postoperativ. Der opsamles blod fra blødninger under eller efter operationen ved hjælp af forskellige typer udstyr og procedurer, hvorefter blodet – i “vasket” eller “uvasket” form – gives tilbage til patienten ved re-infusion under eller efter operationen.
- ❖ *Præoperativ autolog donation (PAD):* Et vist antal portioner af patientens blod tappes i ugerne før operationen og opbevares til operationsdagen. Bliver der brug for blodtransfusion, får patienten (så længe det haves) sit eget blod.

1.4 Blodforbrug og risici ved allogen blodtransfusion

Blodtransfusion ved pludselig blodtab under operation kan være livreddende. Blod gives også postoperativt af forebyggende grunde samt for at fremme patientens udskrivning eller rehabilitering. Allogen blodtransfusion, dvs. transfusion af blod fra en fremmed donor, er den traditionelle måde at behandle perioperativt blodtab. Øget fokus på det transfusionsmedicinske område igennem 1990'erne medførte, at man så nærmere på indikationerne for såvel allogen blodtransfusion som for alternativer hertil.

Det danske donorblod

De fleste lande har for længst afskaffet automatiske "transfusionsudløsnings-tærskler", under hvilke *alle* patienter modtager blod (12). En transfusion gives nu fortrinsvis, hvis der er klinisk indikation for det. Der er dog fortsat tale om et meget stort antal patienter, der modtager blod i forbindelse med operative indgreb (13, 14).

I perioden 1990-92 gennemførte gruppen for "Safe ANd Good Use of blood In Surgery" (SANGUIS) en omfattende undersøgelse af perioperativ transfusionspraksis i forhold til 6 forskellige typer operationer (13). I studiet indgik 43 sygehuse fra 10 europæiske lande, herunder Danmark. Undersøgelsen viste store variationer, såvel landene imellem, som inden for det enkelte land – også i Danmark – og der efterlystes etablering af kliniske retningslinier og kvalitetssikringsprocedurer (15). Undersøgelsen påpegede, at der var behov for en nærmere belysning af, hvilke faktorer der ligger bag den varierende transfusionspraksis.

I det danske sundhedsvæsen er det en tradition, at blod gives af frivillige, ubetalte donorer og betragtes som "en gave til folket". Danmark har i sidste halvdel af 1990'erne haft en donorstab på omkring 260.000 donorer, organiseret i 79 lokale donorkorps (16). Antallet af bloddonorer og det årlige antal tapninger kulminerede sidst i 1980'erne (1989: 298.000 donorer og 448.000 tapninger) og har siden været faldende, jf. figur 1.1. I 1998 blev der transfunderet 323.000 portioner "blod", nærmere betegnet enheder røde blodlegemer (erythrocytter), svarende til 61 portioner pr. 1.000 indbyggere (17). Danmark har tradition for et relativt højt blodforbrug. I 1993 anvendte Danmark således 63 erythrocytenheder pr. 1.000 indbyggere mod fx 46 i Sverige (8) og indtog sammen med Belgien en klar førerposition i sammenligning med de andre europæiske lande.

TABEL 1.1**Antal donorer og tapninger, 1990-99**

År	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Donorer	290.339	283.744	271.394	268.301	262.936	260.837	258.836	258.146	254.814	249.270
Tapninger	436.179	397.430	393.806	401.810	399.884	392.276	378.058	375.840	371.771	362.538

Kilde: (16)

Risici ved blodtransfusion

Bivirkningerne af allogen blodtransfusion synes at være været faldende i de seneste år, men omfatter dog fortsat infektiøs hepatitis, HIV, uforlidelighedsreaktioner og mulighed for immunsuppression (12). I Danmark, hvor man udover HIV og hepatitis B også screener for hepatitis C, menes allogen blodtransfusion med hensyn til disse infektioner aldrig at have været mere sikkert end nu (18). En til stadighed eksisterende risiko (som også er tilstede ved transfusion af prædoneret autologt blod) er “administrative fejl” (forbytningsfejl), der kan føre til alvorlige akutte komplikationer.

Trods omhyggelig donorudvælgelse og screening af blod er allogen blodtransfusion således stadig forbundet med risici.

Herhjemme har fokus især været rettet mod *immunsuppression* (svækkelse af immunforsvaret). At der i forbindelse med blodtransfusion sker en påvirkning af immunsystemet (immunmodulation), som resulterer i immunsuppression, dokumenteredes første gang i 1970'erne (19). Den bagvedliggende mekanisme for blodtransfusionens påvirkning af immunsystemet er endnu ikke fuldstændig klarlagt og spørgsmålet om hvilke elementer i de anvendte blodkomponenter, der er ansvarlige for den iagttagne immunsuppression, har derfor længe været centralt. Samtidig har såvel danske som internationale studier beskæftiget sig med at sætte den iagttagne immunsuppression i sammenhæng med kliniske udfald efter blodtransfusion med særlig fokus på øget postoperativ infektionsfrekvens og evt. cancerrecidiv (tilbagevenden af kræftsygdom). På grund af modstridende resultater og metodologiske problemstillinger er heller ikke den kliniske betydning af den transfusionsrelaterede immunsuppression fuldstændig klarlagt.

En meta-analyse, gennemført i tilknytning til ISPOt-projektet og publiceret i 1998 (20), fandt ikke evidens for, at allogen blodtransfusion øger risikoen for postoperative infektioner, cancerrecidiv eller øget dødelighed blandt patienter med kolorektal cancer. Der ef-

terspørges flere og større klinisk kontrollerede forsøg. Der refereres til syv forudgående systematiske reviews af uønskede følgevirkninger efter allogen blodtransfusion hos cancerpatienter, der heller ikke førte frem til nogen endelig afklaring, idet fire af disse reviews konkluderede, at en øget risiko er til stede, mens de restende kom frem til den modsatte konklusion (20). Også i Danmark hersker der divergerende opfattelser, underbygget af forskningsresultater med forskellige udsagn – især vedrørende spørgsmålet om øget kræft risiko (21, 22).

Fjernelse af leukocytindhold gennem filtrering af donorblod med henblik på at modvirke immunmodulation samt andre bivirkninger ved blodtransfusion, er indgået som en betydningsfuld parameter i ovennævnte forskning. En del af de bivirkninger, der tilskrives leukocytindhold i donorblodet, har været kendt længe, og allerede igennem en lang årrække har man anvendt en procedure, der kunne reducere donorblodets leukocytindhold med ca. 75% (ved adskillelse af visse af blodets bestanddele). Da dette ikke viste sig tilstrækkeligt, er der i løbet af 1990'erne blev udviklet en række filtre (leukocytdepleteringsfiltre), som på en forholdsvis enkel og effektiv måde kan fjerne 99,9% af leukocyterne fra de cellulære blodkomponenter (19). I Danmark er der udført en række studier vedrørende leukocytfiltrering, der har drejet sig om afklaring af det optimale tidspunkt for filtrering af donorblodet (straks efter tapning versus "bedside", dvs. lige før transfusionen gives) (22), lagringstidens betydning (23) samt effekten af leukocytfiltreret donorblod på immunsystemet, overvejende hos cancerpatienter (24, 25).

De danske undersøgelser har bl.a. været medvirkende til de amerikanske sundhedsmyndighedernes beslutning om, at alt donorblod fremover skal leukocytdepleteres. I Danmark udgjorde andelen af leukocytdepletteret blod ca. 9% af det årlige forbrug af donorblod i 1998 (17), og Dansk Kirurgisk Selskab har vedtaget at patienter, der gennemgår tyktarmsoperationer udelukkende bør modtage leukocytfiltreret blod.

Registrering af transfusionskomplikationer ("haemovigilance") på landsplan er i løbet af 1990'erne indført i en række europæiske lande – i Frankrig indført ved lov med anmeldelsespligt, i Tyskland, Schweiz, England og Holland på anonym og frivillig basis (i forventning om at opnå en større grad af indberetning). I Danmark har Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI) nedsat en arbejds-

gruppe med henblik på at indføre en tilsvarende anonym indsamling af data vedrørende transfusionskomplikationer fra og med 1999. Oplysningerne samles i Dansk Registrering af Transfusionsrisici (DART), som er en del af den nationale kliniske database Dansk Transfusionsdatabase, som DSKI sammen med Århus Amt er ansvarligt for. DART omfatter udover immunologiske og smitteforårsagede komplikationer også registrering af “administrative” fejl og forbytninger (26).

Haemovigilance-indsamlingen skal i første omgang afdække, hvilke transfusionskomplikationer, der forekommer og i hvilket omfang. Sideløbende vil det være opgaven at overveje, hvilke forhåndsregler, der måtte være relevante for at undgå risici. En oplagt mulighed for at mindske uønskede følgevirkninger ved blodtransfusion er at indskrænke selve blodforbruget. Dette er der taget initiativ til med Sundhedsstyrelsens seneste “Vejledning om behandling med blod, blodkomponenter og visse blodderivater samt forholdsregler mod komplikationer hertil” fra 1998 (27). Her anføres, at enhver behandling med blod skal baseres på lægelig vurderet indikation og en afvejning af, om anden terapi kan være relevant for at behandling med blod kan undgås.

1.5 Det danske transfusionsvæsen – organisatoriske forhold

I Danmark anvendes mere blod pr. indbygger end i de øvrige europæiske lande, som vi plejer at sammenligne os med (8). En af forklaringerne kunne være, at Danmark har tradition for en mere liberal transfusionsmedicinsk praksis end de øvrige lande. En anden mulig forklaring kan ligge i den måde, transfusionsvæsenet er organiseret på i Danmark (18).

Det høje forbrug af blod (60 portioner røde blodlegemer pr. 1.000 indbyggere i 1996) skal således ses i sammenhæng med den store grad af decentralisering (ca. 65 selvstændige blodbanker og 79 lokale donorkorps i 1996/7), der er kendetegnende for det danske transfusionsvæsen – og som historisk kan føres tilbage til, at områdets udviklede sig ud fra en “græsrods”-baggrund (16, 28).

Bloddonor

Det første danske donorkorps blev oprettet i 1932 af en gruppe “gamle” spejdere, der opstillede to betingelser, som stadig er grundlæggende for transfusionsvæsenet i Danmark: Der forlangtes ano-

nymitet mellem donor og patient, og der måtte ikke ydes betaling til donor. Der blev etableret en række lokale donorkorps i de større byer. I 1950 fandtes der donorkorps i tilknytning til alle sygehuse (29). I 1998 fandtes der registrerede bloddonorer svarende til ca. 10% af den voksne befolkning (49:1.000 indbyggere), hvilket ligger i toppen af, hvad der er gængs i andre europæiske lande (16). Også Danmarks blodtapningsfrekvens (72:1.000 indbyggere i 1996) har ligget over det europæiske gennemsnit. Bloddonorernes 79 lokale donorkorps er på landsplan sammensluttet i paraplyorganisationen "Bloddonorer i Danmark", tidligere "Landskomiteen af Danmarks Frivillige Bloddonorer". Donororganisationens administrative arbejde finansieres ved at sygehusene betaler et gebyr for hver tapning til det lokale donorkorps.

Blodbanker

Grundlæggelsen af de danske blodbanker fandt sted i årene efter anden verdenskrig baseret på erfaringer fra krigskirurgien og teknologiske fremskridt. Også her var der tale om lokale initiativer. Det var sygehusenes narkoselæger og kirurger, der stod bag etableringen af den enkelte blodbank – under kraftig opbakning fra den lokale befolkning. Igennem 1950'erne opstod der blodbanker⁷ på flere og flere sygehuse (29). Udviklingen førte til, at ethvert sygehus i Danmark blev til en selvforsynende enhed med eget donorkorps, blodbank og læger. Denne struktur er i ret stor udstrækning bevareret endnu. Dette til trods for, at man for flere årtier siden analyserede sig frem til, at landets blodbehov ville kunne dækkes af 11-12 regionale transfusionscentre (30, 31).

Centraliseringer

I lyset af øgede krav til sikkerhed, tiltagende specialisering og avanceret ny teknologi blev effektiviteten af transfusionsvæsenet taget op til overvejelse i alle vestlige lande i begyndelsen af 1990'erne. Frankrig nedlagde mere end trefjerdedel af sine blodbanker. Lande som Holland og England, som i forvejen har betydelig færre blodbanker eller transfusionscentre i forhold til indbyggere, vil reducere antallet yderligere (31). Visionen er, at et moderne europæisk transfusionscenter skal kunne betjene 1-1,5 mio. mennesker og fremstille 80.000 til 250.000 blodportioner per år.

⁷ Ved en blodbank forstås en sygehusafdeling, der har til opgave at tappe, fremstille, opbevare og fordele blod, blodkomponenter og evt. blodderivater til patientbehandling, samt at udføre de for blodtransfusion nødvendige serologiske og andre serodiagnostiske laboratorieundersøgelser (38).

Også i Danmark er man inden for de senere år gået i gang med en regional samordning af lokale blodbanker. I 1996 var blodvirksomheden regionalt organiseret i tre af amterne (Fyns amt, Sønderjyllands og Århus amter) samt i H:S (Hovedstadens Sygehusfællesskab). I Fyns amt blev de fire mindste af amtets ni blodbanker nedlagt som led i omstruktureringen (18). I H:S samledes fire blodbanker i en hovedblodbank og tre satellitter⁸. Centralisering af denne art muliggør en bedre udnyttelse af donorblod, øget kvalitetssikring og reduktion af ressourceforbrug. En af de væsentligste ulemper er derimod, at blodet fremover skal transporteres mellem sygehusene (9).

Anvendelse af avanceret laboratorietechnologi, edb og telemedicin er afgørende forudsætninger for en sådan udvikling. Her tænkes på edb-baserede blodbanksystemer, der betyder fælles donorregister, administration og lagerstyring samt mulighed for at indføre moderne testmetoder⁹ med henblik på en hurtigere og mere sikker ekspedition. Øget information og kommunikation er nøgleord i udviklingen (32).

1.6 Regulering af transfusionsområdet

Donorblod blev indtil 1950'erne udelukkende anvendt som transfusion af fuldblod. Denne anvendelse er siden hen blevet suppleret med og nu helt afløst af en mere rationel håndtering af donorblodet. I dag adskilles blodet i dets forskellige bestanddele, der anvendes hver for sig – dvs. der bruges kun netop den bestanddel af blodet, som den enkelte patient har behov for.

I Danmark betragtes blod og blodprodukter som lægemidler, hvis produktion, kvalitetssikring og kvalitetskontrol er underlagt lægemiddeloven (33). Der skelnes mellem to typer blodprodukter, jf. figur 1.1 (næste side):

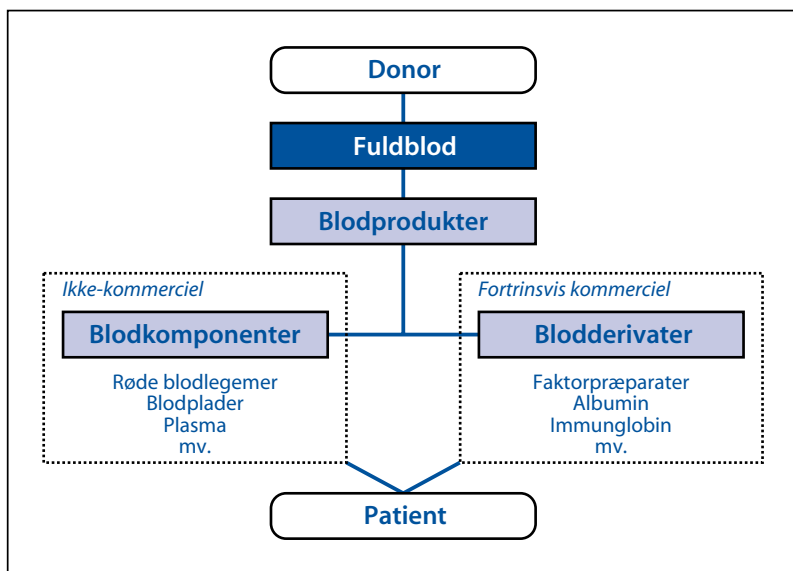
- ❖ Blodkomponenter, der er lægemidler fremstillet af fuldblod ved konventionel blodbanksteknik.
- ❖ Blodderivater, der er industrielt fremstillede lægemidler, udvundet af humant blod/plasma (27).

8 Hovedbanken foretager alle de aktiviteter, der traditionelt varetages af en blodbank, samt betjening af satellitterne med analyser af blod, klinisk rådgivning og administrativ støtte. Satellitterne står for tåpningen og for samarbejdet med hovedbanken på den ene side og sygehusafdelingen på den anden side. Desuden varetager satellitten en akutfunktion.

9 For eksempel "computer-forlig", der siden 1995 er anvendt på Fyn og senere i H:S og Københavns amt som hhv. BAC-test (Blodtypekontrol, Antistofscreen, Computerkontrol) og BAS test (Blodtype-Antistof-Screentest). Metoden betyder, at den traditionelle forligelighedsprøve kan udelades, således at blodet kan udeliveres i løbet af få minutter (18, 32).

FIGUR 1.1

Forarbejdning af donorblod



Indførelse af blodkomponentterapi som erstatning for transfusion af fuldblod skete i løbet af 1980'erne, men først i 1992 kunne fraktionering og blodkomponentterapi betragtes som 100% gennemført i Danmark (34). Sygehusenes forbrug af røde blodlegemer har hidtil været styrende for antallet af blodtapninger, og mængden af det derved udvundne plasma har som regel været tilstrækkeligt til produktionen af blodprodukter. Et lovindgreb på området (blodforsyningsloven af 1997) pålagde blodbankerne en *forpligtelse* til at medvirke til fremskaffelse af råvarer til industrielt fremstillede blodprodukter (35).

Dansk selvforsyning

I 1989 udsendtes der et EU-direktiv, der forpligtede fællesskabet til at stræbe efter selvforsyning med blod og blodprodukter inden for de nærmeste år (36). I Danmark havde Sundhedsstyrelsen i 1985 nedsat et blodproduktudvalg bl.a. med henblik på tilrettelæggelsen af selvforsyningspolitikken. Udvalget henhører i dag under Lægemiddelstyrelsen. Danmark opnåede selvforsyning (82%) med blodderivater i 1990 (34). Blodforsyningsloven forpligtede amterne til at levere gratis plasma til Statens Serum Instituts produktion af blodprodukter og pålagde sygehusene pligt til at aftage disse produkter (35).

Lovfæstelsen, der gav Statens Serum Institut eneret på produktion af blodderivater, gjorde det muligt fortsat at værne om dansk selvforsyning. Denne havde været truet af, at Klagenævnet for Udbud i en kendelse fastslog, at produktion og leverancer af blodprodukter til Danmark ifølge EU-lovgivningen skal i licitation til alle EU-lande (37). Dette skete på baggrund af, at Danmark pga. af sin på frivillige aftaler baserede nationale selvforsyningspolitik var blevet indklaget af firmaet Immuno Danmark A/S.

Sundhedsstyrelsens Transfusionsmedicinske Råd

Blodbankerne betragtes funktionelt, organisatorisk og økonomisk som en integreret del af sygehusvæsenet og er derved underlagt sygehusloven (38, 39). Det er de enkelte amter og H:S, der i vid udstrækning står for tilrettelæggelsen af forsyningspolitikken og beslutningstagningen på blodområdet i den enkelte region. Der er således tale om en grundlæggende decentral struktur. På nationalt plan nedsatte Sundhedsstyrelsen – på opfordring af Dansk Selskab for Klinisk Immunologi – i 1994 en central rådgivningsinstans, Det Transfusionsmedicinske Råd (18). Rådet er sammensat af repræsentanter for Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og relevante lægevidenskabelige selskaber. Rådet har til opgave at rådgive Sundhedsstyrelsen i transfusionsmedicinske forhold, og dets primære formål er at give rekommandationer til de decentrale blodbanker. Til trods for den formelle decentrale struktur af det danske transfusionsvæsen, anses politikker og procedurer at være forholdsvis ens over hele landet.

Tilsyn og vejledning

Sikkerhed omkring blod og blodprodukter er kommet i fokus inden for det seneste årti. Der er nu strenge regler for accept af donorer og pligt til at screene alle blodportioner for smitemarkører. Der er stillet krav om autorisation af blodbankerne (ved Sundhedsstyrelsen), om regelmæssig inspektion af blodbankerne og om etablering af selvstændig kvalitetskontrol i hver enhed (31). Mens det er Lægemiddelstyrelsens opgave at føre tilsyn med blodbankerne, varetager Sundhedsstyrelsen en overordnet sikkerhedsmæssig overvågning af blod og blodprodukternes fremskaffelse og anvendelse på nationalt plan. Indberetning (til Sundhedsstyrelsen) af positive donor-tests og af bivirkninger i forbindelse med brug af blodderivater er obligatorisk, mens registrering af komplikationer ved blodtransfusion sker på frivillig basis på nationalt niveau, men er lovpligtig på lokalt ni-

veau. Sundhedsstyrelsen udgav i 1997 en vejledning om udvælgelse og tapning af donorer (28) og i 1998 en vejledning om behandling med blod, blodkomponenter og visse blodderivater (27). Sundhedsstyrelsens vejledninger er udarbejdet i samarbejde med Sundhedsstyrelsens Transfusionsmedicinske Råd.

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Forløbet fra udvælgelsen og tapningen af donorer, over bearbejdning, laboratorieundersøgelse og kvalitetskontrol af blodet til korrekt transfusion af patienten på operations- eller sengeafdelingen, omfattes af det samlede begreb transfusionsmedicin (18). Disciplinen er en del af det lægefaglige speciale, Klinisk Immunologi. Specialets videnskabelige sammenslutning, Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI) blev etableret i 1970 som Dansk Blodtypeserologisk Selskab og skiftede til sit nuværende navn i 1983 (29). Selskabet har netop udgivet en revideret udgave af sine Transfusionsmedicinske Standarder (første gang publiceret i 1994), der beskriver en række standardprocedurer, sikkerhedsregler og forhold, der anses for god praksis for transfusionsmedicinsk virksomhed (38).

2

Fremgangsmåde ved ISPOT

ISPOT-projektet var opdelt i følgende hoved-aktiviteter:

- ❖ Litteratursøgning og meta-analyser vedrørende teknologiernes kliniske virkning samt systematisk litteraturoversigt vedrørende den økonomiske effektivitet (gennemført primært af den canadiske gruppe under inddragelse af viden og erfaring hos de øvrige nationale grupper).
- ❖ Organisatorisk beskrivelse af transfusionsvæsenet (udført af hvert deltagerland, udvalgte emner samlet og opsummeret internationalt).
- ❖ Variationsundersøgelse vedrørende teknologiernes anvendelse omfattende to spørgeskemaundersøgelser og opfølgende interview (udført som koordinerede, men i øvrigt selvstændige delprojekter i hvert deltagerland).

Udarbejdelse af et patient-beslutningsstøtteværktøj vedrørende transfusionsalternativer indgik indledningsvis i gruppens arbejde, men blev til en næsten ren canadisk aktivitet, fordi anvendelsesmuligheden for værktøjet i de øvrige deltagerlande var uafklaret.

En nærmere beskrivelse af projektorganisationen samt deltagende forskere og institutioner gives i bilag 8.1 om ISPOT-gruppen. Der indgik ca. 6-8 personer i den canadiske koordinationsgruppe. I de øvrige 9 lande var der som regel tilknyttet 2 forskere pr. nationalt projekt. Den samlede ISPOT-gruppe repræsenterede en bred tværfaglighed, omfattende bl.a. læger fra forskellige specialer og subspecialer (kirurgi, anæstesiologi, epidemiologi, klinisk immunologi, hæmatologi, patologi, infektionsmedicin, folkesundhed). Endvidere bestod gruppen af sociologer, politologer, økonomer, statistikere og sygeplejersker.

Samarbejdet skete dels via løbende e-mail (og fax) kommunikation, dels ved ca. halvårlige fælles planlægningsmøder, samt – for de europæiske deltagerlandes vedkommende – årlige besøg af den canadiske hovedprojektleder.

2.1 Meta-analyser og review

Undersøgelserne blev gennemført på grundlag af systematiske elektroniske søgninger i de internationale databaser MEDLINE og EMBASE, suppleret med manuel søgning i bibliografier og andet materiale. Principperne for udvælgelse og gennemgang af litteraturen beskrives i kapitel 3 og 4, dvs. i tæt sammenhæng med præsentation og diskussion af resultaterne. Arbejdet med meta-analyserne resulterede bl.a. i en ISPOT-relateret metodeartikel¹⁰. Alle ISPOT-review, der indgår i kapitel 3 og 4, er publiceret som videnskabelige artikler i internationale, amerikanske eller canadiske tidsskrifter.

I 1998 foretog det australske medlem af ISPOT sammen med sin nationale forskergruppe (Systematic Review Group, Faculty of Medicine and Health Services, University of Newcastle) en opdatering af ISPOTs arbejde ved anvendelse af de samme grundlæggende principper. De australske resultater, der kort præsenteres i kapitel 3, er endnu ikke publiceret, men sammenskrevet i en (intern) konsulentrapport til brug for de australske sundhedsmyndigheder.

2.2 Tilrettelæggelse af undersøgelse af anvendelsesmønstre

Undersøgelsen af teknolgiernes brug blev igangsat i alle 10 deltagende lande, dog ikke færdiggjort i Spanien. Dataindsamlingen foregik i perioden 1995-1998.

Det fælles design

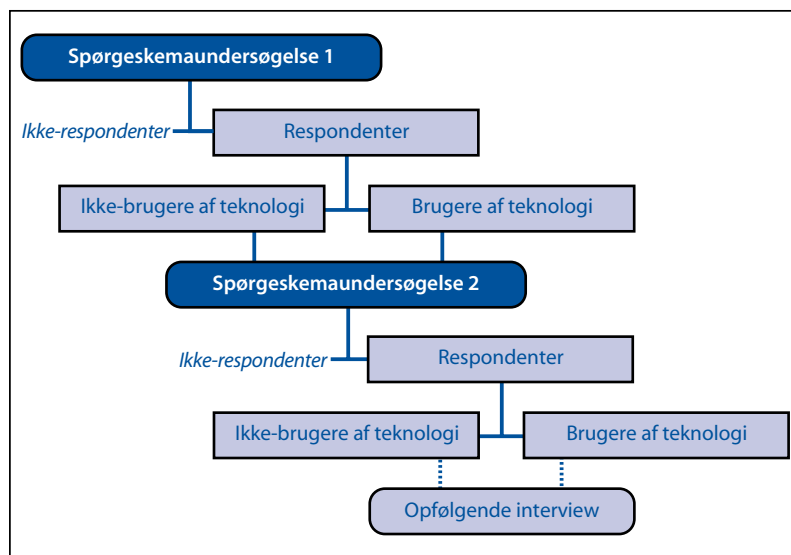
Undersøgelsen omfattede enten alle eller et tilfældigt udvalg af sygehuse med medicinsk/kirurgisk sengekapacitet i deltagerlandene (eksklusive Spanien). Der blev udviklet to spørgeskemaer af den canadiske koordinationsgruppe, som af de øvrige lande blev tilrettet hvad angår sprog og udformning. Det første spørgeskema var en forespørgsel i form af et postkort eller A4-side, hvor modtageren blev bedt om at oplyse, om teknologierne blev brugt på sygehuset med henblik på at nedsætte behovet for allogen blodtransfusion inden

¹⁰ Clark HD, Wells GA, Huet C, McAllister FA, Salmi LR, Fergusson D, Laupacis A, Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Controlled Clinical Trials* 1999;20(5):448-452 (263)

for ortopæd- eller hjertekirurgi og (for de fleste landes vedkommende) en række andre relevante specialer (spørgeskemaundersøgelse I). Det andet spørgeskema var mere omfattende og beregnet til at indhente information af såvel kvalitativ som kvantitativ art vedrørende omfanget af brugen (spørgeskemaundersøgelse II). To af de 9 lande (Frankrig og Japan) gennemførte kun spørgeskemaundersøgelse I. Undersøgelsens forløb er vist i figur 2.1. Oplysningerne blev indsamlet og analyseret i de enkelte lande. Landenes opsummerede resultater blev indsamlet af koordinationsgruppen i standardiseret tabelform.

FIGUR 2.1

Forløb af undersøgelsen vedrørende teknologiernes anvendelse



Forbehold: Da de fleste lande udsendte spørgeskemaerne til flere modtagere på de enkelte sygehuse og/eller skemaerne i de to successive undersøgelser kom i hænderne på forskellige personer, optrådte der i alle landenes undersøgelserne en række uoverensstemmende besvarelser, hvorvidt en teknologi blev brugt inden for et speciale/en afdeling eller ej. Uoverensstemmelserne blev behandlet på to måder. Det blev forsøgt at indhente efterfølgende, afklarende svar skriftligt eller telefonisk. Hvis dette ikke var muligt, blev svaret accepteret som sand i alle lande undtagen Australien, som konsekvent antog svaret fra anden spørgerunde som sand.

Den danske undersøgelse

I Danmark gennemførtes spørgeskemaundersøgelserne I og II henholdsvis i efterår 1996 og 1997. Spørgeskemaerne var engelsksprogede, dog tilpasset det danske undersøgelsesdesign mht. form og indhold.

Spørgeskemaundersøgelse I

Den indledende spørgeskemaundersøgelse havde til formål at identificere brugere og ikke-brugere (på afdelingsniveau) af de udvalgte teknologier. Spørgeskemaundersøgelsen omfattede alle afdelinger på danske sygehuse, der potentielt udfører transfusionskrævende kirurgi eller behandler patienter i forbindelse med transfusionskrævende indgreb. De udvalgte afdelingstyper relaterede sig til følgende specialer og subspecialer:

- ❖ Anæstesiologi
- ❖ Kirurgi, herunder børnekirurgi
- ❖ Kirurgisk gastroenterologi
- ❖ Plastikkirurgi
- ❖ Thoraxkirurgi
- ❖ Karkirurgi
- ❖ Urologi
- ❖ Gynækologi og obstetrik
- ❖ Neurokirurgi
- ❖ Ortopædisk kirurgi
- ❖ Oto-, Rhino-, Laryngologi (øre-næse-hals)
- ❖ Parenkym-/Organkirurgi

Antallet af specialer, der er medtaget i spørgeskemaundersøgelsen, er betydeligt større i den danske undersøgelse end i de øvrige delta-gerlandes spørgeskemaundersøgelser, som typisk kun dækker ortopædkirurgiske, urologiske samt hjerte- og karkirurgiske afdelinger. Den danske "udvidelse" er sket ud fra den overvejelse, at Danmark for det første er et lille land med forholdsvis få afdelinger af samme type og for det andet, fordi teknologiernes udbredelse i Danmark sandsynligvis ville være forholdsvis begrænset. Derfor ansås det for hensigtsmæssigt, at give en undersøgelse vedrørende kendskab og brug af teknologierne den størst mulige bredde.

Der blev i alt identificeret 241 afdelinger, fordelt på 62 sygehuse med mere end 50 senge¹¹. Der er tale om 180 afdelinger med kirurgisk aktivitet (som i de senere resultatopgørelser defineres som de egentlige *Brugere*¹² eller *Ikke-brugere*) og 61 tværgående anæstesi-afdelinger, hvis oplysninger blev anvendt til at understøtte/korrigere/supplere de "kirurgiske" afdelingers svar. Der blev fremsendt et enkelt udformet spørgeskema med følgebrev til alle 241 afdelinger, adresseret til den administrerende overlæge. Der blev fremsendt én skriftlig rykker til dem, der ikke havde svaret inden for den angivne svarfrist.

- ❖ Fremover anvendes udtrykket "kirurgisk" afdeling for alle afdelingstyper med kirurgisk aktivitet, dvs. inklusive urologisk, gynækologisk og øre-næse-hals afdelinger.

Spørgeskemaundersøgelse II

Den opfølgende spørgeskemaundersøgelse II henvendte sig selektivt til de i spørgeskemaundersøgelse I identificerede brugere og ikke-brugere med henblik på en kvantificering af brugen og en afklaring af holdningerne til de alternative teknologier. I undersøgelsen indgik alle afdelinger, der havde besvaret spørgeskemaundersøgelse I (ekskl. 6 afdelinger, der i mellemtiden var nedlagte og dermed udgik af undersøgelsen). Der udsendtes skemaer til i alt 225 afdelinger, fordelt på 60 sygehuse. Spørgeskemaerne blev også her stilet til de administrerende overlæger. Ligeledes blev der rykket skriftligt én gang.

Der er arbejdet med to hovedgrupper af spørgeskemaer:

1) *Bruger-skemaer*

Der blev udarbejdet grundskemaer for hver af de syv teknologier, der indgår i det danske delprojekt, som igen var udspecificeret i forhold til de enkelte specialer.

Bruger-skemaerne vedrørende lægemidlerne aprotinin, desmopressin, TXA og EPO, samt PAD henvendte sig til de kirurgiske afdelinger, mens skemaerne for ANH og autotransfusion/CS henvendte sig til anæstesiaafdelingerne.

¹¹ Identifikation af afdelingerne skete på baggrund af Sundhedsstyrelsens Sygehusklassifikation 1996, Lægeforeningens Vejviser 1996 og supplerende oplysninger.

¹² Når der i rapporten er tale om "brugere" og "ikke-brugere" af teknologierne menes der sygehusafdelinger/ sundhedsprofessionelle, der anvender dem i forbindelse med operationerne. De modtagende patienter kaldes vedblivende for "patienter".

2) Ikke-bruger-skemaer

Der blev udfærdiget tre typer skemaer, et til ANH, et til auto-transfusion/CS og et til de resterende fem teknologier (lægemidlerne og PAD).

Sidstnævnte henvendte sig til alle kirurgiske afdelinger, der var blevet identificeret som ikke-brugere. Skemaet blev desuden sendt til afdelinger, der var brugere på højst to af teknologierne, men ikke-brugere i forhold til de øvrige.

Databearbejdningen udførtes ved hjælp af SPSS (Software Program for Social Science). Resultaterne præsenteres i kapitel 5 og 6.

2.3 Interview og edb-støttet gruppeproces

I Danmark gennemførtes der i 1997/98 fire semi-strukturerede telefon-interview med repræsentanter for de videnskabelige selskaber for kirurgi, ortopædkirurgi, anæstesi og klinisk immunologi. I lighed med spørgeskemaerne tog undersøgelsen også her udgangspunkt i en fælles, engelsksproget interviewguide, som i dette tilfælde blev oversat til dansk og tilpasset. Hovedpunkterne er i tematiseret form gengivet i kapitel 6.

I efteråret 1999 afholdt MTV-instituttet et edb-støttet gruppemøde med anvendelse af et elektronisk mødesystem (GroupSystem), der muliggjorde en effektiv udveksling og strukturering af deltagernes synspunkter. Formålet var at få en samlet diskussion af ISPOT-resultaterne i relation til dansk transfusionspraksis. Med udgangspunkt i et foreløbigt rapportudkast og egen faglig baggrund diskuterede 17 deltagere projektets resultater og de undersøgte teknologiers aktuelle og eventuel fremtidige rolle i det danske sundhedsvæsen. Deltagerne kom fra fagområderne anæstesiologi, karkirurgi, klinisk immunologi, organkirurgi, ortopædkirurgi, thorax-kirurgi og urologi. Herudover var politisk-administrative synsvinkler og patientinteresser repræsenteret (jf. bilag 8.2). Tilkendegivelser og konklusioner fra mødet har dannet baggrundsmateriale for det sammenfattende kapitel og færdigredigeringen af rapporten.

3

International meta-analyses on efficacy and safety

Concern about the side-effects of allogeneic blood transfusion, especially the transmission of viral infections, has led to the development of a variety of methods intended to minimize perioperative transfusion. These include pharmacological agents (aprotinin, desmopressin, tranexamic acid (TXA), erythropoietin (EPO), acute normovolemic hemodilution (ANH), intra- and postoperative autotransfusion/Cell Salvage (CS), and preoperative autologous donation (PAD). Meta-analyses of randomized trials of all of the technologies were performed by the ISPOt-group, using exposure to perioperative allogeneic blood transfusion as the primary outcome. The ISPOt-results which are all published as papers in reviewed scientific journals (c.f. chapter 1.1) are summarized here. Additionally, the main results of the Australian up-date (c.f. chapter 2.1) of the meta-analyses are presented.

3.1 Search strategy and data collection

Medline searches were performed with no restrictions for the dates 1966 to 1996 (March 1997 for aprotinin, desmopressin (DDAVP), and TXA, April 1997 for autotransfusion/CS), to identify all articles with any of the following terms as a text word: aprotinin; DDAVP; desmopressin acetate; I-desamino-8-D-arginine vasopres-

TECHNOLOGIES:

Aprotinin
Desmopressin
TXA = Tranexamic acid
EPO = Erythropoietin
ANH = Acute normovolemic hemodilution
Autotransfusion/CS = Autotransfusion/cell salvage
PAD = Preoperative autologous donation

sin; tranexamic acid; erythropoietin; hemodilution; autotransfusion; cell salvage; device; or blood transfusion; autologous. An extensive EMBASE search was done as well. All the titles and abstracts were examined for studies evaluating the efficacy of the technologies for minimizing perioperative blood use. The manufacturers of the drugs were asked to identify any articles or reports on this subject. The references of all relevant randomized trials, reports, review articles, and previous meta-analyses (40, 41) were searched for other potentially useful trials.

Only randomized trials in which the technologies were compared with a concurrent control, and which described the proportion of patients receiving at least one unit of allogeneic red blood cells were included. (Studies on autotransfusion/CS in cardiac surgery were limited to the evaluation of autotransfusion/CS initiated after coming off cardiopulmonary bypass.) Studies were included irrespective of whether they were full publications, abstracts or letters to the editor; used placebo or open-label controls; or were published in English or non-English journals. Because they have been shown to lead to biased estimates of treatment effect (42, 43), articles that were described as randomized, but in which clinicians could have been aware of which treatment the patient would receive (e.g. allocation by chart number, birth date, etc.) were excluded. Duplicate publications, studies of children, non-elective surgery, and trials in which patients were randomized postoperatively were excluded.

Data from the studies were independently abstracted onto study data forms by two individuals. Disagreements were resolved by consensus. Except for the meta-analysis of ANH, no attempt was made to conceal the identity of the author or the medium of publication. The primary outcome measure was the proportion of patients receiving at least one unit of allogeneic packed red blood cells. A range of other relevant data were abstracted¹³. The methodological quality of the studies was reported using the Jadad scale (44). The Jadad scale contains questions about three items: the process of randomization, double blinding, and the description of withdrawals. Tests for heterogeneity were performed for each meta-analysis, and if positive, the studies that appeared to be the major contributors to the

13 Other data abstracted from the studies were the dose of medication used for pharmaceutical agents; the volume of blood withdrawn for ANH; the type of surgery (primary or re-operation), peri-operative myocardial infarction, re-operation because of bleeding and pre-operative use of aspirin for cardiac surgery; the route of administration (intravenous or subcutaneous) and the total dose (low (<1800 units/kg) or high (>1800 units/kg)) of erythropoietin; the intra and post-operative transfusion thresholds reported (hemoglobin >100 g/l, 80-100 g/l or <80 g/l; hematocrit was converted to hemoglobin by multiplying by 3.3).

heterogeneity were evaluated in an attempt to discover the reasons. The data were analysed using Meta-Analyst (45).

3.2 Results

The results on efficacy are presented as odds ratios (OR) or relative risk (RR) with 95% confidence intervals. An OR or RR of 1.0 suggests that there was no difference between treatment and control, an OR or RR less than 1.0 suggests that fewer patients in the treatment group received at least one allogeneic transfusion, and an OR or RR of greater than 1.0 suggests that more patients in the treatment group received at least one allogeneic transfusion. A p value <0.05 was considered statistically significant. Blood savings are specified as weighted mean differences (WMD) with 95% confidence intervals.

For some of the Australian results, Number Needed to Treat (NNT) is given. NNT is usually defined as the number of patients who need to be treated to prevent one additional negative outcome (e.g. death or stroke). In these reviews the negative outcome was “exposure to allogeneic blood”. Besides this primary outcome, the assumption, that reduction in allogeneic blood transfusion (and an eventually immuno-suppressive effect) would lead to lower rates of postoperative infections, was tested – with “any infection” as an additional outcome. (Any infection = wound infection/complication and fever noted in the postoperative period).

Limitations: As regards the outcome in the design of the meta-analyses, it has to be acknowledged that the primary outcome “avoidance of at least one unit of allogeneic blood” is not a clinical endpoint, but rather should be seen as a “process” outcome. The question as to what extent the saving of one or two units of allogeneic blood (by using the technologies) influences a factor such as morbidity, was not the main issue of the reviews.

Another limitation which should be mentioned is the fact that the trials included in the reviews of ANH, autotransfusion/CS and PAD were not double blinded, but based on open, not concealed randomization. For drug technologies it was obviously easier to achieve blinding than with the other interventions.

Aprotinin

ISPOT-results (cardiac surgery)

There were 45 trials of aprotinin for cardiac surgery in 44 publications (46-89) which studied a total of 5808 patients, of whom 3355 were randomized to receive aprotinin. The largest trial randomized 1784 patients, and the median size of the trials was 63 patients.

- ❖ Overall, aprotinin reduced the rate of exposure to transfusion of allogeneic blood by a (relative) 69 % (OR 0.31 (0.25- 0.39)).

In order to determine whether aprotinin was more effective in some patients than others, its efficacy in a number of subgroups was evaluated including the dose of aprotinin, type of surgery, aspirin use, the transfusion threshold, the type of control used and the Jadad score.

- ❖ The efficacy of aprotinin was similar in all subgroups of patients, except for statistically non-significant trends towards a greater effect of aprotinin in studies using a higher dose, and in the studies in which the transfusion threshold was >100 g/l of hemoglobin compared with those in which the transfusion threshold was <80 g/l.
- ❖ The test for heterogeneity was statistically significant among the high dose aprotinin trials ($p=0.001$), but it was not possible to identify any clinical or methodological reason for this.
- ❖ *Blood savings:* The mean number of 1.43 (1.25-1.61) fewer units of allogeneic blood was given to aprotinin treated patients in the studies that reported this outcome.
- ❖ *Complications:* There was no statistically significant difference in the frequency of perioperative myocardial infarction (8.0% in aprotinin treated patients and 5.6% in patients in the control groups: OR 1.12 (0.82 to 1.53). Furthermore, patients receiving aprotinin required fewer re-operations because of bleeding after surgery than patients in the control group (mean 1.8% versus 5.2%; OR 0.46 (0.29-0.73)).

Australian update (cardiac and other types of surgery)

56 studies reporting 57 trials (46-96, 264-267) – the vast majority in cardiac surgery – involved 6761 patients, of whom 3894 were randomized to receive aprotinin.

- ◆ Overall, aprotinin reduced the rate of transfusion of allogeneic blood by a (relative) 30% (RR 0.70 (0.65-0.77)).
- ◆ The absolute risk reduction was 21%, and on average 5 patients would

have to be treated with aprotinin so that one would avoid allogeneic transfusion (NNT 4.7 (4.0-6.1)).

- ◆ The relative effect of aprotinin appeared similar in cardiac and other types of surgery.
- ◆ There seemed to be some relationship between dose and response (greatest effect, when aprotinin given in high dose).
- ◆ *Blood savings*: 37 trials reported the number of units blood transfused. Overall, aprotinin resulted in a saving of 1.23 units (0.92-1.55).
- ◆ *Transfusion protocol*: There seemed little difference between the effect of aprotinin in trials that employed a transfusion protocol and those who did not.
- ◆ *Complications*: Importantly, use of aprotinin reduced the need for re-operation, and there was a trend towards lower overall mortality in aprotinin-treated patients.

Desmopressin

ISPOT-results (cardiac surgery)

There were 12 studies of desmopressin for cardiac surgery (69, 70, 97-106) involving a total of 793 patients, of whom 386 were randomized to active treatment. All trials but one were placebo-controlled. The largest study enrolled a total of 99 patients, and the median size was 65 patients. Most studies used a dose of 0.3 µg/kg intravenously at the end of cardiopulmonary bypass.

- ❖ In contrast to the other drugs reviewed in the ISPOT-study, desmopressin had no statistically significant effect upon the proportion of patients receiving transfusion (OR 0.98 (0.64-1.50)).

However, in subgroup analyses, the efficacy of desmopressin appeared to vary depending upon the use of aspirin.

- ❖ In studies in which no patients received aspirin, the likelihood of allogeneic transfusion (OR) was 0.75 (0.29-1.97); compared with a likelihood of OR 1.26 (0.81-1.94) if some patients received aspirin, and a likelihood of OR 0.21 (0.07-0.62) if all patients were taking aspirin.
- ❖ *Complications*: In the six trials that reported re-operations for bleeding, 2.0% of patients receiving desmopressin underwent surgery compared with 2.8% in the control groups (OR 0.87 (0.23-3.27)). The frequency of perioperative myocardial infarction was 4.4% in patients treated with desmopressin and 1.6% in patients in the control group (OR 1.85 (0.74-4.62)).

Australian update (cardiac and other types of surgery)

13 trials (69, 70, 98-108) involved 884 patients, of whom 453 were randomized for receiving desmopressin.

- ◆ The pooled relative risk for receiving allogeneic blood was RR 0.99 (0.87-1.11).
- ◆ Overall, there was no evidence of efficacy of desmopressin, and a lack of effect was seen in cardiac trials.

Although the sample size was modest, the analysis ruled out any worthwhile benefit of the treatment.

TXA

ISPOT-results (cardiac surgery)

There were 12 trials of TXA in cardiac surgery (71, 72, 78, 80, 84, 85, 89, 99, 109-112) with a total of 882 patients, of whom 497 were randomized to TXA. The median sample size was 47 patients. The majority of studies used a 10 mg/kg bolus followed by a 1 mg/kg infusion for 10 to 12 hours.

- ❖ TXA reduced the rate of transfusion of allogeneic blood by a (relative) 50% (OR 0.50 (0.34-0.76)). The efficacy of TXA appeared similar in all subgroups studied.
- ❖ *Blood savings:* Only 3 studies reported on the volume of blood transfused, and this was reduced by a mean of 0.78 units (0.18-1.39) of allogeneic blood with TXA compared with control.
- ❖ *Complications:* There was no statistically significant effect of TXA on perioperative myocardial infarction (0.4% in the TXA groups versus 1.8% in the control: OR 0.50 (0.13-1.93)) or re-operations because of bleeding (2.4% in patients receiving TXA and 2.9% in patients in the control group: OR 0.93 (0.35-2.46)).

Australian update (cardiac and other types of surgery)

18 trials (71, 72, 78, 80, 84, 85, 89, 99, 109-118) – the majority in cardiac surgery – involved 1342 patients, of whom 758 were randomized to receive TXA.

- ◆ TXA reduced the rate of transfusion by (relative) 34% (RR 0.66(0.54-0.81)).
- ◆ The absolute risk reduction was 18.6%, and on average 5 patients would have to be treated with TXA so that one would avoid allogeneic transfusion (NNT 5.4(4.0-9.6)).
- ◆ In cardiac surgery a 26% (relative) reduction in rate of allogeneic transfusion (RR 0.74 (0.55-1.00)) just reached statistical significance. In non-cardiac procedures the risk reduction was a little greater but the number of trials was too small to draw conclusions.
- ◆ As with aprotinin, there was a trend to lower rates of re-operation due to bleeding and lower overall mortality with TXA.

- ◆ *Blood savings:* A mean of 1.35 (0.75-1.95) fewer units of allogeneic blood was given to TXA-treated patients in the 6 trials that reported this outcome.

Seven trials made a “head to head” comparison between TXA and aprotinin. The use of TXA was associated with a (relative) 21% increase in the risk of requiring allogeneic blood (RR 1.21 (0.83-1.76)), compared with aprotinin. However, this difference did not reach statistical significance. It was concluded that there may be no difference between aprotinin and TXA in their blood-sparing effects, particularly in cardiac surgery. TXA is substantially cheaper than aprotinin, despite the evidence of comparable efficacy. This lower price has to be set against the greater uncertainty about its effect, as there is much more information available for aprotinin (due to a larger number of trials and patients).

EPO

Overall, 21 studies were included in the review.

EPO alone. ISPOt-results (orthopedic and cardiac surgery)

There were three randomized trials of EPO alone in orthopedic surgery (14, 119, 120) with a total of 684 patients (439 of them randomized to receive EPO), and two studies in cardiac surgery (121, 122) with a total of 108 patients (of whom 61 were randomized to receive EPO).

- ❖ EPO reduced the rate of transfusion of allogeneic blood in *orthopedic surgery* by a (relative) 64% (OR 0.36 (0.24-0.56)). In studies with *cardiac patients* the (relative) reduction rate was 75% (OR 0.25 (0.06-1.04)).
- ❖ *Complications:* There was no convincing evidence that EPO alone increased the frequency of thrombotic complications (4% in EPO-treated patients and 9% in those on placebo). However, one study in cardiac surgery reported 7 deaths within 2 months of surgery in 126 patients treated with EPO and no death in 56 who received placebo (121). Four of the death were thrombotic or vascular events.

EPO to augment autologous donation. ISPOt-results (orthopedic and cardiac surgery)

Most studies evaluating EPO to augment pre-operative autologous donation (PAD) were performed on orthopedic patients. There were 11 studies including a total of 825 patients (123-133), of whom 493 were randomized to receive EPO. The median sample size was 62 patients.

- ❖ *In orthopedic surgery* EPO reduced the rate of transfusion of allogeneic blood by (relative) 58% (OR 0.42 (0.28-0.62)), which is a statistically significant decrease.
- ❖ There was no difference between the efficacy of high and low doses of EPO (OR 0.41 (0.26-0.65)) versus 0.48 (OR 0.24-0.96)). The efficacy associated with subcutaneous EPO was higher than for intravenous use, but this difference was not statistically significant (OR 0.32 (0.18-0.57)) versus OR 0.52 (0.31-0.89)).
- ❖ *Blood savings*: The findings on saving of allogeneic blood were very small (mean 0.14 (0.04-0.34) units) in the trials that reported that outcome.

In cardiac surgery there were 5 studies (134-138), only involving 224 patients – of whom 154 were randomized to receive EPO.

- ❖ The (relative) reduction of the transfusion rate in *cardiac surgery* was 75% (OR 0.25 (0.08-0.82)).

Australian update (orthopedic, cardiac and other types of surgery)

28 trials (14, 119-130, 132-146) – mostly in orthopedic and cardiac surgery – included 2295 patients, of whom 1429 were randomized to receive EPO. In 6 trials EPO was used alone prior to surgery, in 19 trials EPO was used as an adjunct to PAD, and was compared to PAD alone.

- ◆ All trials included, EPO reduced the rate of transfusion of allogeneic blood by a (relative) 46% (RR 0.54(0.43-0.68)).
- ◆ The absolute risk reduction was 14.5%, and on average 7 patients would have to be treated with EPO so that one would avoid allogeneic transfusion (NNT 6.9 (5.0-11.1)).
- ◆ The relative risk reduction did not seem to vary to any significant degree according to whether the drug was used alone or in combination with other interventions, particularly PAD. However, the effect seemed less marked when EPO was used alone.
- ◆ There seemed to be a modest dose response relationship (greatest effect when high dose was given). However, this was based on limited data.
- ◆ There was no convincing evidence that the mode of administration of EPO (intravenously or subcutaneously) modified its efficacy.
- ◆ Overall, the relative benefits of EPO in cardiac and orthopedic surgery seemed comparable. In cancer surgery (where the number of trials was small), no benefit of EPO was seen.
- ◆ *Blood savings*: The findings on saving of allogeneic blood were very small (a quarter of a unit) and inconsistent across the small number of studies that reported this outcome.
- ◆ *Transfusion protocol*: The relative benefits of EPO used alone appeared to be less when the drug was employed with a transfusion protocol than when no protocol was used. This trend was not seen when EPO was combined with PAD.

- ◆ *Complications:* On average 40 patients would have to be treated with EPO so that one would avoid “any” infection postoperatively (NNT 40 (13-∞)).

ANH

*ISPO*T-results (orthopedic, cardiac and other types of surgery)

There were 16 trials of ANH, reported in 15 publications (59, 147-160), which described the proportion of patients exposed to at least one unit of allogeneic blood. A total of 615 patients were enrolled, of whom 308 were randomized to undergo ANH. The median sample size of the trials was 30 (range 20-103).

- ❖ When *all eligible trials* were considered, ANH reduced the rate of allogeneic transfusion by a (relative) 69% (OR 0.31(0.15-0.62)), i.e. the likelihood of exposure to at least one unit of allogeneic blood was reduced significantly. When surgical procedures were considered individually, ANH was effective in cardiac and miscellaneous procedures but not in orthopedic surgery.
- ❖ Marked heterogeneity of results was found in both the overall and individual procedure analyses mentioned above. Adverse effects were incompletely reported.
- ❖ In trials in which the volume of blood withdrawn during ANH was less than 1,000 ml the reduction in the likelihood of transfusion failed to reach statistical significance (OR 0.43(0.18-1.02)). On the other hand, studies in which 1,000 ml of autologous blood or more was withdrawn prior to surgery showed large and statistically significant reductions in the likelihood of transfusion (OR 0.16(0.04-0.65)).
- ❖ *Blood savings:* When all trials were pooled, ANH reduced the total of units of allogeneic blood transfused by 2.22 units (0.86-3.57). In trials using transfusion protocol, ANH resulted in a saving of only 0.25 units (0.10-0.60).
- ❖ *Transfusion protocol:* Trials without transfusion protocols showed marked reductions in the likelihood of exposure to allogeneic blood (OR 0.12(0.04, 0.37)), while studies with a transfusion protocol failed to show statistically significant reductions in the likelihood of receiving an allogeneic transfusion (OR 0.64 (0.31-1.31)), i.e. a greater effect in the absence of a transfusion protocol.

Many studies of ANH reported an impressive reduction in blood transfused. Closer examination suggested that these reductions in blood exposure may be due to flawed study design.

Australian update (orthopedic, cardiac and other types of surgery)

24 trials – mostly in orthopedic and cardiac surgery – reported in 22 publications (59, 147-167) included 1132 patients, of whom 595 were randomized to ANH. The trials were very small, the majority having insufficient power to detect a statistically significant benefit from ANH.

- ◆ Overall, ANH reduced the rate of transfusion of allogeneic blood by a (relative) 34% (RR 0.66(0.53-0.82)).
- ◆ The absolute reduction of risk of allogeneic transfusion was 29.1%, and on average 3 patients would have to undergo ANH so that one would avoid allogeneic transfusion. (NNT 3.4 (2.3-6.8)).
- ◆ ANH used in the context of “miscellaneous” procedures appear to be associated with a greater reduction of risk of allogeneic transfusion than when it was employed in cardiac or orthopedic procedures.
- ◆ *Blood savings*: On average, there was a 1.76 unit (1.01-2.51) reduction in the allogeneic blood requirement, and this did not vary according to the type of surgery performed.
- ◆ *Transfusion protocol*: When ANH was employed in the context of a transfusion protocol, the reduction in allogeneic transfusion rate (a relative 18%) was not significant. In comparison, when no transfusion protocol was being used, ANH was associated with an approximate 48% in reduction rate of allogeneic transfusion. The saving in allogeneic blood was under 1 unit when a transfusion protocol was used, compared with 3 units when no protocol was used.

Autotransfusion/CS

ISPOT-results (orthopedic and cardiac surgery)

There were 28 trials reported in 27 publications (148, 152, 168-192) that recruited a total of 2061 patients of whom 1038 were randomized to undergo autotransfusion/CS). The sample size of individual trials varied from 24 to 232.

In *orthopedic* surgery there were 16 trials included. Seven of the trials used autotransfusion/CS devices that wash salvaged blood (3 used postoperatively, 1 intraoperatively and 3 used for both) and 9 of the trials used devices that do not wash salvaged blood (all used postoperatively).

- ❖ Autotransfusion/CS with devices that wash salvaged blood (used intra- or/and postoperatively) decreased the proportion of patients who received allogeneic transfusion by (relative) 61% (RR 0.39 (0.30-0.51)) in *orthopedic surgery*.

- ❖ Autotransfusion/CS with devices that do not wash salvaged blood (used postoperatively) decreased the proportion patients who received allogeneic transfusion by (relative) 65% (0.35 (0.26-0.46)) in *orthopedic surgery*.

Although there was statistically significant heterogeneity in the analysis of both types of devices, it was not possible to identify any clinical or methodological reason for this.

Twelve trials used autotransfusion/CS (unwashed, postoperatively) in cardiac surgery. The studies evaluated devices that were used to collect and reinfuse unwashed shed blood after bypass. No studies of autotransfusion/CS that wash salvaged blood in cardiac surgery met the inclusion criteria of the study.

- ❖ Autotransfusion/CS devices that do not wash salvaged blood were marginally effective in *cardiac surgery* patients when used postoperatively (RR 0.85 (0.79-0.92)).

Randomized trials directly comparing devices that wash the salvaged blood with those that do not, would provide the best evidence of the relative efficacy of the two techniques. However, there were too few studies for this evaluation.

Complications: Autotransfusion/CS did not appear to increase the frequency of adverse events. Although unwashed blood contains factors that can potentially cause an increase in perioperative bleeding, this did not translate into an obvious difference in effectiveness associated with the two types of devices in orthopedic surgery. However, all of the trials evaluating devices that do not wash blood used the devices postoperatively in orthopedic patients. The method of unwashed autotransfusion/CS is not advocated for intra-operative usage because serious side-effects have been reported.

Australian update (orthopedic, cardiac and other types of surgery)

30 trials (148, 152, 164, 168-194), included 2120 patients, of whom 1079 were randomized to autotransfusion/CS.

- ◆ Overall, autotransfusion/CS reduced the rate of allogeneic blood transfusion by (relative) 41% (RR 0.59(0.48-0.72)).
- ◆ The absolute reduction of risk of allogeneic transfusion was 25.4%, and on average 4 patients would have to undergo autotransfusion/CS so that one would avoid allogeneic transfusion. (NNT 3.9 (2.8-6.4)).
- ◆ A larger relative risk was seen with orthopedic procedures than with cardiac procedures.

- ◆ Analyses on the impact of timing of autotransfusion/CS (in intra- or post-operative settings, or with use in both settings) showed no obvious effect on the relative risk of requiring allogeneic transfusion.
- ◆ When autotransfusion/CS was conducted with devices that washed blood, the overall relative risks were lower than with unwashed techniques.
- ◆ *Blood savings*: The average reduction in the transfusion requirement for allogeneic blood was 0.8 units (0.28-1.34) when autotransfusion/CS was compared with no active intervention, and 0.4 unit (0.12-0.94) when autotransfusion/CS was combined with another intervention and compared with that intervention on its own.
- ◆ *Transfusion protocol*: There was a trend to a smaller effect of autotransfusion/CS when it was used in the context of an overall transfusion protocol.
- ◆ *Complications*: On average 48 patients would have to be treated with autotransfusion/CS so that one would avoid any postoperative infection (NNT 48 (22-∞)).

PAD

ISPOT-results (miscellaneous types of surgery)

There were 6 randomized trials (145, 152, 195-198) comparing PAD with a control group in colorectal surgery for bowel cancer (3 studies), hip arthroplasty (2 studies) and liver resection (1 study). The sample sizes of the studies varied from 31 to 423 with a total of 933 patients.

- ❖ All six trials demonstrated a statistically significant decrease in exposure to allogeneic blood in patients who predeposited autologous blood compared with those who did not. All trials included, PAD reduced the rate of allogeneic transfusion by a (relative) 83% (OR 0.17 (0.08-0.32)).
- ❖ For colorectal cancer the likelihood (OR) for receiving allogeneic blood was 0.26 (0.19-0.37), compared with 0.20 (0.00-0.28) in patients who underwent hip arthroplasty.
- ❖ *Transfusion protocol*: Studies that reported use of transfusion protocol found less benefit with PAD, although the difference was not statistically significant (OR 0.25 (0.17-0.37) compared with 0.02 (0.00-0.24) in those that did not report a transfusion protocol.
- ❖ Five randomized studies reported the total number of units transfused (allogeneic and autologous). Autologous donors were

more likely to receive any transfusion (allogeneic and/or autologous red blood cells), with a likelihood of transfusion (OR) of 3.03 (1.70-5.39). These results were minimally affected when the analysis was restricted to the four studies that reported a transfusion protocol (OR 3.29 (1.59-6.82)).

The test for heterogeneity was significant when all trials were combined. However, when the trials were analyzed separately according to the type of surgery and the use of a transfusion protocol, the heterogeneity was no longer statistically significant.

There is a direct relationship between the transfusion rate in the control group and the benefit derived from PAD. This suggests that other methods of decreasing blood transfusion, such as surgical technique and transfusion protocols, may be as important as PAD.

Australian update (orthopedic surgery, cancer surgery)

8 trials (145, 152, 194-199) included a total of 1089 patients, of whom 549 were randomized to PAD. The majority of the patients in these trials donated their blood prior to cancer surgery.

- ◆ Overall, PAD reduced the rate of allogeneic blood transfusion by (relative) 66% (RR 0.34(0.24-0.49)).
- ◆ The absolute reduction in risk of allogeneic transfusion was 46.5%, and on average 2 patients would have to undergo PAD so that one would avoid allogeneic transfusion. (NNT 2.2 (1.6-3.3)).
- ◆ The relative risk for receiving allogeneic blood was lower in the case of orthopedic procedures than for cancer surgery.
- ◆ When trials were analysed according to the rate of transfusion of any type of blood (autologous, allogeneic or both) PAD led to a 25% increase in the rate of this outcome.
- ◆ *Transfusion protocol:* Where a transfusion protocol was being used there was an approximate halving of the rate of transfusion with allogeneic blood. In contrast, when no protocol was being used, the reduction rate was 85%. The trials employing transfusion protocols were almost all in cancer surgery and it is not possible to determine which variable (transfusion protocol or type of surgery) accounts for these apparent differences in transfusion rate.
- ◆ *Complications:* On average 50 patients would have to be treated with PAD so that one would avoid any infection (NNT 50 (11-∞)).

3.3 Discussion

The ISPOt-analyses show that aprotinin, TXA, EPO (both to augment PAD and on its own), autotransfusion/CS and PAD all decrease exposure to peri-operative allogeneic blood transfusion. Desmopressin is not efficacious. There was so much heterogeneity in the

meta-analysis of ANH, and most of the trials were of such poor methodological quality, that it is at present difficult to determine whether ANH is efficacious or not. The results of the meta-analysis of autotransfusion/CS were also difficult to interpret because of the heterogeneity found in some of the analyses. There was no obvious cause for the heterogeneity, but it is possible that it reflects the influence of unknown covariates upon the efficacy of autotransfusion/CS.

The reporting of side-effects in the randomized trials involved in the ISPO-analyses was frequently incomplete. However, there were too few patients enrolled in the studies of pharmaceutical agents to reliably exclude the possibility of a small but clinically important increase in thrombotic side-effects, such as myocardial infarction or graft thrombosis. This is particularly true of EPO in cardiac surgery, where one study found a higher rate of death in patients receiving EPO than in control patients (121). Although this was not statistically significant and may have occurred by chance, only 469 cardiac surgery patients were studied in all of the randomized trials included in this meta-analysis.

It is also concerning that patients who predonated autologous blood were considerably more likely to receive any blood transfusion (autologous and/or allogeneic) than those who did not, a finding that has been reported by others (200). Since the chance of a fatal hemolytic transfusion reaction is in the same order of magnitude as the chance of receiving HIV from an allogeneic transfusion (201, 202), it is possible that autologous donors, if they are more likely to receive transfusion of any kind, are ultimately placed at higher risk than non-donors.

Autotransfusion/CS devices for washed and unwashed blood in orthopedic surgery appeared to decrease the frequency of exposure to allogeneic blood at a similar degree. This finding is important, because devices that wash salvaged blood are more cumbersome to use and more expensive than those that do not. Autotransfusion/CS has both advantages and disadvantages when compared with other alternatives used to minimize exposure to allogeneic blood. Autotransfusion/CS does not carry the risk of side effects from medications, such as the anaphylaxis associated with aprotinin, or the risk of transfusing the wrong unit of blood associated with PAD (7). Also, patients can avoid the inconvenience and time associated with predonation. Disadvantages of autotransfusion/CS include contra-

indications to the reinfusion of salvaged blood (bacterial contamination, malignancy, and sickle hemoglobin) and complications of the procedure itself such as air embolism, nephrotoxicity, and coagulation disorders (7).

The limitations of these meta-analyses should be acknowledged. Firstly, the sample sizes of most of the studies included in these meta-analyses were small. Except for the meta-analysis of aprotinin in cardiac patients, which included 5808 patients, all of the other meta-analyses included less than 1000 patients. Meta-analyses of other interventions, containing more patients than were included in most of the meta-analyses in this study, have still reached false conclusions about efficacy when their results were compared with subsequent “definitive” large trials (203). Thus, the results of this meta-analysis must be interpreted with caution, especially the subgroup analyses (e.g. the efficacy of desmopressin in patients receiving aspirin). Secondly, there was unexplained heterogeneity in the meta-analysis of ANH – and to some extent also in the meta-analysis of autotransfusion/CS – which makes the results difficult to interpret. Thirdly, the frequency of post-operative myocardial infarction, the need for re-operation because of bleeding, and side-effects were not reported in all studies. This supports the belief of others that uniform and comprehensive standards are needed when reporting the results of these studies (204).

The results of these meta-analyses suggest that further large randomized trials using clear transfusion guidelines need to be done. Questions of particular interest include comparison of high and low doses of aprotinin, determining whether ANH is efficacious, establishing whether desmopressin truly is efficacious in cardiac patients on aspirin, and direct comparison of these technologies with each other and with “optimal clinical management”.

Australian follow-up analyses: The analyses of the Australian update differed from the ISPOt-analyses by including a few trials from additional specialties. All in all the ISPOt-analyses and the Australian analyses seem to corroborate one another.

The update gave additional information: Firstly, it is notable (due to the update *and* the ISPOt-results) that for several interventions there was a general tendency towards a decrease in the efficacy of the technology when a transfusion protocol was used. Secondly, the overall *reductions* of allogeneic blood transfused were modest, ranging from

about 1 to 2 units. Reductions were not estimable in the case of PAD, and seemed very small in the case of EPO. Thirdly, in the case of EPO, autotransfusion/CS and PAD there were trends towards lower rates of infection. The number of patients that would have to be treated so that *one* patient would avoid postoperative infection (possibly caused by immunosuppression from receiving allogeneic blood) was in the range of 40 to 50 patients, while aprotinin and TXA were not found effective with regard to this outcome (wound infection/complication and fever noted in the postoperative period).

Finally, the update found a trend towards lower rates of re-operation due to bleeding in relation to TXA as well as aprotinin, while ISPOt-analyses only had this result in the case of aprotinin.

3.4 Results from an additional analysis of adverse effects

The clinical trials included in the ISPOt-analyses have been concerned primarily with the efficacy of these technologies. Reported side effects in the studies have been rare – most likely because they were not looked for (or known to the attending surgeon). On the other hand, information about the safety of the interventions had mostly relied on case reports, uncontrolled studies, and, for the pharmacological agents, extrapolation from non-surgical settings. Therefore, in addition to the ISPOt-study, a more specific search restricted to adverse effects was performed for each individual technology (except ANH) by Faught et al (7)¹⁴. For the pharmacological agents, randomized controlled trials that described the presence or absence of adverse effects were combined in a meta-analysis whenever possible (which have to be distinguished from the previous ISPOt-analyses). In the following, main findings focused on clinical implications are summarized.

Aprotinin

The most common side effects reported with aprotinin include hypersensitivity reactions, renal dysfunction and arterial thrombosis.

The risk of an allergic reaction and possible anaphylaxis with aprotinin is not insignificant, especially in the case of reexposure to aprotinin, where reactions occur in approximately 2.8% of patients. Aprotinin should be avoided entirely within 6 months of previous

¹⁴ Using MEDLINE and EMBASE databases from 1966-97 for the pharmacological agents (for EPO 1985-97) and from 1993-1997 for PAD and autotransfusion/CS.

use because the risk of reaction appears to be highest during this time (205, 206). Although the results from the available trials are conflicting, there is enough evidence to suggest that aprotinin may cause reversible postoperative renal dysfunction in some patients who undergo routine cardiac surgery. There is no way of predicting which patients will be affected.

In the ISPO-T-meta-analysis, there was a nonsignificant trend towards an increase of myocardial infarction in cardiac surgery patients treated with aprotinin. In some randomized trials, the frequency of myocardial infarction and graft thrombosis was increased in patients receiving aprotinin, whereas in others it was not. (Given that the efficacy of aprotinin is well established, it is unlikely that trials will ever be done that enroll sufficient numbers of patients to determine whether aprotinin causes a small but clinically important increase in the risk of myocardial infarction in patients undergoing cardiac surgery.)

Desmopressin

Side effects of desmopressin include facial flushing, headache, hypotension, hyponatremia, water intoxication, seizures and anecdotal reports of thrombotic events.

As for cardiac surgery, several trials have clearly documented a significant decrease in mean arterial pressure and systematic vascular resistance lasting up to 30 minutes after infusion of desmopressin in a substantial portion of patients (103, 105). The hypotension is responsive to a combination of fluids and vasopressors. Too few patients have been studied for any definite conclusion to be made on the safety of desmopressin in orthopedic surgery.

Given the fact that the available studies have failed to show consistently that desmopressin is effective in decreasing the transfusion requirement of patients in cardiac surgery, it seems reasonably to choose more effective alternatives (except in patients with type I von Willebrand disease and mild hemophilia, for whom the use of desmopressin is appropriate).

TXA

Being a synthetic antifibrinolytic, the side effects of this type of pharmaceutical include gastrointestinal symptoms, myonecrosis and thrombosis (cerebral, disseminated intravascular coagulation (DIC), cardiac and venous). However, gastro-intestinal side effects

such as nausea, diarrhea and abdominal cramping have not occurred in the perioperative setting in which it is for the most part given intravenously.

With respect to cardiac surgery, randomized trials (re ISPOt-analysis) have failed to show any increased risk of thrombotic events with TXA. Neither do data from a small number of controlled studies indicate an increase in thrombotic events in orthopedic surgery. DVT (deep vein thrombosis) rates are higher for patients undergoing retropubic prostatectomy than transurethral prostatectomy, and these patients tend to bleed more postoperatively (207, 208). With the use of DVT prophylaxis, the incidence of clinically detected venous thromboembolism in patients undergoing retropubic prostatectomy for prostate cancer was found to be 1.1% to 3.6% (208, 209). As to TXA given with effective DVT prophylaxis in patients undergoing retropubic prostatectomy, more studies are needed.

EPO

With respect to EPO, most experience derives from patients with chronic renal failure undergoing long-term administration of EPO. In contrast, there is a lack of consistent reporting of adverse effects in randomized trials using EPO in perioperative settings which makes definitive statements about safety difficult. In addition, the dose, timing and mode and route of administration and route of EPO is very variable.

As reported in the ISPOt-analysis, in a cardiac surgical trial using EPO alone, there were seven deaths in 126 patients treated with EPO and no death in 56 patients who received placebo (210). Four of the seven deaths occurred while the patients were taking EPO and were due to thrombotic or vascular events. Overall, fatal and nonfatal thrombotic or vascular events occurred in 23% of patients treated with EPO and 29% of patients on placebo. No myocardial infarctions have been reported from any patients treated with EPO to augment PAD. However, published trials using EPO alone and with PAD in cardiac surgery both have enrolled relatively few patients.

Two orthopedic surgery trials (enrolling 524 patients) suggest the possibility of an increase in the risk of DVT with EPO treatment alone (14, 211), especially if the baseline hemoglobin is greater than 130 g/l. However, it has to be kept in mind that the clinical importance of surrogate outcomes such as asymptomatic DVT is not clear (212). There did not appear to be any significant side effects when

EPO was used to augment PAD in orthopedic surgery patients.

Autotransfusion/CS

The main side effects of autotransfusion/CS consist of air embolism, coagulation abnormalities and DIC. There continues to be concern about the use of autotransfusion/CS in patients with sepsis, as well as in patients with cancer.

Autotransfusion/CS with modern devices is generally safe. Air embolism was a relatively frequent complication of the earliest autotransfusion/CS devices but is now a rare complication and appears to be associated with transfusion of blood under pressure. Contact of blood with tissue at the surgical site results in initiation of coagulation and subsequent fibrinolysis of salvage (213). Washing the blood decreases the frequency of these coagulation abnormalities (214, 215). However, the clinical importance of these abnormalities is not clear, because most patients seem to suffer no serious adverse clinical effects from the transfused blood. Temporary hypotension and hyperthermia occurred in 19% and 6% of patients, respectively, who received unwashed blood salvaged after orthopedic surgery (216).

A potential consequence of the coagulation abnormalities present in salvaged blood is DIC. The frequency of the DIC-syndrome is not clear, although one retrospective study of 36,000 patients reported 18 cases (an incidence of 1 in 2,000) (217). Most of the patients were extremely ill, and the syndrome appeared to be related to the patients' underlying illness rather than to the transfusion. Overall, the frequency of serious complications such as DIC caused by coagulation abnormalities appears relatively low.

There is concern that malignant cells may be transfused in oncological patients undergoing surgery. Potential transfusion of malignant cells with autotransfusion/CS has been shown in experimental models (218) and it has been shown that filtering the blood decreases but does not entirely remove malignant cells from the transfused blood (219). A leucocyte filter may be more effective (220). Although some studies have suggested that the prognosis of cancer patients after surgery seems similar to that of patients who did not undergo autotransfusion/CS (221-224), the studies are small, nonrandomized and limited to a small number of cancers. Thus, the safety of autotransfusion in patients with cancer has not been firmly established.

Autotransfusion/CS devices should probably not be used in patients with cancer, unless blood loss is very severe – neither should it be used in patients with frank infection. The benefit/risk ratio of autotransfusion/CS is most favorable in clean surgical operations associated with large amounts of blood loss.

PAD

Potential side effects of PAD include those that result from the donation process itself and those incurred as a result of the autologous transfusion.

Regarding the risks of transfusion itself, autologous blood can be contaminated with bacteria, cause circulatory overload (estimated risk of 1%) (225), or can be associated with clerical, laboratory or ward error (causing transfusion of the wrong unit of blood). The risk of significant bacterial infection from a unit of blood is less than 1 in 1 million, and the risk of death is 1 to 9 million (225).

There is insufficient evidence to conclusively indicate whether a policy of preoperative donation is safer or more harmful than using allogeneic blood. This is because the small risk of HIV and hepatitis associated with allogeneic transfusion must be compared with the possibility of a small increased risk of bacterial infection, transfusion error, and circulatory overload associated with autologous donation – because patients receive more blood overall than patients who do not predonate.

3.5 Summary

The main findings of the ISPO meta-analyses are summarized in table 3.1 together with the results of the additional analysis of adverse effects.

The main results of the ISPO-analyses can be summarized as follows:

- ❖ *Aprotinin and TXA*, but not *desmopressin*, decreased the exposure of patients to allogeneic blood transfusion perioperatively in relation to cardiac surgery.
- ❖ *EPO* decreased exposure to perioperative allogeneic transfusion in orthopedic and cardiac surgery.
- ❖ *ANH* seemed to reduce the likelihood of exposure to allogeneic blood and the total units of allogeneic blood transfused, when

TABLE 3.1**Efficacy, adverse effects and inconveniences**

Technology	Efficacy ¹	Adverse effects ²	Inconveniences
Aprotinin - cardiac	OR 0.31 (0.25-0.39)	Hypersensitivity, renal dysfunction	None
Desmopressin - cardiac	OR 0.98 (0.64-1.50) ³⁾	Hypotension	None
TXA - cardiac	OR 0.50 (0.34-0.76) ³⁾	None known	None
EPO alone - orthopedic - cardiac	OR 0.36 (0.24-0.56) OR 0.25 (0.06-1.04)	Possible increase in DVT ³⁾ Possible increase in thrombosis	Multiple subcutaneous injections preoperatively
EPO & PAD - orthopedic - cardiac	OR 0.42 (0.28-0.62) OR 0.25 (0.08-0.82)	None known None known	No additional inconvenience of EPO when added to PAD
ANH	OR 0.31 (0.15-0.62) (marked heterogeneity)	None known	Reorganization of operating room, coordination of team
Autotransfusion/CS - washed: orthopedic - unwashed: orthopedic - unwashed: cardiac	RR 0.39 (0.30-0.51) RR 0.35 (0.26-0.46) RR 0.85 (0.79-0.92)	Air embolism, coagulopathy	Machine must be available, with some requiring dedicated technician
PAD	OR 0.17 (0.08-0.32)	Exposure to more transfusions (allogeneic and autologous)	Organisation of predonation and cooperation of bloodbank and team

Source: (1)

1) Data from ISPO-T-analyses (2-6)

2) From Faught et al (7)

3) DVT = deep vein thrombosis

all examined trials were pooled. However, there was marked heterogeneity of the results that made the evidence insufficient.

- ❖ *Autotransfusion/CS* decreased the proportion of patients requiring allogeneic blood transfusion perioperatively in orthopedic surgery. In cardiac surgery autotransfusion/CS was only marginally effective when used postoperatively. Autotransfusion/CS devices for washed and unwashed blood in orthopedic surgery appeared to decrease the frequency of exposure to allogeneic blood to a similar degree.
- ❖ *PAD* decreased exposure to allogeneic blood but increased exposure to any transfusion (allogeneic and/or autologous).

- ❖ There was, on average, about a 1-2 unit reduction in allogeneic blood requirement associated with the use of most of the technologies.
- ❖ When the technologies were employed in the context of a transfusion protocol, the efficacy of the technologies generally *decreased*.
- ❖ The ISPOt-analyses were updated by Australian follow-up analyses. Overall, the results seemed to corroborate each other.
- ❖ The reporting of side-effects in the randomized trials included in the meta-analyses was frequently incomplete. Analysing other types of studies, adverse effects were seen in connection with the technologies aprotinin, desmopressin, autotransfusion/CS and perhaps EPO.
- ❖ Use of aprotinin and (probably) TXA reduced the need for re-operation due to bleeding in cardiac surgery. In the case of EPO, autotransfusion/CS and PAD there were trends towards lower rates of postoperative infections.

4

International review of economic analyses

In addition to reviewing the evidence for the efficacy and safety of the technologies (2-7), a study was carried out on their cost-effectiveness. However, the cost-effectiveness of these technologies is less certain and is changing because the risks of HIV and hepatitis from allogeneic blood transfusion have decreased markedly during the last decade (226, 227). Some authorities have called for an increase in the use of technologies to minimize allogeneic blood transfusion (228-231), while others have suggested a more cautious approach, pointing out that the cost-effectiveness of some of these technologies appears unattractive (232-234).

The purpose of the study was two-fold: 1) to review and compare current knowledge about the cost-effectiveness of these technologies, and 2) to assess the methodological quality of the economic evaluations using explicit, published criteria. This information can be used to design future studies that will determine the most cost-effective methods of using these technologies.

4.1 Search strategy and data collection

An economic evaluation was *a priori* defined as a study in which the cost of a technology for decreasing the use of perioperative allogeneic blood was compared with a control group receiving allo-

TECHNOLOGIES:	Aprotinin Desmopressin TXA = Tranexamic acid EPO = Erythropoietin ANH = Acute normovolemic hemodilution Autotransfusion/CS = Autotransfusion/cell salvage PAD = Preoperative autologous donation
----------------------	---

genetic blood alone. To identify studies, the MEDLINE database from 1966 to March 1998 was searched using the following terms: aprotinin, tranexamic acid, desmopressin, DDAVP, erythropoietin, autologous blood transfusion (MeSH term used), isovolemic hemodilution, normovolemic hemodilution, cell salvage, and autotransfusion. The resulting articles were screened for economic evaluations using two published economic evaluation search “filters” published by Briggs and Sculpher (235) and Elixhauser et al (236). In addition, a key word search using the terms ECON* or COST* was conducted on a Reference Manager (Version 7.00) database of over 8500 MEDLINE references retrieved by the International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT). A supplemental EMBASE search restricted to English language journal articles which provided an abstract was performed for the years 1980 to January 1998.

For final inclusion into this review, retrieved studies had to: 1) compare the costs of at least two perioperative transfusion strategies; 2) include the use of allogeneic blood alone in one of the study arms; and 3) indicate that the economic evaluation of the technology was one of the main objectives of the paper. To meet the third criteria, papers had to present costing methodology in the “methods” section and the results of the economic evaluation in the “results” section.

All economic evaluations were divided into one of four types, depending on how the outcome was measured: *cost-comparison* (only costs were compared), *cost-effectiveness* (outcomes were measured in “natural units” such as cost per allogeneic transfusion avoided), *cost-utility* (outcomes were measured as values or utilities), and *cost-benefit* (outcomes were converted into monetary units)(237). Studies were reviewed independently in an unblinded fashion by two investigators using forms developed for this review. The following was determined for each study: a) the methodology and outcomes used to determine effectiveness; b) the resources considered and their method of valuation; c) whether a transfusion threshold was used and adhered to and d) the author’s interpretation of the results.

The quality of study reporting for all evaluations was then assessed using guidelines developed by the *British Medical Journal* Economic Evaluation Working Party (238). These guidelines were developed to increase the quality of economic evaluations submitted for publication and are grouped into three subject areas: study design,

data collection methods, and analysis and interpretation of results. To measure the completeness of reporting, three investigators evaluated each study using a checklist comprising 35 items. Consensus was reached for all criteria about which there was initial disagreement.

4.2 Results

Eighteen articles reporting 20 economic evaluations were identified. The articles evaluated PAD (8 evaluations), autotransfusion/CS (8 evaluations), combined PAD and autotransfusion/CS (1 evaluation), ANH (1 evaluation), a multi-interventional combination of technologies (1 evaluation) and aprotinin (1 evaluation). No studies of desmopressin, TXA or EPO met the criteria for an economic evaluation in this meta-analysis. However, EPO was evaluated in a separate study and included in the discussion.

The methodological quality of the studies varied considerably. Overall, the completeness of reporting was highest for studies of PAD and lowest for those evaluating autotransfusion/CS.

Aprotinin

One American study published in 1997 compared the costs of full-dose aprotinin (initial dose: 280 mg, continuous: 70 mg/h, pump: 280 mg) and half-dose aprotinin (initial dose: 140 mg, continuous: 35 mg/h, pump: 140 mg) with that of allogeneic blood.

The cost-comparison analysis determined that half-dose aprotinin reduced costs by \$281 per case while full dose aprotinin increased costs by \$244 per case. Half-dose aprotinin was also found to be as effective as the full-dose regimen in reducing blood product requirements.

ANH

One cost-comparison study evaluated ANH (239). This evaluation from the United States determined the local cost of transfusing either two units of autologous blood (achieved through ANH) or allogeneic blood. It did not specify any particular surgery and did not include the costs of extra operating room time or personnel.

Two units of blood obtained by ANH cost \$83 compared with \$208 for two units of allogeneic blood (239).

Autotransfusion/CS

The 8 evaluations considered cardiac, orthopedic, vascular, and liver transplantation operations. Six studies were done in the United States (240-245) and one each in Canada (246), and Sweden (247). Seven of the evaluations were cost-comparison studies, one was a cost-utility analysis, and all were published between 1985 and 1995. Seven of the eight evaluations studied devices that wash and filter blood retrieved from the operative field while one studied a device that returned unwashed cells (240). Seven studies directly compared autotransfusion/CS with allogeneic transfusion (240-246) while one study combined it with ANH for orthopedic patients (247).

The results of the cost-comparison evaluations of all autotransfusion/CS varied from a mean saving of \$744 per patient (243) to an additional cost of \$587 per patient (244). In general, autotransfusion/CS was cost saving in operations with high transfusion rates (e.g. liver transplantation and abdominal aortic aneurysm repair). However, the cost-utility analysis determined that autotransfusion/CS use during vascular surgery cost \$120,794/QALY (Quality Adjusted Life Year) for abdominal aortic aneurysm repair and \$578,275/QALY for aortic graft repair of aortoiliac occlusive disease (245).

PAD

The 8 evaluations considered cardiac, orthopedic, vascular, and urologic operations. All evaluations were published in the 1990's and all but one came from the United States (248). Four of the studies were cost-utility studies using decision analysis (232-234, 249), and the others were cost-effectiveness (250) or cost-comparison analyses (239, 248, 251). All studies considered direct costs only.

All studies except that by Roberts (239) found the production and administration costs of a unit of autologous blood to be greater than that for allogeneic blood, with the ratio of costs varying from 1.14:1 (233) to 15.1:1 (232). The highest ratios occurred in operations such as transurethral resection of the prostate in which blood use is rare (232) and consequently the majority of autologous blood is not used.

All four cost-utility analyses found predonation of autologous blood to be more expensive than allogeneic blood, with the cost-utility ratio depending upon the type of surgery. Operations associated with considerable blood loss such as coronary artery bypass grafting or

hip arthroplasty had the lowest cost-utility ratios (\$40,000 to \$508,000/QALY) while operations with less blood loss such as abdominal hysterectomy or transurethral resection of the prostate had higher cost-utility ratios (\$1.3 million to \$23.6 million/QALY).

In contrast, four of the eight studies found that PAD was less expensive than allogeneic blood. According to the authors, the lower costs of autologous blood in this evaluation

- ❖ resulted from a reduction in ancillary service charges (251)
- ❖ was largely caused by the fact that the production charges for autologous blood were lower than those of allogeneic blood (239)
- ❖ was related to the assumption of a high rate of non-A, non-B hepatitis in recipients of allogeneic blood (0.5% per unit), incorporating the indirect costs of hepatitis infection (248)
- ❖ was based on the assumption that the length of hospital admission (for patients undergoing hip arthroplasty) was an average of 1.4 days longer in patients who received two units or more of allogeneic blood (compared with those who received one or no units of allogeneic blood) (250). This was attributed to an increased risk of postoperative infection secondary to immunosuppression induced by allogeneic blood.

The cost of PAD was the same as that of allogeneic blood alone when the average increase in length of hospitalization associated with two or more units of allogeneic blood was reduced to 0.17 days.

PAD and autotransfusion/CS

One study evaluated the combination of both PAD and autotransfusion/CS with the use of allogeneic blood alone (248). This 1991 cost-comparison analysis from Sweden determined the cost of using allogeneic or autologous blood, with or without an autotransfusion/CS, to transfuse 1.5, 2.5, or 3.5 liters of blood in orthopedic surgery.

The combined use of these technologies was usually less expensive than the use of neither, but was considerably more costly than PAD on its own (248).

Multi-faceted intervention

One American study published in 1992 evaluated a multifaceted blood conservation program consisting of intraoperative transfu-

sion, postoperative recovery of blood, ANH and a transfusion threshold of 80 g/L in cardiac patients (252). Blood product usage was measured prior to the conservation program to compare with usage during the program. Charges rather than costs were used, and the cost of the autotransfusion/CS machine itself was not included.

The multifaceted blood conservation program resulted in a net extra cost of \$41 per case.

4.3 Discussion

Pharmaceutical agents: Although some published studies of aprotinin mentioned costs (63, 79), only one met our criteria for an economic evaluation (253). This study found that a relatively low dose of aprotinin was associated with a cost saving. There were no economic evaluations of TXA. Since aprotinin and TXA are given in the operating room, decrease the risk of perioperative transfusion, and (in the case of aprotinin) may decrease the frequency of re-operation because of bleeding after cardiac surgery (2), they may be cost-effective in patients with a high risk of transfusion. However, their benefits must be weighed against the possibility of an increase in cardiac graft thrombosis (which has neither been established nor refuted (2, 7) with its inherent clinical as well as economic consequences.

EPO decreases the frequency of allogeneic transfusion (3), and increases the number of units of autologous blood that can be donated preoperatively (123). However, given that PAD appears economically unattractive on its own, it is likely that the addition of costly EPO will make it even more unattractive (except for the small number of patients who can reliably be predicted to require four or more units of blood). A recently published ISPO-related economic analysis of EPO used alone and as adjunct to PAD in orthopedic surgery reported that the projected health benefits were modest, and that the incremental costs per life-year gained were \$66 million and \$329 million (Canadian) respectively (254).

ANH: One study found that two units of blood collected with ANH was cheaper than two units of allogeneic blood (239). Unfortunately, the efficacy of the technique was not assessed. A recent meta-analysis of randomized trials evaluating the efficacy of ANH suggested that ANH may be effective if more than 1 liter of blood is withdrawn (4). However, the effect was not statistically signifi-

cant in studies where a transfusion threshold was adhered to. Thus, the efficacy of ANH needs to be demonstrated with high quality randomized trials before its cost-effectiveness can be determined. Costs should include increased operating room time and the use of all personnel directly involved with the procedure such as an anesthesia assistant.

Autotransfusion/CS: The studies of intraoperative autotransfusion/CS were of poor methodological quality with the exception of the cost-utility analysis (245). This study found a cost-effectiveness ratio of greater than \$100,000/QALY, largely because of the small benefit in QALYs. Evidence for the efficacy of these devices usually came from chart reviews of a small number of patients in single centres. It was usually impossible to determine how “costs” were derived, or whether they represented true opportunity costs. Commonly, neither the cost of the technicians needed to operate the device nor of the machine itself were considered in the calculations. A recent doctoral thesis that included the costs of technicians found that autotransfusion/CS for cardiac and orthopedic surgery cost more than allogeneic transfusion alone (176). Thus the conclusion of studies suggesting that autotransfusion/CS is cost saving must be interpreted with caution, and further comprehensive economic evaluations in the various types of surgery are needed.

However, autotransfusion/CS has two important advantages over PAD from an economic point of view. First, the cost of repeated pre-operative blood donation is avoided. Second, the blood that is collected is not discarded. These factors are especially pertinent in operations with high transfusion requirements. It would be interesting to compare the efficacy and cost-effectiveness of simple autotransfusion/CS devices (which do not wash or separate the blood) with the sophisticated, more expensive machines that were studied in these economic evaluations.

PAD: Four of the studies of PAD were cost-utility analyses and except for surgical procedures in which the blood loss was particularly large (e.g. bilateral hip replacement), the cost-utility ratios were all greater than \$100,000/QALY. The main reasons for the high cost-utility ratios were the low frequency of HIV or hepatitis in allogeneic blood, the low requirement for peri-operative transfusion in some operations, and the fact that unused autologous blood was discarded. Two additional factors would result in even less at-

tractive cost-utility ratios if these analyses were repeated today: the risks of hepatitis and HIV have decreased even further (226, 227); and less perioperative blood is being used because transfusion thresholds have decreased in many centres. Also, recent studies have shown that patients who predonate autologous blood tend to receive more total (autologous and allogeneic) blood, and thus are exposed to a greater chance of receiving the wrong unit of blood (6). This was not incorporated in any of the economic evaluations.

Given these cost-utility ratios, it is necessary to explore why other studies concluded that the use of autologous blood saved money (239, 248). In one study, it was assumed that autologous blood costs less than allogeneic blood (239). This is highly improbable given the logistics of production (255). A second study incorporated the indirect costs of non-A non-B hepatitis along with a very high probability of transmission of hepatitis with blood transfusion (0.5%) (248). The third study assumed that patients undergoing hip arthroplasty who received allogeneic transfusion had an infection rate that increased hospital stay by a mean of 1.4 days (250). Even if allogeneic transfusion leads to an increase in infection, which is controversial (20, 256, 257), it seems unlikely that this would translate into such a large increase in mean hospital length of stay.

Thus, in general, the economic evaluations suggest that the cost-utility ratios associated with preoperative donation of autologous blood exceed those that are conventionally considered attractive from a cost-effectiveness point of view (258). This might change if it can convincingly be demonstrated that allogeneic transfusion leads to an increase in clinically important postoperative infection (with an associated increase in hospital stay), an increase in the recurrence rate in patients with malignancy, or if new infectious agents such as prions are found to be transmitted via allogeneic blood. Furthermore, if costs associated with patient worry and anxiety associated with allogeneic transfusion were considered, PAD may appear more attractive.

4.4 Summary

Eighteen articles were identified reporting 20 economic evaluations concerning cost-effectiveness of the technologies. The methodological quality of the studies varied considerably. Overall, the studies of PAD were of highest quality. The mentioned cost-effectiveness ra-

tios represent a comparison of the various technologies with allogeneic transfusion, i.e. marginal (additional) effect/marginal costs.

The overall findings were:

- ❖ As to pharmaceuticals, there were no eligible evaluations on desmopressin, TXA and EPO to include in the review. There was only one study on aprotinin, a cost-comparison, which found that half-dose aprotinin reduced costs by \$281 per case, whereas full-dose aprotinin increased costs by \$244 per case, when compared to allogeneic blood. A separately performed economic analysis of EPO in orthopedic surgery concluded that the projected health benefits of EPO were quite modest while the cost-effectiveness ratios were in the range of millions of Canadian dollars per life-year gained.
- ❖ The only eligible study on ANH determined that two units of blood collected with ANH were cheaper than two units of allogeneic blood. However, the study was based on local costs (USA) and did not include costs of extra operating theatre time and personnel.
- ❖ Results of cost-comparison evaluations of autotransfusion/CS varied from mean savings of \$744 per patient to an additional cost of \$587 per patient, while a cost-utility analysis determined that autotransfusion/CS during vascular surgery cost \$121,000 and \$578,000/QALY for two specific operations respectively.
- ❖ With one exception the studies on PAD found the production and administration costs of a unit of autologous blood to be greater than that for allogeneic blood, with the ratio of costs varying from 1.14:1 to 15.1:1. The cost-utility studies found predonation of autologous blood to be more expensive than allogeneic blood with ratios of more than \$100,000/QALY (except for surgical procedures in which blood loss was particularly large).
- ❖ It has to be acknowledged that the methodology of most studies assessing the technologies (except PAD) was too poor to allow final conclusions about their cost-effectiveness. Further studies of good methodological quality are needed to determine the cost-effectiveness of technologies to minimize perioperative allogeneic blood transfusion.

5

Anvendelsesmønstre

Som led i projektet blev der i Danmark og de øvrige deltagerlande foretaget en omfattende dataindsamling i form af to spørgeskemaundersøgelser (jf. afsnit 2.2). Hensigten var at afdække anvendelsesmønstre og eventuelle variationer på nationalt plan og – om muligt – landene imellem. I det følgende kapitel formidles resultaterne af denne indsats. Indledningsvis (i afsnit 5.1) gives et kort overblik over alle deltagerlandenes brug af teknologierne inden for to udvalgte specialer, der bygger på den internationale gruppes sammenligningsundersøgelse af deltagerlandene (1). I afsnit 5.2-5.6 gives en grundig præsentation af den nationale, danske undersøgelse og dens resultater. Det skal fremhæves, at der i spørgeskemaundersøgelserne eksplicit blev spurgt om teknologiernes anvendelse *med henblik på at begrænse brug af allogent donorblod*.

5.1 Hvilke lande bruger hvilke teknologier?

Data fra spørgeskemaundersøgelserne i 8 af de 10 deltagerlande dannede grundlag for sammenligning af brugen af de undersøgte teknologier. Brugen blev sammenlignet indenfor for det ortopædkirurgiske og det hjertekirurgiske speciale, dvs. områder, som indgik med størst sikkerhed i alle landes undersøgelser. Resultaterne er gengivet som andel af sygehuse med det pågældende speciale, som er bruger af teknologien (svarende til “afdelinger” i dansk sammenhæng). Data fra Spanien og USA blev ikke medtaget, da de hen-

TEKNOLOGIERNE:

Aprotinin
Desmopressin
TXA = Tranexamsyre
EPO = Epoitin
ANH = Akut normovolæmisk hæmodilution
Autotransfusion/CS = Autotransfusion/cell salvage
PAD = Præoperativ autolog donation

holdsvis ikke forelå på opgørelsetidspunktet eller var opgjort på en usammenlignelig måde.

Forbehold: Det skal understreges, at resultaterne i figur 5.1 og 5.2 kun oplyser, om en teknologi er brugt i en afdeling/sygehusenhed og ikke i hvilken udstrækning (en afdeling, der brugte en teknologi på 1% af deres patienter, vil have svaret “ja” på spørgsmålet, såvel som en afdeling der brugte teknologien i 100% af tilfældene). Spørgsmål, der skulle belyse omfanget af brugen, blev også stillet i undersøgelsen, men da der her blev anvendt varierende metodik i de forskellige lande, kan resultaterne ikke opgøres som sammenlignelige.

To yderligere begrænsninger ved sammenligningsundersøgelsen må tages i betragtning. For det første er der tale om simple skriftlige indberetninger, der ikke har været underlagt nogen systematisk efterkontrol. Variationerne mellem landene viste sig imidlertid at være så stor, at det er usandsynligt, at disse forskelle kan skyldes upræcis indberetning. For det andet var der i enkelte tilfælde uoverensstemmelse respondenterne imellem, om en teknologi blev anvendt eller ej. Ifølge en canadisk follow-up undersøgelse var dette typisk tilfældet, hvis teknologien blev brugt meget sjældent, hvorefter de pågældende steder for alle landes vedkommende (undtagen Australien) blev registreret som værende brugere. Der må derfor tages forbehold for en mulig let overestimering af brugen af teknologierne.

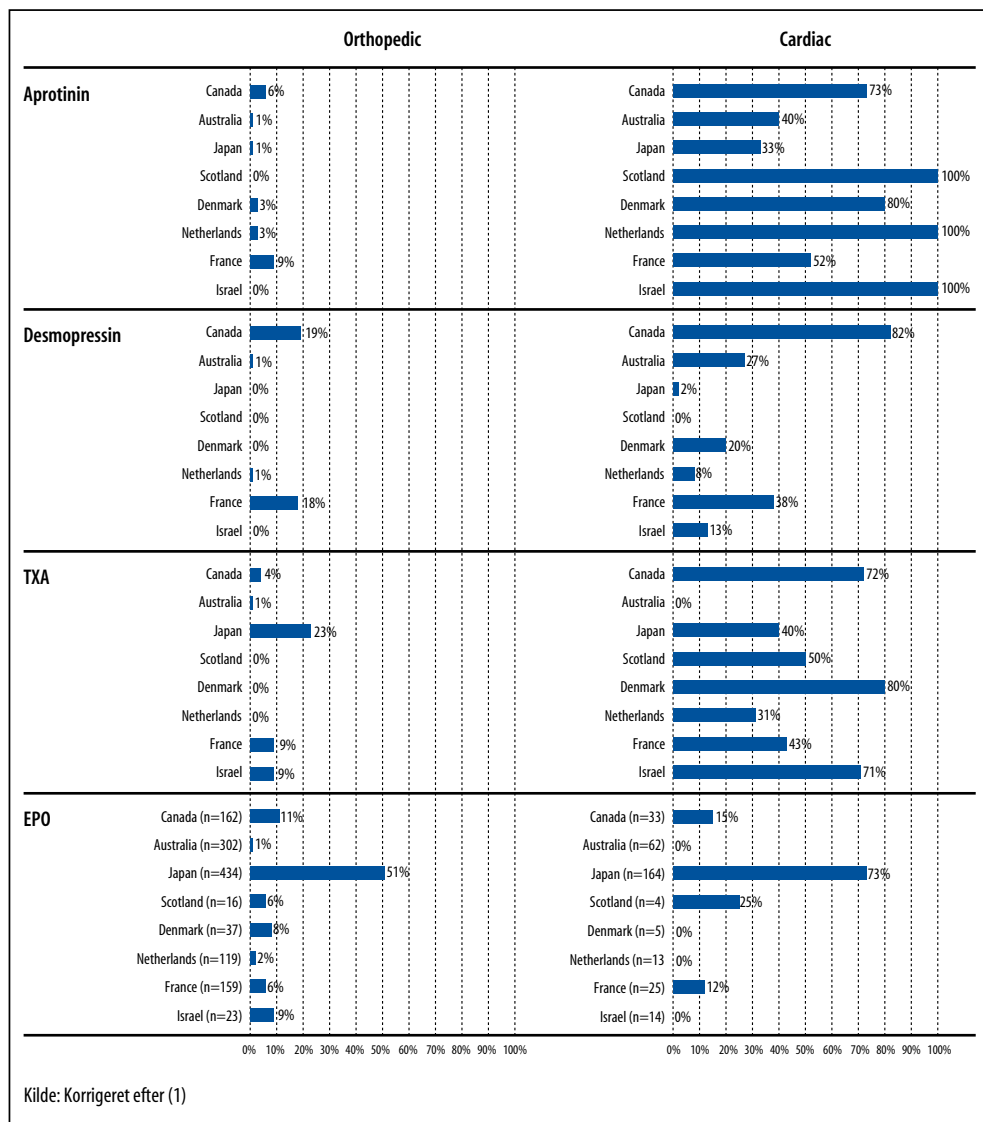
Teknologiernes brug i ortopædkirurgiske sygehusenheder

Det fremgår af figur 5.1, at lægemidlerne gennemgående blev brugt i relativt færre af de responderende ortopædkirurgiske sygehusenheder end i hjertekirurgiske enheder. Aprotinin blev sjældent brugt i alle lande. Desmopressin blev anvendt i knap 20% af enhederne i Canada og Frankrig og næsten ikke i de øvrige lande. Japan førte an i brugen af TXA og EPO, mens anvendelsesgraden i de øvrige lande lå omkring eller under 10%.

Teknikkerne blev generelt brugt i større udstrækning end lægemidlerne, hvad angår de ortopædkirurgiske enheder (jf. figur 5.2). Mens anvendelsen af ANH og PAD var varierende i de forskellige lande (for PAD's vedkommende fra 3% i Danmark til over 50% i Japan, Australien og Canada), lå brugen af autotransfusion/CS gennemgående på, omkring eller over 20% – med den absolut højeste andel i Danmark.

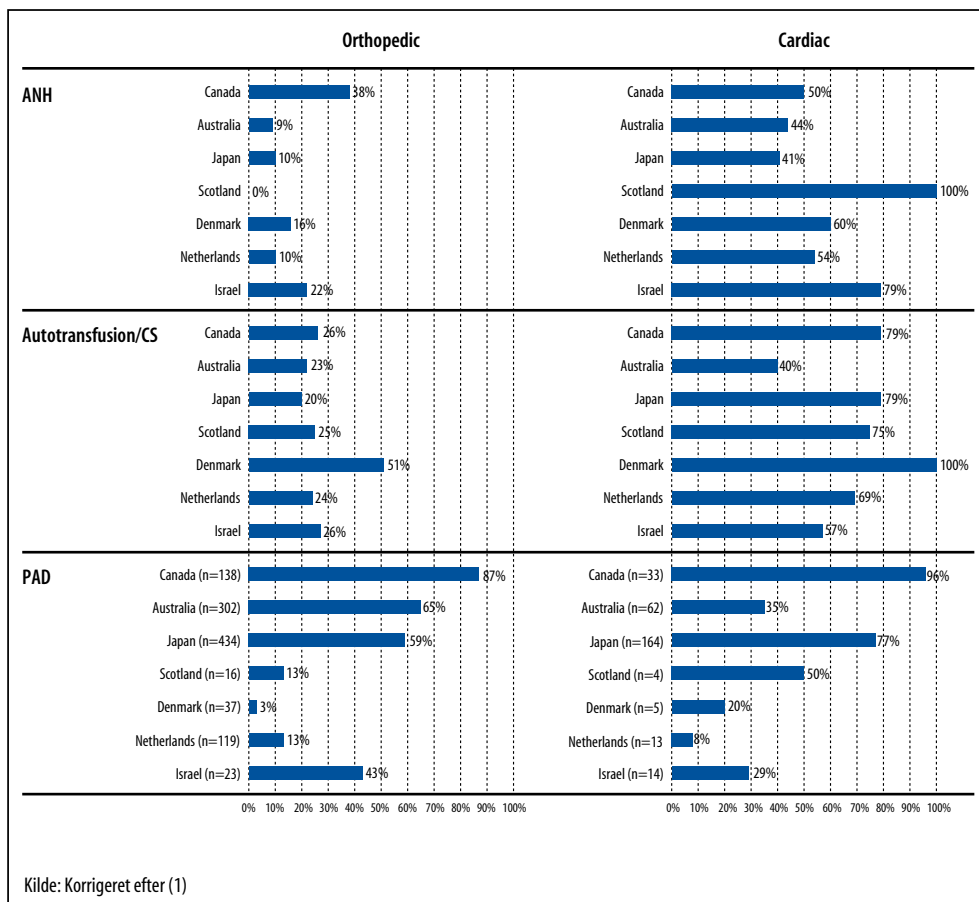
FIGUR 5.1

Andel af afdelinger/sygehusenheder, der var brugere af lægemidlerne inden for ortopæd- og hjertekirurgi



FIGUR 5.2

Andel afdelinger/sygehusenheder, der anvendte teknikkerne



Teknologiernes brug i hjertekirurgiske sygehusenheder

Som nævnt var brugen af lægemidlerne generelt betydelig større blandt de hjertekirurgiske enheder end i ortopædkirurgien, jf. figur 5.1. Dette gælder især aprotinin og TXA. Desmopressin blev derimod brugt betydeligt sjældnere i alle lande undtagen Canada. Hvad angår EPO, lå Japan igen i top med over 70%, mens brugen i de øvrige lande var moderat eller lå på nul.

Vejrørende brugen af teknikkerne viser figur 5.2, at autotransfusion/CS med en enkelt undtagelse (Australien, 40%) var anvendt i over 50% af landenes hjertekirurgiske enheder, som var med i undersøgelsen. Andelen af enheder, der brugte ANH, varierede fra 41-100% mellem landene.

Evidensbaseret anvendelse?

Mønstret for anvendelse af teknologierne varierede betydeligt fra land til land. Udfra et overordnet synspunkt kan Danmark såvel som Holland og Skotland betragtes som lande, hvor brugen af teknologierne var relativt lav med undtagelse af aprotinin, ANH og autotransfusion/CS inden for hjertekirurgien. Det er værd at bemærke, at sygehusene i visse lande brugte desmopressin, som i flere meta-analyser ikke var fundet effektivt (2, 40, 41). Den udstrakte anvendelse af EPO på japanske sygehuse hænger muligvis sammen med, at Japan har været hjemsted for flere klinisk kontrollerede forsøg med EPO for en af producenterne.

I Danmark anvendtes aprotinin og især TXA, som begge har effekt (2), i forholdsvis udstrakt omfang inden for hjertekirurgien. Det samme gælder for autotransfusion/CS (5), der er fundet effektivt på det ortopædkirurgiske og kun marginalt effektivt på det hjertekirurgiske område. Desmopressin og PAD var de mindst anvendte af teknologierne herhjemme. Dette må betragtes som tilfredsstillende set i relation til såvel evidens for effekt som omkostningseffektivitet.

5.2 Den danske undersøgelse – medvirkende afdelinger

Som nærmere beskrevet og begrundet i afsnit 2.2 indgik der en bred vifte af specialer og subspecialer i det danske delprojekt. Undersøgelsen af teknologiernes anvendelse var i lighed med de andre lande baseret på to spørgeskemaundersøgelser, hvis udformning er nærmere beskrevet i afsnit 2.2. Responsen på undersøgelserne fremgår af tabel 5.1. Afdelingerne var så vidt muligt grupperet i henhold til lægelige specialer. Opdelingen skal dog tages med forbehold, idet ikke alle afdelinger var rene, entydigt specialeafgrænsede afdelinger.

De 231 afdelinger (på 61 sygehuse), der besvarede spørgeskemaundersøgelse I, dannede samtidig udgangspunkt for den opfølgende spørgeskemaundersøgelse II. Seks afdelinger udgik dog af undersøgelsen i forbindelse med den anden spørgeskemaundersøgelse, da de viste sig at være fusionerede eller nedlagte i tiden mellem de to spørgerunder. Undersøgelsens endelige omfang var 225 afdelinger (jf. tabel 5.1), fordelt på 60 sygehuse¹⁵.

¹⁵ Som hovedregel findes der på de enkelte sygehuse højst én afdeling for hver af specialerne. Undtagelsen er Rigshospitalet, hvis centerstruktur gør, at den samme specialebetegnelse optræder ved flere centre. Antal afdelinger i tabellernes grupperinger (fx anæstesi-afdelinger) er derfor ikke identisk med antallet af deltagende hospitaler.

TABEL 5.1**Besvarelsesprocenter for spørgeskemaundersøgelse I og II**

Departments/Specialties	SURVEY 1			SURVEY 2		
	Sent N	Responded N	Response rate	Sent N	Responded N	Response rate
General surgery	29	28	97%	27	20	74%
Vascular surgery ¹	1	1	100%	1	0	0%
Gastroent. Surgery	6	5	83%	5	4	80%
Plastic surgery	4	3	75%	3	3	100%
Cardiac surgery ²	5	5	100%	5	4	80%
Urology	6	6	100%	5	4	80%
Soft tissue surgery ³	29	29	100%	27	15	56%
Gynecology	34	32	94%	32	27	84%
Neurosurgery	5	5	100%	5	4	80%
Orthopedic surgery	39	37	95%	37	32	86%
Ear-Nose-Throat surgery	22	20	91%	19	18	95%
Total excl. Anesthesia	180	171	95%	166	131	79%
Anesthesia	61	60	98%	59	56	95%
Total	241	231	96%	225	187	83%

1 Karkirurgi (vascular surgery) udføres på ca. 10 hospitalsafdelinger, oftest som en selvstændig funktion under en afdelingsledelse, der tillige rummer ét eller flere grenspecialer. Der blev på opgørelsestidspunktet kun identificeret én afdeling, der udelukkende udførte karkirurgi

2 Hjertekirurgi (cardiac surgery) udføres på thoraxkirurgiske afdelinger

3 Parenkym-/organkirurgi (soft tissue surgery) er ikke selvstændigt lægeligt speciale

Den samlede besvarelsesprocent var 96% for spørgeskemaundersøgelse I og 83% for spørgeskemaundersøgelse II. Forskellen mellem besvarelsesprocenterne svarer ganske godt til, at det var betydeligt mere arbejdskrævende at udfylde skema II. Anæstesiaafdelingerne, der er den største og mest repræsentative afdelingsgruppe, hvad angår geografisk og sygehusemæssig fordeling, havde meget høje besvarelsesprocenter på hhv. 98% og 95%. Der gøres opmærksom på, at de anførte besvarelsesprocenter kun er udtryk for, at der i det hele taget blev responderet på spørgeskemaet. Især ved det meget omfattende spørgeskema II var langt fra alle spørgsmål besvaret. Antallet af besvarelser vedrørende de enkelte spørgsmål/emner er anført i de respektive tabeller.

5.3 Brug eller ikke-brug i Danmark

Præmisserne for resultaterne i dette afsnit er de samme som for den internationale sammenligningsundersøgelse beskrevet i afsnit 5.1. Derfor gør det samme forbehold sig gældende for hele afsnit 5.3 inklusive tabel 5.2, 5.3 og figur 5.3, nemlig at resultaterne kun oply-

TABEL 5.2**Brugere og ikke-brugere af én eller flere af de undersøgte teknologier**

Departments/Specialties	User		Non user		Total
	N	%	N	%	N
General surgery	16	59%	11	41%	27
Vascular surgery	1	100%	0	0%	1
Gastroent. Surgery	2	40%	3	60%	5
Plastic surgery	2	67%	1	33%	3
Cardiac surgery	5	100%	0	0%	5
Urology	1	20%	4	80%	5
Soft tissue surgery*	13	48%	14	52%	27
Gynecology	24	75%	8	25%	32
Neurosurgery	1	20%	4	80%	5
Orthopedic surgery	20	54%	17	46%	37
Ear-Nose-Throat surgery	8	42%	11	58%	19
Total excl. Anesthesia	93	56%	73	44%	166
Anesthesia	45	76%	14	24%	59
Total incl. Anesthesia	138	61%	87	39%	225

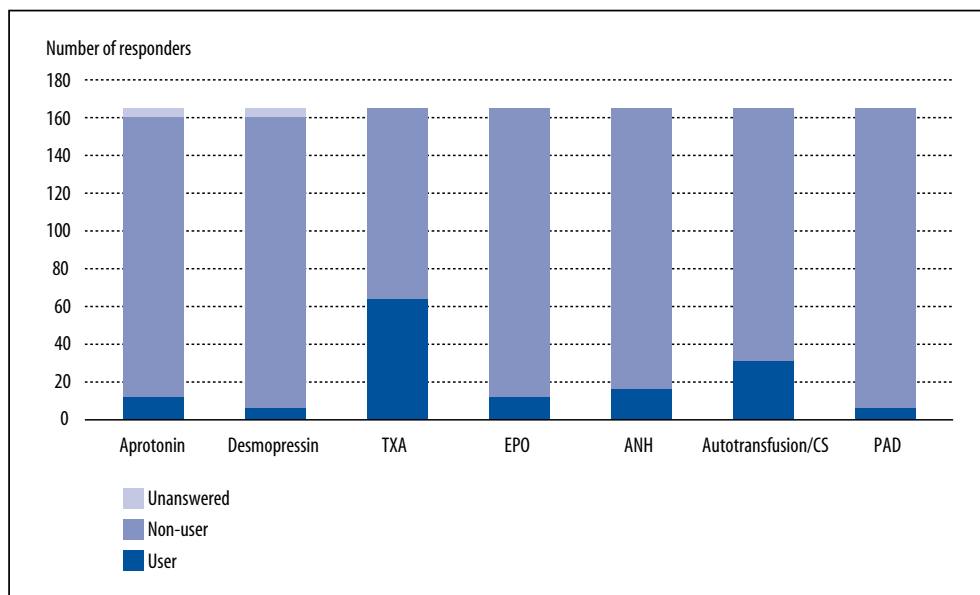
* Parenkym-/organkirurgi er ikke selvstændigt lægeligt speciale

ser om, *at* en teknologi bruges (i omfanget 1% til 100%), men ikke udsiger noget om omfanget af brugen. (Kvantiteten af brugen beskrives efterfølgende i afsnit 5.4). Og det skal atter understreges, at der i spørgeskemaerne eksplicit blev spurgt om teknologiernes anvendelse *med henblik på at begrænse brugen af allogent donorblod*.

I tabel 5.2 anføres, hvilke afdelinger der angav at være “brugere” eller “ikke-brugere” af mindst én af teknologierne, opdelt efter afdelings-type.

Mere end halvdelen af de kirurgiske afdelinger (56%) var *brugere af én eller flere af teknologierne*. I de tværgående anæstesiaafdelinger, der betjener flere af disse specialeafdelinger inden for det enkelte sygehus, var bruger-andelen 76%.

På sygehusniveau (dvs. de medvirkende afdelinger fordelt på de enkelte sygehuse) var der syv ud af 60 sygehuse (12%), hvor teknologierne slet ikke blev brugt. Ikke-brugergruppen udgjorde ca. en tredjedel af de medvirkende små lokalsygehuse. Alle store og mellemstore sygehuse var brugere. Også de større lokalsygehuse var brugere, dog med en enkelt undtagelse. For ca. 70-80% af de store, mellemstore sygehuse og større lokalsygehuse var det gældende, at mindst halvdelen af afdelingerne angav at være brugere af en eller flere af teknologierne.

FIGUR 5.3**Brug og ikke-brug af de enkelte teknologier**

Figur 5.3 beskriver, hvor mange kirurgiske afdelinger, der var brugere hhv. ikke-brugere af den enkelte teknologi. Anæstesiaafdelingerne indgår ikke i opgørelsen.

Lægemidlet TXA var den mest anvendte teknologi (38%; dvs. 63 af 166 afdelinger), efterfulgt af autotransfusion/CS, som i per- eller postoperativ form blev anvendt af 17% (29 af 166) af de responderende kirurgiske afdelinger. PAD brugtes af færrest afdelinger. Også lægemidlet desmopressin var sjældent brugt.

Mens anvendelse af lægemidlerne (som alternativer til blodtransfusion) primært ligger indenfor kirurgernes ordinations- og ansvarsområde, er autotransfusion/CS og ANH teknikker, der fortrinsvis anvendes inden for anæstesiaafdelingernes regi. Det var derfor relevant at opgøre disse teknikkers brug i relation til de medvirkende anæstesiaafdelinger:

- ❖ Autotransfusion/CS blev brugt af 44% af anæstesiaafdelingerne (26 af 59) fordelt på 23 sygehuse.
- ❖ ANH blev brugt af 16% af anæstesiaafdelingerne (10 af 59), svarende til 10 sygehuse.

TABEL 5.3**Andel afdelinger inden for det enkelte speciale, der bruger den pågældende teknologi**

Departments/Specialties	Aprotinin	Desmo-pressin	TXA	EPO	ANH	Autotr./CS	PAD	N
General surgery	11%		48%	4%	11%	7%	7%	27
Vascular surgery						100%		1
Gastroent. Surgery	20%			20%	20%			5
Plastic surgery			67%		33%			3
Cardiac surgery	80%	20%	80%		60%	100%	20%	5
Urology			20%		20%			5
General soft tissue surgery*	4%	4%	44%	7%		4%		27
Gynecology	3%	9%	75%	6%				32
Neurosurgery						20%		5
Orthopedic surgery	3%			8%	16%	51%	3%	37
Ear-Nose-Throat surgery			37%	5%				19
Total excl. Anesthesia	7%	3%	38%	6%	9%	17%	2%	166

* Parenkym-/organkirurgi er ikke selvstændigt lægeligt speciale

Af ovenstående tabel 5.3 fremgår, hvor stor en andel af hver af de 11 typer specialeafdelinger der var brugere af de enkelte teknologier.

TXA anvendtes inden for *flest specialer* – og var især meget udbredt inden for nogle typer specialafdelinger. TXA brugtes således af to-tredjedel af de medvirkende 32 gynækologisk-obstetriske afdelinger, af ca. halvdelen af de 27 almenkirurgiske og de 27 organkirurgiske afdelinger, samt af en tredjedel af de responderende 19 øre-næse-hals-afdelinger. I lighed med aprotinin, brugtes TXA desuden på fire ud af fem thoraxkirurgiske afdelinger.

Autotransfusion/CS anvendtes af godt halvdelen af de 37 ortopædkirurgiske afdelinger og af samtlige medvirkende thoraxkirurgiske afdelinger.

De thoraxkirurgiske afdelinger og almenkirurgiske afdelinger var dem, der anvendte *flest typer af teknologier* (6 af 7 teknologier). De neurokirurgiske afdelinger anvendte *færrest typer teknologier* (1 af 7 teknologier).

5.4 Kvantificering og specificering af brugen

Mens resultaterne af den første spørgeskemaundersøgelse kun gav information om brug og ikke-brug af teknologierne uanset brugens

omfang, havde den anden, opfølgende spørgeskemaundersøgelse til formål at indhente oplysninger om graden af brugen på afdelingerne samt en række andre detaljerede forhold. Imidlertid var besvarelsesprocenten lavere ved undersøgelse II end ved I, jf. tabel 5.1.

I 97 tilfælde forelå flere oplysninger om, i hvilket omfang de enkelte teknologier blev brugt. Afdelingerne besvarede et uddybende skema for hver teknologi, de var brugere af (jf. afsnit 2.2). I dette afsnit opgøres afdelingernes svar vedrørende omfanget af deres brug af *den enkelte teknologi*. Der kan foreligge flere svarskemaer fra samme afdeling, såfremt denne var bruger af flere af teknologierne. Af de uddybende skemaer omhandlede 62 lægemidlerne (besvaret af de kirurgiske afdelinger), mens 35 omhandlede teknikkerne (overvejende besvaret af anæstesiaafdelingerne, i enkelte tilfælde af de kirurgiske afdelinger).

Lægemidlerne

Ingen af afdelingerne brugte lægemidlerne udelukkende i klinisk kontrollerede forsøg. Af tabel 5.4 fremgår, at de afdelinger, som gennemførte forsøg, også var brugere i almindelig klinisk praksis. TXA var det lægemiddel, der oftest blev anvendt i forsøg. Forsøgsvirksomheden med TXA var især knyttet til gynækologisk-obstetriske afdelinger (6 ud af 11).

Som det fremgår af tabel 5.5 blev lægemidlerne i 90% af tilfældene (56 af 62) kun anvendt “somme tider” eller “yderst sjældent”. TXA

TABEL 5.4

Anvendelse inden for klinisk kontrollerede forsøg og/eller i daglig klinisk praksis

Use	Aprotinin	Desmopressin	TXA	EPO	Total
In clinical practice	5	3	34	5	47
In clinical practice & trials	1	–	11	3	15
Total	6	3	45	8	62

TABEL 5.5

Kvantificering af anvendelse i klinisk praksis

Use in clinical practice	Aprotinin	Desmopressin	TXA	EPO	Total
Routinely	–	–	4	–	4
Most of the time	–	–	2	–	2
Some of the time	5	2	27	2	36
Almost never	1	1	12	6	20
Total	6	3	45	8	62

blev anvendt “rutinemæssigt” eller “ofte” af fem gynækologisk-obstetiske afdelinger og en enkelt thoraxkirurgisk afdeling.

Lægemidlerne blev af de forskellige specialer anvendt til følgende operationer:

- ❖ Aprotinin anvendtes primært inden for hjerte/kar-kirurgien (*førstegangs og flergangs koronar by-pass, førstegangs og flergangs hjerteklapudskiftning og fjernelse af abdominalt aortaneurysme*) sekundært inden for almen kirurgi (*prostataktomi, kolektomi, leverkirurgi, hysterektomi og TURP*).
- ❖ Desmopressin blev brugt ved hjerteoperationer og inden for gynækologien (*hysterektomi*).
- ❖ TXA blev ligeledes brugt ved hjerteoperationer, men er hovedsageligt anvendt af gynækologerne ved *hysterektomi*. TXA bruges endvidere af almen- og parenkymkirurger (ved samme operationer som aprotinin) og af øre-næse-hals-læger (*tonsillektomi*).
- ❖ EPO anvendtes i ortopædkirurgien (*ryg-, hofte- og knæoperationer*), i gastro- og parenkymkirurgien (ved tilsvarende operationer som aprotinin og TXA) og endeligt af gynækologer (*hysterektomi*) og øre-næse-hals-læger (*tonsillektomi*).

Aprotinin og desmopressin blev anvendt til patienter i antikoagulationsbehandling såvel som patienter, der ikke var det. Også TXA blev anvendt til begge typer patienter, primært dog til ikke-antikoagulansbehandlede patienter. EPO blev helt overvejende anvendt “alene” og kun i enkelte tilfælde i tilknytning til PAD.

Den danske Lægemiddelstatistik (259) angav 1998-salgstallene for sygehussektoren i definerede døgndoser (DDD) pr. 1000 indbyggere som følgende: Aprotinin <0,006; TXA 0,03 og EPO 0,16. Desmopressin var ikke anført. Afregningspriserne inkl. moms var 0,98 mio. kr. for aprotinin, 2,07 mio. kr. for TXA og 69,37 mio. kr. for EPO. Tallene viste dels et lavt forbrug af aprotinin og TXA, dels en forholdsvis stor udgift til EPO. I statistikken tages der dog ikke hensyn til, hvorvidt lægemidlerne bruges i transfusionsbesparende øje-med i forbindelse med operation eller til andet klinisk formål.

ANH

ANH anvendtes af 10 ud af i alt 59 anæstesiaafdelinger. Teknologien blev anvendt af følgende antal afdelinger til følgende operationer:

- ❖ 3 afdelinger til hjertekirurgi (*førstegangs og flergangs koronar by-pass, førstegangs og flergangs hjerteklapudskiftning*), af én afdeling yderligere til *fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme*, af en anden yderligere til *rygoperationer*.
- ❖ 3 afdelinger til ortopædkirurgiske indgreb (*knæoperationer, stivgørende ledoperationer samt hoftealloplastikker*).
- ❖ 1 afdeling til *colon- og rectum kirurgi*.
- ❖ 1 kun til Jehovas Vidner.
- ❖ Uoplyst – 2 afdelinger.

Kvantificering af brugen:

Inden for hjertekirurgien var det kun én af de tre anæstesiaafdelinger, der anvendte ANH rutinemæssigt (100%) ved hjertekirurgiske operationer. På de to øvrige afdelinger var anvendelsesprocenten for ANH ved de nævnte operationstyper betydeligt lavere ($\leq 50\%$). Anvendelsesgraden inden for colon-rectum kirurgi lå endnu lavere ($\leq 10\%$). Anvendelse ved ortopædkirurgiske operationer blev angivet som sjælden. Anæstesiaafdelingen, der i 1997 havde etableret anvendelse af ANH ved rygoperationer, forventede en anvendelsesprocent på $>75\%$.

Autotransfusion/CS

26 ud af 59 anæstesiaafdelinger brugte autotransfusion/CS (i samarbejde med de respektive ortopædkirurgiske og hjerte- og karkirurgiske afdelinger, de betjener). Afdelingerne repræsenterede 22 sygehuse + Rigshospitalet med sine fire anæstesiaafdelinger på fire forskellige centre. Fem af afdelingerne havde kun anvendt teknologien siden 1997.

Følgende antal afdelinger anvendte teknologien til følgende operationer:

- ❖ 5 afdelinger til hjertekirurgi (*førstegangs og flergangs koronar by-pass, førstegangs og flergangs hjerteklapudskiftning*), af én yderligere til *fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme*, af en anden yderligere til *hofteoperation*.
- ❖ 1 afdeling til *fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme og levertransplantation*.
- ❖ 7 kun postoperativt til *hofte- og/eller knæoperationer*.
- ❖ 3 kun peroperativt til *rygoperationer*, i to tilfælde yderligere til *hofteoperationer* og i ét ligeledes til *knæoperationer*.

TABEL 5.6**Anvendelsesform af autotransfusion/CS fordelt på operationstyper***

Surgery	Cardiac	Res. AAA**	Back	Hip	Knee	Other
Post	-	-	-	5	11	-
Intra	-	2	5	4	1	1
Intra + Post	5	1	3	4	1	-
Total	5	3	8	13	13	1

* Excl. 3 anæstesiaafdelinger, hvor specifikation vedrørende operationstype ikke forelå

** Res. AAA= fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme

- ❖ 3 til ortopædkirurgiske indgreb uden nærmere specifikation.
- ❖ 7 både per- og postoperativt til *ryg-, hofte- og/eller knæoperationer*, i ét tilfælde yderligere til *fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme*.

De 26 afdelinger anvendte autotransfusion/CS på følgende vis:

- ❖ Per- og postoperativ anvendelse – 12 afdelinger.
- ❖ Kun peroperativ anvendelse – 4 afdelinger.
- ❖ Kun postoperativ anvendelse – 10 afdelinger.

23 af afdelingerne havde yderligere oplyst, ved hvilke operationer teknologien blev anvendt hhv. per- og postoperativt. Ifølge tabel 5.6, var postoperativ autotransfusion/CS ved knæoperationer den hyppigste anvendelsesform.

Kvantificering af brugen:

Inden for hjertekirurgien benyttede 4 afdelinger teknologien rutinemæssigt (100%) til *førstegangs og flergangs koronar-by-pass, førstegangs og flergangs hjerteklapudskiftning*, mens en femte afdeling kun benyttede autotransfusion/CS til to af disse operationstyper og i betydelig mindre udstrækning (5%). Anvendelsesprocenten ved *knæ- og hofteoperationer* var ved postoperativ brug gennemgående høj (80-100% med få undtagelser), mens den var noget mere varierende ved peroperativt brug. Også ved *rygoperationer og fjernelse af abdominalt aorta-aneurysme* var anvendelsesgraden svingende.

Anvendt udstyr:

- ❖ 9 afdelinger (anæstesi eller ortopædkirurgi) havde udelukkende udstyr til postoperativ autotransfusion/CS (5 Stryker Consta-Vac, 2 HandyVac, 1 Socotrans, én har ikke oplyst mærket).

- ❖ 11 anæstesiaafdelinger havde cell saver (8 Hæmonetics, 3 Electromedics AT1000), som blev anvendt peroperativt – og i 4 tilfælde også postoperativt. Andre 4 havde særskilt udstyr til postoperativ autotransfusion/CS (2 Strycher ConstavVac, 2 Solcotrans).
- ❖ 5 anæstesiaafdelinger (tilknyttet hjertekirurgien) anvendte hjertelungemaskinens autotransfusions-reservoir, samt postoperativ autotransfusion af spildt, mediastinalt blod.
- ❖ 1 anæstesiaafdeling havde ikke givet anvendelsesoplysninger.

PAD

Kun 3 afdelinger (fra 3 forskellige sygehuse) angav, at de anvendte PAD, dog kun i sjældne tilfælde.

5.5 Retningslinier, beslutningstagning og generelt syn på brugen

I 97 tilfælde blev der givet uddybende oplysninger om anvendelse af den enkelte teknologi. Afdelingerne havde besvaret et skema for hver teknologi, de var brugere af. Spørgsmålene om retningslinier, beslutningstagning og vurdering af brugen (se tabellerne 5.7-5.9) blev for lægemidlernes vedkommende besvaret af de kirurgiske afdelinger og for teknikkernes vedkommende primært af anæstesiaafdelingerne (i mange tilfælde i fællesskab med de tilhørende kirurgiske afdelinger).

Findes der retningslinier (policies/guidelines) for anvendelsen?

I 42% af tilfældene (37 ud af 88) angav brugerne, at afdelingen *ikke* havde guidelines vedrørende den anvendte teknologi. Såfremt der fandtes retningslinier, var de oftest ikke nedskrevet. Kun 21 ud af 51 guidelines fandtes i *skriftlig* form.

TABEL 5.7

Retningslinier for teknologiernes anvendelse (til reduktion af allogen blodtransfusion)

Use	Aprotinin	Desmopr.	TXA	EPO	ANH	Autotr./CS	PAD	Total
No guidelines	2	1	25	4	-	5	-	37
Non-written guidelines	-	2	12	1	3	11	1	30
Written guidelines	4	-	5	2	3	7	-	21
Total	6	3	42	7	6	23	1	88*

* Excl. 9 ubesvarede

Hvem beslutter?

Ifølge tabel 5.8 er det i overvejende grad kirurgerne, der tog beslutning vedrørende brug af lægemidlet TXA, mens beslutning vedrørende autotransfusion/CS i høj grad var en fælles sag for anæstesi-læger og kirurger.

TABEL 5.8

Beslutningstagning vedrørende teknologiernes anvendelse

Decisionmaker	Aprotinin	Desmopressin	TXA	EPO	ANH	Autotr./CS	Total
Surgeons	3	1	30	4	-	4	42
Anesthetists	2	-	-	1	4	3	10
Both	-	1	13	2	1	15	32
Other	1	1	-	1	2	-	5
Total	6	3	43	8	7	22	89*

* Excl. 8 ubesvarede

Hvad mener brugerafdelingerne generelt om de enkelte teknologiers anvendelse?

Flest tilkendegivelser vedrørte TXA og autotransfusion/CS. TXA ansås helt overvejende brugt i “passende” omfang. Autotransfusion/CS ansås anvendt “passende” i to tredjedel af udtalelserne (især i forhold til *hofte-, knæ-, rygoperationer og hjertekirurgi*) og “for lidt” (*ved hofte-, knæ-, rygoperationer*) i de resterende tilfælde. Da man (ifølge tabel 5.7) kun i begrænset omfang har haft skriftlige kriterier for teknologiernes anvendelse som basis for et mere generelt udsagn, skal meningstilkendegivelserne i tabel 5.9 tages med forbehold.

TABEL 5.9

Brugernes syn på omfanget af de enkelte teknologiers anvendelse generelt*

Use	Aprotinin	Desmopressin	TXA	EPO	ANH	Autotr./CS	PAD
Used too much	-	-	4	-	1	-	-
Used about right	5	2	34	4	6	33	-
Not used enough	1	-	4	4	4	16	1
Total	6	2	42	8	11**	49**	1

* Incl. 5 forhenværende brugere

** ANH og autotransfusion/CS: Antal besvarelser t vedrørende 8 specifikke operationer, afgivet af hhv. 6 og 22 anæstisafdelinger

5.6 Sammenfatning

- ❖ En sammenligning af brugen i alle deltagerlandene inden for ortopæd- og hjertekirurgien viste et meget varierende anvendelsesmønster fra land til land. Brugen af lægemidlerne, især aprotinin og TXA, var generelt betydeligt større blandt de hjertekirurgiske afdelinger/enheder end i ortopædkirurgien. Inden for ortopædkirurgien var brugen af teknikkerne mere udbredt end brugen af lægemidlerne. Danmark var et af de lande, hvor teknologiernes anvendelse med enkelte undtagelser var relativ lav.
- ❖ Godt halvdelen af 166 afdelinger, der udførte kirurgiske indgreb fordelt på 60 sygehuse, og trefjerdedel af 59 anæstesiaafdelingerne brugte mindst én af teknologierne. På sygehusniveau var der syv lokalsygehuse, der slet ikke brugte teknologierne. (Resultaterne giver kun information om, *at* teknologierne bruges, men ikke *i hvilken udstrækning*). TXA blev brugt af den største andel af de afdelinger (38%), der udførte kirurgiske indgreb, og blev anvendt inden for flest specialer, mens PAD og desmopressin brugtes af færrest afdelinger. Autotransfusion/CS blev anvendt af næsten halvdelen af anæstesiaafdelingerne (44%).
- ❖ På de enkelte afdelinger blev TXA kun i 13% af tilfældene anvendt *rutinemæssigt* eller *hyppigt*, og aprotinin, desmopressin og EPO blev anvendt i en endnu mere begrænset grad. Kun en af tre anæstesiaafdelinger, som brugte ANH ved hjerteoperationer, gjorde dette rutinemæssigt. Anvendelse af ANH ved ortopædkirurgiske operationer var sjælden. Hos de 26 afdelinger, der anvendte autotransfusion/CS, skete anvendelsen på 12 afdelinger per- og postoperativt, på fire kun peroperativt og syv kun postoperativt. Autotransfusion/CS anvendtes rutinemæssigt i fire af fem anæstesiaafdelinger ved fire typer hjerteoperationer og blev brugt med en næsten lige så høj anvendelsesgrad postoperativt ved knæ- og hofteoperationer.
- ❖ I 42% af tilfældene havde afdelingerne, der anvendte teknologierne, hverken skriftlige eller ikke-skriftlige retningslinier for den enkelte teknologi. Skriftlige retningslinier forlås i 24% af tilfældene. Beslutningen om anvendelse af lægemidlerne blev primært taget af kirurgen, mens beslutningen vedrørende teknikkerne for det meste blev taget af anæstesilæge og kirurg i fællesskab.

6

Holdninger

Ikke-brugeres holdninger til teknologierne belystes som del af de nationale undersøgelser i deltagerlandene, jf. afsnit 2.2. Resultaterne fra den danske undersøgelse præsenteres i det følgende.

6.1 Hvad mener ikke-brugerne?

Respondenter, der i spørgeskemaundersøgelse I havde oplyst, at de ikke var brugere af de undersøgte teknologier eller kun anvendte en eller to af disse, blev i anden spørgerunde bedt om at besvare ikke-bruger-skemaer vedrørende de ikke anvendte teknologier. Der var tale om tre typer skemaer: et ikke-bruger skema for lægemidler og PAD (besvaret af sygehusenes kirurgiske afdelinger) samt to ikke-bruger-skemaer for hhv. ANH og autotransfusion/CS (besvaret af sygehusenes tværgående anæstesiafdelinger (med få undtagelser, jf. afsnit 2.2)). Her drejede det sig således om anæstesi-lægernes holdning til teknologiernes anvendelse i relation til de på sygehuset repræsenterede kirurgiske specialer¹⁶.

Deltagende afdelinger

Besvarelsesgraden, frafald og begrundelser herfor er beskrevet i tabel 6.1 på næste side.

TEKNOLOGIERNE:	Aprotinin Desmopressin TXA = Tranexamsyre EPO = Epoitin ANH = Akut normovolæmisk hæmodilution Autotransfusion/CS = Autotransfusion/cell salvage PAD = Præoperativ autolog donation
-----------------------	---

¹⁶ Anæstesiafdelinger, der betjener specialeafdelinger, har i vid udstrækning svaret på disse specialers vegne. Anæstesiafdelinger på sygehuse, hvor der kun er en samlet kirurgisk afdeling, har ofte set det relevant at give svar for flere af speciale-områderne.

TABEL 6.1**Respons på ikke-brugerskemaer og specialefordelingen**

Questionnaires	Pharmaceuticals + PAD ¹	ANH ²	Autotransfusion/CS ³
Mailed:	161	49	36
Returned:	128 (80%)	47 (96%)	34 (94%)
Insufficient answered, excluded:			
- commentet "lack of relevans"	9	7	5
- commentet "turned to be user" ⁴	-	-	5
- not commentet	11	-	-
Valid:	108 (67%)	40 (82%)	24 (71%)
<i>Valid answers in relation to different types of surgical departments:</i>			
General surgery	17	22	13
Vascular surgery	-	6	3
Gastroent. surgery	3	24	18
Plastic surgery	2	5	-
Cardiac surgery	2	1	-
Urology	3	22	15
Gynecologi	23	24	15
Neurosurgery	4	4	-
Ortopedic surgery	30	27	20
Øre-Næse-Hals	12	12	8
Soft tissue surgery	12	-	-
Total	108	147	92

1) Besvaret af 108 kirurgiske afdelinger, svarende til den anførte specialefordeling

2) Besvaret af 40 anæstesiaafdelinger med 147 udtalelser vedr. de anførte specialer

3) Besvaret af 24 anæstesiaafdelinger med 92 udtalelser vedr. de anførte specialer

4) Fik tilsendt bruger-skema i stedet

Holdninger vedrørende lægemidlerne (tabel 6.2)

Samlet set tegnes der følgende billede:

- ❖ Flest udsagn gik på *manglende kendskab* (clinicians not familiar).
- ❖ *For lidt erfaring* fik næstflest udsagn (lack of experience).
- ❖ Udsagnene *for dyrt, alternativer er mere effektive og ikke-overbevist om virkningen* delte tredjepladsen (too expensive, alternatives more effective, not fully convinced it does work).

Set i forhold til de enkelte teknologier, kunne følgende fremhæves:

- ❖ TXA var generelt den mest kendte. Her var der relativt færrest, der angav manglende erfaring.

TABEL 6.2**Begrundelser for ikke-brug af lægemidler**

	Aprotinin (N=105)	Desmopres. (N=102)	TXA (N=56)	EPO (alone) (N=100)	EPO (PAD) (N=103)	Total
Clinicians not familiar	75	80	36	64	60	315
Convinced it does not work	3	3	3	5	5	19
Not fully convinced it does work	10	4	10	5	7	36
Alternatives more effective	7	9	4	10	7	37
Concern about side effects	1	3	2	4	4	14
Too expensive	6	3	2	16	12	39
Not so cost-effective as alternative	1	1	2	3	5	12
Not on/restricted formulary	1	1	2	5	4	13
Lack of experience	28	24	11	28	27	118

- ❖ EPO ansås af flest som for dyrt.
- ❖ Svarene for EPO+PAD og EPO alene var næsten identiske.
- ❖ Aprotinin og TXA fik flest udsagn om, at man ikke var fuldt overbevist om virkningen.

Set i forhold til specialerne, viste der sig gennemgående det samme billede for alle specialer. Af særlige karakteristika kunne der fremhæves følgende:

- ❖ Aprotinin: Ortopædkirurger var hyppigst ukendte med aprotinin (23 af 75 udtalelser) efterfulgt af gynækologer (17 af 75).
- ❖ Desmopressin: Mønsteret lignede aprotinin. Også her var det flest ortopædkirurger (25 af 80 udtalelser), der var ukendte med teknologien, efterfulgt af almenkirurger og gynækologer (begge 15 af 80).
- ❖ TXA: Generelt mere kendt end aprotinin og desmopressin, men samtidig den teknologi, der var mindst kendt blandt ortopædkirurger (18 af 36 udtalelser).
- ❖ EPO: Også her var ortopædkirurger mindst kendt med teknologien (19 af 64 udtalelser) efterfulgt af kirurger og gynækologer (begge 13 af 64).

Holdninger vedrørende teknikkerne (tabel 6.3)

Samlet set var

- ❖ *mangel på erfaring* den hyppigste begrundelse (lack of experience).
- ❖ *manglende kendskab* den næsthypigste forklaring (clinicians not familiar).
- ❖ næstefter nævntes *for høje omkostninger*, efterfulgt af tvivl mht. *effektivitet og evidens* (too expensive, alternatives more effective, not fully convinced it does work).

Dette mønster gjaldt gennemgående alle specialer – der var ingen væsentlige afvigelser.

ANH: I sammenligning med de to andre teknikker var *mangel på erfaring* her langt den hyppigst nævnte faktor (inden for næsten alle specialer), mens *omkostningerne* var henvist til en femteplads. *Manglende kendskab* og *tvivl om effektiviteten* blev nævnt som nummer to og tre, hvad angår hyppighed. Som kommentar anførte en anæstesiaafdeling, at man anså ANH for tidskrævende. Et par andre anæstesiaafdelinger omtalte vanskeligheder i forhold til samarbejdet med blodbanken.

Autotransfusion/CS: Ikke-tilstedeværende udstyr til autotransfusion/CS nævntes som en primær begrænsende faktor, efterfulgt af *mangel på erfaring* og – til en vis grad – *kendskab*. Forholdsvis mange syntes, at det var for *dyrt*.

PAD: Udover *mangel på kendskab og erfaring*, var der en del (især ortopædkirurger), der anså PAD som for *dyrt*. Supplerende be-

TABEL 6.3

Begrundelser for ikke-brug af teknikker

	ANH (N=147)	Autotr./CS (N=92)	PAD (N=100)	Total
Clinicians not familiar	65	30	41	136
Convinced it does not work	5	6	2	13
Not fully convinced it does work	31	1	9	41
Alternatives more effective	28	13	6	47
Concern about side effects	11	9	-	-
Too expensive	14	24	16	54
Not so cost-effective as alternative	12	10	8	30
Lack of experience	106	42	28	176
Do not have autotr. equipment	-	54	-	-

mærkninger omhandlede i flest tilfælde mangel på faciliteter/muligheder i blodbanken eller på sygehuset generelt. En afdeling omtalte en aftale (agreement) om, ikke at anvende PAD i Danmark. Det blev påpeget, at PAD vil være svært at organisere på en travl afdeling og der blev spurgt, hvem der skulle tage ansvar for blod og patient.

6.2 Videnskabelige selskabers synspunkter

Der gennemførtes telefoninterviews med repræsentanter for Dansk Kirurgisk Selskab¹⁷, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin samt Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (jf. afsnit 2.2). Hovedpunkterne gengives i tematiseret form.

Transfusionsområdets betydning inden for selskaberne

At gennemføre operationer med minimalt blodtab således at blodtransfusion kan undgås og at være tilbageholdende med forbrug af donorblod ansås for en vigtig grundholdning igennem 1990'erne – ikke mindst i forhold til kvantitativt store områder som fx led-, ryg- og traumekirurgi.

Patienterne mentes at have en forholdsvis afslappet holdning til transfusionsbehandling. Efter information om, at blodtransfusion kun gives, såfremt det er absolut nødvendigt samt forsikring om, at alt donorblod er screenet, har patienterne sjældent indvendinger. Det blev understreget, at patienten skal informeres om de med transfusionsbehandling forbundne ricisi, og at der bør udfærdiges egnet informationsmateriale hertil (268).

Transfusionsområdet udgjorde i hovedparten af selskaberne ikke et fast, selvstændigt tema, men blev taget op til diskussion i det enkelte selskab efter behov. Transfusionsbehandling opfattedes som et område, der indgår i mange andre kliniske problemstillinger og sammenhænge, som det ikke kan adskilles fra. Transfusionsområdet havde derimod en central placering i forhold til *blodbanksvirksomhed*. Alternative teknologier ansås primært at høre ind under anæstesiologerne, dog også at være af interesse for blodbankerne ud fra en fælles interesse i at nedbringe donorblod-forbruget mest muligt.

Interessen for problemstillinger vedrørende blodtransfusion og eventuelle alternative teknologier mentes først at være vågnet for al-

¹⁷ Dansk Kirurgisk Selskab dækker udover kirurgien (dvs. organ-/parenkymkirurgi og almen kirurgi) også de fem grenspecialer: thoraxkirurgi, plastikkirurgi, urologi, kirurgisk gastroenterologi og karkirurgi. Selskabet har funktion som moderselskab, idet grenspecialerne samtidigt har hver sit selskab.

vor herhjemme i de senere år. En forklaring kunne være, at der ikke tidligere har været nogen indenfor feltet, der har følt sig naturligt ansvarlig for udviklingen af området, eller som har påtaget sig initiativ og ansvar herfor.

Kliniske retningslinier (guidelines) vedrørende blodtransfusion og alternative teknologier

Ingen af selskaberne havde på interviewtidspunktet beskæftiget sig med udviklingen af guidelines eller retningslinier specifikt vedrørende blodtransfusion eller alternative teknologier.

DSKI havde siden 1994 udarbejdet transfusionsmedicinske standarder, som løbende bliver opdateret. Disse omhandler blodbanksvirksomhed (og kommer i den forbindelse ganske kort ind på PAD), men beskæftiger sig ikke med, hvordan man klinisk kan bruge produkterne.

Faglige møder, workshops og videreuddannelse

Selskaberne havde på interviewtidspunktet dels haft en vis foredrags- og kursusvirksomhed på transfusionsområdet dels taget enkelttemner som fx cell-saver og autolog transfusion op til diskussion i selskabet. Hos to af selskaberne var transfusionsrelaterede emner en del af det obligatoriske program for videreuddannelse til speciallæge. Det samme var på planlægningsstadiet hos et tredje selskab. Det fjerde selskab havde på daværende tidspunkt ingen formaliserede uddannelsesaktiviteter om transfusionsproblematikken, men gjorde opmærksom på, at mange unge læger fik et kursus om blodtransfusion i lokalt regi, når de kom ind på sygehusene. To af selskaberne fremhævede, at de gerne så undervisning og videreuddannelsen på transfusionsområdet styrket – også inden for sygeplejerskeuddannelsen.

Udbredelse af alternative teknologier

Tilbagemeldingerne fra de fire selskaber var som følger: Ét selskab anså markedet for lægemidlerne herhjemme som beskedent. Det gjaldt især aprotinin og desmopressin, men til en vis grad også TXA, som ansås for effektivt på ganske få områder. Hvad angår teknikkerne, formodedes det, at thorax/hjertekirurgers, ortopædkirurgers og – om end måske i lidt mindre grad – karkirurgers interesse primært ville samle sig omkring cell-savere.

Med hensyn til fremtidig brug af PAD var selskabet mindre optimistisk – bl.a. fordi der spores en vis modstand fra blodbankerne. Hertil kom, at EPO, der i udlandet ofte blev anvendt i forbindelse med PAD, heller ikke var ret udbredt herhjemme, selvom det har vist sig effektivt. Selskabet nævnte, at PAD måske burde indkalkuleres i blodbankernes budgetter, og at der ved hjælp af god organisering og hensigtsmæssig anvendelse af EPO måske kunne skabes mulighed for at anvende PAD i begrænset omfang ved udvalgte store operationer, fx tarmkræft.

Også et andet selskab nævnte blodbankerne som en barriere i forhold til anvendelse af PAD, som selskabet selv var positivt indstillet overfor – ligesom man var overfor autotransfusion/CS af drænblood. Hvad angår ANH, havde man diskuteret teknikken, men mente ikke at den anvendtes herhjemme.

Et tredje selskab mente, at ANH var velkendt i Sverige, men meget lidt brugt i Danmark. Selskabet anså ANH også herhjemme som et udviklingsområde af interesse for såvel anæstesiologer som blodbanker, ikke mindst på grund af øgede muligheder for tilrettelæggelse af hæmoterapien via nye computerprogrammer. Autotransfusion/CS-teknologien derimod var herhjemme helt overvejende knyttet til anæstesiområdet og kirurgerne – i modsætning til USA, hvor også blodbankerne var involveret. Hvad angår PAD var det selskabets opfattelse, at gevinsten var lille i forhold til en meget stor omkostning og påpegede, at man selv i USA nu var på tilbage-tog. At PAD i det hele taget diskuteredes beroede på en stærk overvurdering af risikoen for virusoverførsel (HIV og hepatitis). Udover nogle ortopædkirurger, der gerne så PAD-programmer etableret, mente selskabet ikke, at PAD generelt havde mange fortalere blandt lægerne herhjemme.

Det fjerde selskab havde det indtryk, at blodbankschefer var afvisende overfor PAD, da der var tale om et tungt og dyrt program. Desuden ansås risikoen for forbytning at være lige stor som ved traditionel transfusion. Det mentes, at ANH-teknikken blev udført på få, mindre operationssteder i privat regi, men sjældent på hospitalerne, hvor der arbejdes med jævnligt skiftende bemanning på anæstesiafdelingerne. Teknikken kræver et team med kendskab og erfaring og skal sættes i system for at kunne håndteres hensigtsmæssigt og forsvarligt.

6.3 Sammenfatning

- ❖ Ikke-bruger-afdelingerne anførte i første omgang manglende kendskab og erfaring som begrundelse for at teknologierne ikke blev anvendt, efterfulgt af betænkeligheder vedrørende faktorer som omkostninger og evidens for effekt. TXA var den teknologi, flertallet var mest fortolig med. Mindst kendt var TXA blandt ortopædkirurger. EPO ansås at være for dyrt. Der var nogen tvivl om virkningen af aprotinin, men også af TXA.
- ❖ I forhold til ANH anførtes manglende erfaring samt hensyn til organisatoriske forhold som begrænsende faktorer, mens det for autotransfusion/CS's vedkommende primært drejede sig om mangel på udstyr. PAD, som man ligeledes var uerfaren med, ansås dels som for dyr, dels påpegedes manglende faciliteter og samarbejdsmuligheder på sygehusene.
- ❖ Transfusionsbehandlingen opfattedes af de Videnskabelige Selskaber som et område, der uadskilligt indgik i mange forskellige kliniske problemstillinger og sammenhænge, hvorfor det ikke udgjorde et selvstændigt område i flertallet af selskaberne. Kun i forhold til blodbanksvirksomhed indtog området selvsagt en central placering. Selskaberne var ikke involveret i udvikling af retningslinier og var i varierende omfang engageret i andre formidlingsaktiviteter vedrørende teknologierne. Undervisning og videreuddannelse, også for sygeplejersker, ønskedes styrket.

7

De samlede ISPOT-resultater i et dansk perspektiv

Projektets samlede resultater blev diskuteret i en bredt sammensat gruppe af eksperter, som repræsenterede de 8 vigtigste specialer i transfusionssammenhæng og enkelte andre interesseparter, jf. kapitel 2. Projektets resultater, de på mødet rejste problemstillinger og gruppens tilkendegivelser danner tilsammen baggrund for det efterfølgende kapitel. Der kan opsummeres som følger:

Antifibrinolytika (aprotinin, desmopressin og TXA)

Resultater: Meta-analyserne viste, at såvel aprotinin som TXA havde effekt i forhold til begrænsning af forbrug af allogent blod, mens desmopressin blev fundet ineffektivt. Der forelå ikke tilstrækkelig materiale i form af evalueringer til at udsige noget sikkert og endeligt om disse lægemidlers omkostningseffektivitet.

I Danmark blev aprotinin alt i alt kun anvendt i begrænset omfang. Anvendelsen skete primært inden for hjerte-karkirurgien. TXA viste sig at være den mest brugte og bredest anvendte af teknologierne i Danmark mhp. begrænsning af blodtransfusion, om end der sjældent var tale om rutinemæssig brug. Hjertekirurgi og gynækologi var hoved-anvendelsesområderne. TXA var også det mest kendte af lægemidlerne blandt ikke-brugerne. En undtagelse var ortopædkirurgien, hvor både TXA og aprotinin var forholdsvis ukendte og ikke blev anvendt.

TEKNOLOGIERNE:

Aprotinin
Desmopressin
TXA = Tranexamsyre
EPO = Epoitin
ANH = Akut normovolæmisk hæmodilution
Autotransfusion/CS = Autotransfusion/cell salvage
PAD = Præoperativ autolog donation

Diskussion: Hvad angår evidens syntes brugen af lægemidlerne herhjemme til en vis grad at korrespondere med meta-analysernes fund af klinisk effekt. Eksempelvis var desmopressin den næstmindst anvendte af alle undersøgte teknologier. Uanset mangelfulde resultater fra omkostningsevalueringer og klinisk kontrollerede forsøg af TXA inden for ortopædkirurgien, var det ikke usandsynligt, at TXA og aprotinin kunne være de mest omkostningseffektive blandt teknologierne. En afgørende faktor var imidlertid at få indhentet mere viden om disse lægemidlers bivirkninger på såvel kort som lang sigt. Brug af aprotinin kunne anses som acceptabel, selvom aprotinin er dyrere end TXA ud fra den betragtning, at aprotinin i modsætning til TXA kan forhindre re-operationer pga. blødning (dvs. ifølge ISPO-analyserne, mens den australske update fandt, at også TXA kunne forhindre re-operation). Ud fra et dansk perspektiv kunne de antifibrinolytiske farmaka se ud til at repræsentere et interessant felt for nogle af specialerne.

EPO

Resultater: EPO blev fundet effektivt til at begrænse forbrug af allo- gent blod inden for hjertekirurgien og ortopædkirurgien. Dette gjaldt for såvel EPO alene som EPO i kombination med PAD. Effekten skal imidlertid sammenholdes med, at EPO, hvad angår omkostningseffektivitet (pr. vundet leveår), lå langt over den øvre grænse, der almindeligvis anses som acceptabel. Det viste sig da også, at EPO var meget lidt udbredt herhjemme. Anvendelsen kan betegnes som yderst sjælden og en vigtig begrundelse herfor var netop, at det er for dyrt.

Diskussion: I udlandet, især USA, var brugen af EPO tæt forbundet med en meget mere udbredt anvendelse af PAD (der ligesom EPO ikke er omkostningseffektivt). Herhjemme ansås EPO ikke for en teknologi, der bør indgå som almindelig behandlingsmulighed med henblik på at begrænse blodforbruget. Kun i helt særlige tilfælde (fx hos Jehovas Vidner eller blandt meget specifikke patientgrupper) ansås anvendelsen som relevant.

ANH

Resultater: Stor heterogenitet i meta-analyserne var årsag til, at der for ANH's vedkommende – til trods for at teknologien *så ud til at have effekt* i forhold til at begrænse forbrug af allogent blod – ikke kunne påvises nogen helt klar og afgørende evidens herfor. Vurde-

ringen af omkostningseffektiviteten burde derfor afvente flere velgennemførte kliniske forsøg.

ANH blev brugt i meget moderat omfang herhjemme, nemlig på anæstesiaafdelingerne på under en sjettedel af sygehuse. Anvendelsen skete overvejende ved hjertekirurgiske og ortopædkirurgiske indgreb. Der var dog, med en enkelt undtagelse, tale om forholdsvis lave anvendelsesgrader set i forhold til den enkelte type operation. ANH var den blandt de undersøgte teknikker, hvor der i størst omfang udtryktes mangel på erfaring og tvivl på effekten.

Diskussion: At undersøgelsen af effekten invalideredes af metodologiske problemer er beklageligt ud fra den betragtning, at ANH umiddelbart syntes anvendelig på danske sygehuse, fx hos yngre mennesker ved store operationer. ANH kræver dog en vis planlægning og samarbejds-mæssig koordinering (anæstesiologisk og kirurgisk personale samt evt. blodbank) og kan derfor være tidskrævende at gennemføre. Det mentes, at ANH (og eventuel også andre af teknologierne) anvendes i private klinikker, hvor tilrettelæggelsen måske er lettere, men en undersøgelse heraf lå uden for projektet. Med en øget sikkerhed om evidensen kunne ANH måske blive et interessant udviklingsområde herhjemme.

Autotransfusion/CS

Resultater: Af meta-analyserne fremgik, at per- og postoperativ autotransfusion/CS havde effekt med hensyn til at begrænse forbrug af allogent blod ved ortopædkirurgiske indgreb. Dette gjaldt for teknikker med såvel vasket som uvasket blod. Inden for hjertekirurgien begrænsede effekten sig til, at autotransfusion/CS blev fundet marginalt effektiv i postoperativ form med uvasket blod. Retransfusion af det opsamlede blod kunne medføre komplikationer som luftemboli og koagulationsforstyrrelser, som dog var relativt sjældne. Teknologien ansås generelt som sikker. Dette gjaldt dog ikke for anvendelse ved operation af kræftpatienter – her var sikkerhedsspørgsmålet endnu uafklaret. De økonomiske evalueringer af autotransfusion/CS var metodologisk utilstrækkelige og derfor inkonklusive. Tilsyneladende var besparelserne størst, når der var tale om indgreb med stort transfusionsbehov.

Autotransfusion/CS blev brugt af 44% af anæstesiaafdelingerne (svarende til 23 sygehuse) og var, efter TXA, den næst mest anvendte af teknologierne herhjemme. Anvendelsen skete overvejende

ved hjerteoperationer, hvor teknologien med en enkelt undtagelse anvendtes rutinemæssigt, samt inden for ortopædkirurgien. Her var anvendelsesprocenten for postoperativ brug ved knæ- og hofteoperationer med få undtagelser gennemgående høj. Begrundelser for ikke at bruge teknologien var, at man ikke var i besiddelse af udstyret eller manglede erfaring, men også at det ansås at være for dyrt.

Diskussion: Ud fra en klinisk synsvinkel fremstod autotransfusion/CS som det måske mest interessante emne blandt teknologierne, som også umiddelbart er anvendeligt i det danske sygehusvæsen. Der var dog den indvending, at den potentielle risiko i form af spredning af knogle-, vævs- og plastpartikler endnu ikke syntes at være tilstrækkeligt belyst – hverken i forhold til per- og postoperativ brug eller i et langtidsperspektiv. At anvende blod, der var vasket, ville formentlig kunne reducere problemet. På den anden side var udstyr til vasket blod noget mere bekosteligt end udstyr til uvasket blod. Autotransfusion/CS ville kræve tæt samarbejde mellem anæstesiologisk og kirurgisk personale.

PAD

Resultater: Ifølge meta-analyserne blev PAD fundet effektivt til at begrænse forbrug af allogent blod – imidlertid kunne der ved PAD påvises et *øget* forbrug af blod, hvis man så på *alle typer blod*, dvs. allogent og autologt blod. Der var ikke fundet bevis for, at PAD var mere sikker end allogent transfusion – ej heller, at det var mere skadeligt. Hvad angår omkostningsnyttens (pr. QALY) af PAD, oversteg denne klart grænsen for, hvad der traditionelt anses for acceptabelt.

Herhjemme blev PAD anvendt af tre afdelinger og kun i sjældne tilfælde. At det var for dyrt, var én af begrundelserne for ikke at anvende teknologien, men mangel på faciliteter og samarbejdsmuligheder med fx blodbanken nævntes også som årsag.

Diskussion: At PAD førte til mere transfusion, set ud fra et forbrug af autologt og allogent blod, var et yderligere minuspoint, der kunne lægges til den herhjemme udbredte opfattelse, at PAD var en for dyr og tung teknologi. En procedure som ikke passer ind i dansk transfusionspraksis og som ikke engang havde været bevist at være mindre risikabel end almindelig transfusion. Uanset dette, syntes der at være nogle kirurger såvel som patienter, der ønsker sig PAD som et valgbart tilbud herhjemme. Andre havde det synspunkt, at forholdet

gevinst contra omkostninger og andre ulemper ved PAD taler mest for, at teknologien bør udgå som valgmulighed i daglig klinisk praksis. Dette bl.a. under henvisning til det betryggende bloddonor- og transfusionsstystem, vi har herhjemme og den tillid, væsenet nyder i befolkningen.

Kliniske retningslinier vedrørende teknologierne

Der blev fundet nogle gennemgående træk i undersøgelserne, som er væsentlige, når der skal tegnes et helhedsbillede af teknologierne og den gældende transfusionspraksis. Det drejede sig for det første om, at effektiviteten af den anvendte teknologi ifølge meta-analyserne formindskedes betydeligt, når en transfusionsprotokol blev anvendt. For det andet viste det sig, at der mht. omfanget af brugen af de enkelte teknologier herhjemme eksisterede store forskelle mellem afdelingerne (også inden for samme speciale). Og sidst, men ikke mindst, at der kun i godt halvdelen af tilfældene forelå kliniske retningslinier for anvendelse af den enkelte teknologi på den enkelte afdeling, og at disse igen kun i halvdelen af tilfældene var nedfældet i skriftlig form. Spørgsmålet om, hvor evidensbaseret disse retningslinier mon har været, må ses i lyset af, at evidensen knap nok kunne fastslås for alle teknologier i dette projekt. Mangel på evidens i retningslinier gør sig også gældende i andre lande på det øvrige transfusionsområde. En canadisk evaluering viste således, at der blandt 17 kliniske retningslinier (clinical practice guidelines) vedrørende brug af røde blodlegemer og frisk frossen plasma kun var én, som var baseret på systematisk review og som angav graden af evidensen og styrken af rekommandationerne (260, 261).

Generel optimering af transfusionspraksis

Det var først op igennem 90'erne, at man i stigende grad begyndte at fremskaffe de for området nødvendige oplysninger om, hvor meget der transfunderes, af hvem og til hvem – og at det måtte erkendes, at Danmark indtager en særstilling ved at have et meget højt forbrug af blod. Nogle anså, at årsagen kunne ligge i den omfattende danske blodbanksservice samt de forholdsvis lave omkostninger ved donorblod – og en deraf følgende tradition for et ikke særligt restriktivt blodforbrug. En anden mulig forklaring gik ud på, at der var så mange forskellige parter involveret i beslutningerne om transfusion. Det vil sige, at en klarere arbejdsdeling og/eller et bedre samarbejde måske ville kunne manifestere sig i et mindre forbrug af blod – snarere end i en større anvendelse af nye teknologier.

Der synes i hvert fald at være brug for de lokale transfusionsråd, som det i Sundhedsstyrelsens vejledning (27) henstilles at få oprettet på alle sygehuse.

En anden relevant (og sandsynligvis billig) måde at begrænse blodforbrug og undgå transfusionskomplikationer på er forfinelse af den kirurgiske teknik. Der syntes at have været en tendens til at fokusere meget på farmaka og apparatur på sygehusene og forholdsvis lidt på at udvikle og følge kliniske retningslinier samt på uddannelse og træning. Omhyggelig operationsteknik som blodbesparende indsats er dog ikke nødvendigvis tilstrækkelig i sig selv, fx kan blodtab ikke undgås ved store ortopæd- og hjertekirurgiske operationer.

Hvad siger patienterne?

Den generelle opfattelse var, at patienterne (og befolkningen som sådan), havde udtalt tillid til det hjemlige transfusionsvæsen. Udover Jehovas Vidner, var der dog ind i mellem tilfælde, hvor patienter frabad sig transfusion, fx kvindelige patienter inden for gynækologi/obstetrik. Det var ikke undersøgt, i hvilken grad og hvordan patienter informeredes om risici ved blodtransfusion eller ved brug af alternativer. I Canada, hvor PAD er en konkret valgmulighed, blev der i forbindelse med ISPOt-projektet udarbejdet et beslutningsstøtte-værktøj for patienter med oplysning om fordele og risici ved almindelig blodtransfusion contra PAD med henblik på, at patienterne aktivt kunne inddrages i valget mellem disse to muligheder. Beslutningsstøtteværktøjet vil ikke kunne bruges herhjemme i den aktuelle udformning, men vil kunne tjene som inspiration i forhold til, at der også herhjemme er en stigende bevågenhed for, at patienten får andel i den forhåndenværende evidensbaserede information.

8

Bilag

8.1 ISPOT-grupper

ISPOT-investigators

Coordinating Centre and Canadian Investigators:

Phil Wells, MD; George Wells, PhD; Fraser Rubens, MD; Annette O'Connor, PhD; Laura McAuley BSc; Andreas Laupacis, MD, MSc (Chair); Jack Kitts, MD; Paul Hebert, MD; Ian Graham, PhD; Dean Fergusson, MHA (Coordinator); Greg Bryson, MD. Clinical Epidemiology Unit, Loeb Research Institute, Ottawa Civic Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

Investigators from the other participating countries:

- ❖ UNITED STATES: Chris Hillyer, MD; Angela Blair. Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia and the Kerr L. White Institute for Health Services Research, Decatur, Georgia
- ❖ UNITED KINGDOM: Brian McClelland, MD; Patricia Phillips. Scottish Health Service. Edinburgh, Scotland
- ❖ SPAIN: Jordi Gol-Freixa, MD; Antonio Garcia. Agencia de evaluacion de Tecnologias Sanitarias, Madrid
- ❖ NETHERLANDS: Ankie Koopman-van Gemert, MD, PhD. Albert Schweitzer Hospital, Laren
- ❖ JAPAN: Akinori Hisashige, MD, PhD. University of Tokushima, Tokushima
- ❖ ISRAEL: Nachum Egoz MD, MPH; Luis Gaitini MD; Edna Katz MD. Bnai Zion Medical Center, Haifa

- ❖ FRANCE: Rachid Salmi, MD, PhD; Charlotte Huet, MD. Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux. Luc Noel, MD. Centre Hospitalier de Versailles, Versailles.
- ❖ DENMARK: Helga Sigmund, MSc. Danish Institute for Health Technology Assessment, Copenhagen.
- ❖ AUSTRALIA: David Henry, MD; Carla Treloar, PhD. University of Newcastle. Katherine McGrath, MD; Kim Henderson. Hunter Area Pathology Service, Newcastle.

More information about the group and its publications is available on the ISPOt-website: www.lri.ca/programs/ceu/ispot/.

Funding:

Dr. Laupacis received the First Fellowship from the International Society of Technology Assessment in Health Care, funded by the PPP Medical Trust, United Kingdom in order to do this study. The Ottawa Coordinating Centre has received funding from Janssen Ortho Inc, Canada, the Australian Group from the National Health and Medical Research Council and the Hunter Area Pathology Services, the Scottish Group from the Scottish National Blood Transfusion Service and the Clinical Resources & Audit Group of the Scottish Health Service, the French Group from Haemonetics France, Ortho Diagnostics France and University Segalen Bordeaux 2, the group from the United States from the Baxter Healthcare Corporation Biotech Group and the Emory Center for Clinical Evaluation Sciences, and the Danish group from The Pharmacy Foundation of 1991.

8.2 Deltagerpanelet ved ISPOt's danske ekspertmøde

Panelet blev sammensat efter henvendelse til følgende selskaber og enheder:

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

Morten Mygind Brinkløv, Bent Gymoese Jørgensen, Erling Anker-Møller

Dansk Karkirurgisk Selskab

Eskild Henneberg

Dansk Kirurgisk Selskab

Claus Bisgaard

Dansk Ortopædisk Selskab

Søren Solgaard, Ole Ovesen

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Steen Ahrons

Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

Kaare Sander

Dansk Urologisk Selskab

Anders Holm-Nielsen

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Henning Sørensen, Søren Thue Lillevang

Kræftens Bekæmpelse

Jens Christoffersen

Klin. farmakologisk enhed, Amtssygehuset i Gentofte

Jesper Sonne

MTV-Instituttet

Andreas Laupacis, Finn Børlum Kristensen, Helga Sigmund

9

Referencer

- (1) Fergusson D, Blair A, Henry D, Hisashige A, Huet C, Koopman-van Gemert A et al. Technologies to minimize blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. Results of a practice variation survey in nine countries. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15(4):717-728.
- (2) Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997; 85(6):1258-1267.
- (3) Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998; 8(4):309-317.
- (4) 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(1):9-15.
- (5) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gemert AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1999; 89(4):861-869.
- (6) Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med* 1998; 158(6):610-616.
- (7) Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev* 1998; 12(3):206-225.
- (8) Kristensen T, Jersild C, Kristensen K, Georgsen J. Forbruget af blodprodukter i Danmark i 1993. Regionale forskelle og en sammenligning med andre skandinaviske og europæiske lande. *Ugeskr Laeger* 1995; 157(27):3883-3887.
- (9) Sygehusplan H:S 2000. København: Hovedstadens Sygehusfælleskab, 1996.

- (10) Georgsen J, Jensen F, Jeppesen S, Rasmussen L, Kristensen T. Fyns Amts Transfusionsvæsen. Organisatoriske og økonomiske aspekter af en omstrukturering. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(12):1758-1762.
- (11) Medicinsk Teknologivurdering. Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan? København: Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, 2000.
- (12) Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. *N Engl J Med* 1992; 327(6):419-421.
- (13) Sirchia G, Giovanetti B, McClland B, Fracchia GN. Safe and good use of blood in surgery (SANGUIS). Use of blood products and artificial colloids in 43 European hospitals. Luxembourg: European Commission, 1994.
- (14) Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. *Lancet* 1993; 341(8855):1227-1232.
- (15) Hansen HM, Christiansen BS, Jørgensen JR, Jersild C, Sørensen H. Bestilling og anvendelse af blod ved elektiv kirurgi i Danmark. Et kvalitetssikringsprojekt – SANGIUS. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(22):3164-3166.
- (16) Årsberetning 1998-1999. Valby: Bloddonorerne i Danmark, 1999.
- (17) Lægemiddelstyrelsens Blodproduktudvalg. Redegørelse for blodproduktområdet 1998. København: Lægemiddelstyrelsen, 1999.
- (18) Kristensen T, Georgsen J. Transfusionsmedicin. *Månedsskriftet for Praktisk Lægning* 1996; 74:629-634.
- (19) Jensen LS. Anvendelse af leukocytfattigt blod ved transfusion. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(34):5073-5076.
- (20) McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; 85(2):171-178.
- (21) Hjalmsgrim H. Cancer among blood donors and blood transfusion recipients: a registry-based study. University of Copenhagen, 1998.
- (22) Hammer JH, Mynster T, Reimert CM, Pedersen AN, Nielsen HJ. Reduction of bioactive substances in stored donor blood: prestorage versus bedside leucofiltration. *Eur J Haematol* 1999; 63(1):29-34.
- (23) Mynster T, Dybkjaer E, Kronborg G, Nielsen HJ. Immunomodulating effect of blood transfusion: is storage time important? *Vox Sang* 1998; 74(3):176-181.
- (24) Jensen LS, Hokland ME, Nielsen HJ. Leukocytfiltrering ved elektiv kolorektal kirurgi. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(34):5093-5097.
- (25) Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79(6):513-516.

- (26) Jørgensen JR, Taaning EB. Registrering af transfusionskomplikationer – "haemovigilance". Ugeskr Læger 1999; 161(48):6610-6612.
- (27) Vejledning om behandling med blod, blodkomponenter og visse blodderivater samt forholdsregler mod komplikationer herved. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
- (28) Vejledning om tapping af bloddonorer. København: Sundhedsstyrelsen, 1997.
- (29) Freiesleben E. Blodtransfusionens historie i Danmark 1848-1987. København: Dansk Selskab for Klinisk Immunologis Forlag, 1995.
- (30) Meddelelse fra sygehusafdelingen: serologiske speciallaboratorier (transfusionscentre). København: Sundhedsstyrelsen, 1968.
- (31) Sørensen H. Er Danmarks blodtransfusionsvæsen forældet? Ugeskr Læger 1995; 157(27):3879.
- (32) Andersen T. Fælles edb-system til de storkøbenhavnske blodbanker og Storkøbenhavns Frivillige Bloddonorer. Tidsskrift for Dansk Sygehusvæsen 1995; 71(6):254-255.
- (33) Bekendtgørelse af lov om lægemidler (Lægemiddelloven). København: Sundhedsministeriet, 1995;(LBK nr 656 af 28/07/1995).
- (34) Sundhedsstyrelsens Blodproduktudvalg. Redegørelse for blodområdet 1993. København: Sundhedsstyrelsen, 1994.
- (35) Lov om fremskaffelse og anvendelse af humant blod og blodprodukter til lægemiddelformål m.v. København: Sundhedsministeriet, 1997;(LOV nr. 465 af 10/06/1997).
- (36) Rådets direktiv af 14. juni 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65EØF og 73/319/EØF om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske specialiteter, og om fastsættelse af særlige bestemmelser for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker. EF-Tidende 1989; L 181:0044-0046.
- (37) Klagenævnet for Udbuds kendelse af 14. marts 1997 i sag rejst af Immuno Danmark A/S. 1997.
- (38) Transfusionsmedicinske standarder. København: Dansk Selskab for Klinisk Immunologis Forlag, 1997.
- (39) Bekendtgørelse af lov om sygehusvæsenet. København: Sundhedsministeriet, 1995;(LBK nr 687 af 16/08/1995).
- (40) Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. Ann Thorac Surg 1994; 58(6):1580-1588.
- (41) Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Thromb Haemost 1995; 74(4):1064-1070.

- (42) Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H, Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309(22):1358-1361.
- (43) Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5):408-412.
- (44) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
- (45) Meta-Analyst [computer program]. Version 0.977. Boston: Metaworks;1994.
- (46) Lemmer JH, Jr., Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(6):1659-1667.
- (47) Kalangos A, Tayyareci G, Pretre R, Di Dio P, Sezerman O. Influence of aprotinin on early graft thrombosis in patients undergoing myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8(12):651-656.
- (48) Lemmer JH, Jr., Stanford W, Bonney SL, Breen JF, Chomka EV, Eldredge WJ et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2):543-551.
- (49) Bidstrup BP, Underwood SR, Sapsford RN, Streets EM. Effect of aprotinin (Trasylol) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(1):147-152.
- (50) Rodrigus IE, Vermeyen KM, De Hert SG, Amsel BJ, Walter PJ. Efficacy and safety of aprotinin in aortocoronary bypass and valve replacement operations: a placebo-controlled randomized double-blind study. *Perfusion* 1996; 11(4):313-318.
- (51) Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987; 2(8571):1289-1291.
- (52) Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(3):364-372.
- (53) Fraedrich G, Weber C, Bernard C, Hettwer A, Schlosser V. Reduction of blood transfusion requirement in open heart surgery by administration of high doses of aprotinin – preliminary results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37(2):89-91.
- (54) Locatelli A, Bertollo D, Bianchi T, Bellinzona G, Ceriana P, Chiaudani G et al. [Aprotinin in cardiosurgery: a randomized prospective study with different protocols for use]. *Minerva Anestesiol* 1990; 56(9):973-975.
- (55) Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Schramm W, Barankay A et al. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1990; 73(6):1119-1126.

- (56) Boldt J, Zickmann B, Czeke A, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. Blood conservation techniques and platelet function in cardiac surgery. *Anesthesiology* 1991; 75(3):426-432.
- (57) Gherli T, Porcu A, Padua G, Marongiu GM, Antona C, Alamanni F et al. [Reducing bleeding during extracorporeal circulation interventions by high doses of aprotinin]. *Minerva Cardioangiol* 1992; 40(4):121-126.
- (58) Deleuze P, Loisançe DY, Feliz A, Hillion ML, Castanie JB, Richemond J et al. [Reduction of per- and postoperative blood loss with aprotinin (Trasylol) during extracorporeal circulation]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(12):1797-1802.
- (59) Vedrinne C, Girard C, Jegaden O, Blanc P, Bouvier H, Ffrench P et al. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(3):319-323.
- (60) Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, Richter JA. High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1,784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(3):324-327.
- (61) Mohr R, Goor DA, Lusky A, Lavee J. Aprotinin prevents cardiopulmonary bypass-induced platelet dysfunction. A scanning electron microscope study. *Circulation* 1992; 86(5 Suppl):II405-II409.
- (62) Cosgrove DM, III, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa R, Golding LA et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(6):1031-1036.
- (63) Baele PL, Ruiz-Gomez J, Londot C, Sauvage M, Van Dyck MJ, Robert A. Systematic use of aprotinin in cardiac surgery: influence on total homologous exposure and hospital cost. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992; 43(2):103-112.
- (64) Bailey CR, Kelleher AA, Wielogorski AK. Randomized placebo-controlled double-blind study of three aprotinin regimens in primary cardiac surgery. *Br J Surg* 1994; 81(7):969-973.
- (65) Carrera A, Martinez MV, Garcia-Guiral M, Herrero E, Peral A, Planas A. [Use of high doses of aprotinin in cardiac surgery]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1994; 41(1):13-19.
- (66) Maccario M, Fumagalli C, Deangelis R, Delfino R, Pergolo A, Dottori V et al. [Comparison between low and high doses of aprotinin in heart surgery]. *Minerva Anestesiol* 1994; 60(6):315-320.
- (67) Murkin JM, Lux J, Shannon NA, Guiraudon GM, Menkis AH, McKenzie FN et al. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2):554-561.
- (68) Swart MJ, Gordon PC, Hayse-Gregson PB, Dyer RA, Swanepoel AL, Buckels NJ et al. High-dose aprotinin in cardiac surgery: a prospective, randomized study. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22(5):529-533.

- (69) Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo JL, Paramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90(2):921-927.
- (70) Casas JI, Zuazu-Jausoro I, Mateo J, Oliver A, Litvan H, Muniz-Diaz E et al. Aprotinin versus desmopressin for patients undergoing operations with cardiopulmonary bypass. A double-blind placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(4 Pt 1):1107-1117.
- (71) Penta de Peppo A, Pierri MD, Scafuri A, De Paulis R, Colantuono G, Caprara E et al. Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J* 1995; 22(3):231-236.
- (72) Corbeau JJ, Monrignal JP, Jacob JP, Cottineau C, Moreau X, Bukowski JG et al. [Comparison of effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss in heart surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14(2):154-161.
- (73) Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995; 92(8):2236-2244.
- (74) Lab M, Welz A, Kochs M, Mayer G, Schwandt M, Hannekum A. Aprotinin in elective primary bypass surgery: Graft patency and clinical efficacy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:206-210.
- (75) Dietrich W, Diltthey G, Spannagl M, Jochum M, Braun SL, Richter JA. Influence of high-dose aprotinin on anticoagulation, heparin requirement, and celite- and kaolin-activated clotting time in heparin- pretreated patients undergoing open-heart surgery. A double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1995; 83(4):679-689.
- (76) D'Ambra MN, Akins CW, Blackstone EH, Bonney SL, Cohn LH, Cosgrove DM et al. Aprotinin in primary valve replacement and reconstruction: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(4):1081-1089.
- (77) Harder MP, Eijnsman L, Rozenendaal KJ, van Oeveren W, Wildevuur CR. Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(6):936-941.
- (78) Isetta C, Gunness TK, Samat C, Paolini D, Lugin D, Sanchez B et al. Antifibrinolytic treatment and homologous transfusion in cardiac surgery. *Eur Heart J* 1993; 14:424.
- (79) Liu B, Belboul A, Radberg G, Tengborn L, Dernevik L, Roberts D et al. Effect of reduced aprotinin dosage on blood loss and use of blood products in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 27(3-4):149-155.
- (80) Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, Doran JE, Spath P, Lundsgaard-Hansen P. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108(6):1083-1091.

- (81) Hardy JF, Desroches J, Belisle S, Perrault J, Carrier M, Robitaille D. Low-dose aprotinin infusion is not clinically useful to reduce bleeding and transfusion of homologous blood products in high-risk cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1993; 40(7):625-631.
- (82) Bailey CR, Wielogorski AK. Randomised placebo controlled double blind study of two low dose aprotinin regimens in cardiac surgery. *Br Heart J* 1994; 71(4):349-353.
- (83) Tabuchi N, Huet RC, Sturk A, Eijnsman L, Wildevuur CR. Aprotinin preserves hemostasis in aspirin-treated patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(4):1036-1039.
- (84) Pugh SC, Wielogorski AK. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9(3):240-244.
- (85) Speekenbrink RG, Vonk AB, Wildevuur CR, Eijnsman L. Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(2):438-442.
- (86) Alvarez JM, Quiney NF, McMillan D, Joscelyne K, Connelly T, Brady P et al. The use of ultra-low-dose aprotinin to reduce blood loss in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9(1):29-33.
- (87) Wendel HP, Heller W, Michel J, Mayer G, Ochsenfahrt C, Graeter U et al. Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high-dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(6):1164-1172.
- (88) Bidstrup BP, Royston D, McGuinness C, Sapsford RN. Aprotinin in aspirin-pretreated patients. *Perfusion* 1990; 5 Suppl:77-81.
- (89) Menichetti A, Tritapepe L, Ruvolo G, Speziale G, Cogliati A, Di Giovanni C et al. Changes in coagulation patterns, blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass: aprotinin vs tranexamic acid vs epsilon aminocaproic acid. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996; 37(4):401-407.
- (90) Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, d'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1998; 88(1):50-57.
- (91) Cicek S, Demirkilic U, Kuralay E, Ozal E, Tatar H. Postoperative aprotinin: effect on blood loss and transfusion requirements in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(5):1372-1376.
- (92) Cicek S, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingol H, Tatar H et al. Postoperative use of aprotinin in cardiac operations: an alternative to its prophylactic use. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(6):1462-1467.
- (93) Garcia-Huete L, Domenech P, Sabate A, Martinez-Brotos F, Jaurrieta E, Figueras J. The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: a randomized clinical study. *Hepatology* 1997; 26(5):1143-1148.

- (94) Hardy JF, Belisle S, Couturier A, Robitaille D. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of an ultra-low-dose aprotinin regimen in reoperative and/or complex cardiac operations. *J Card Surg* 1997; 12(1):15-22.
- (95) Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Naveau S, Smadja C et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84(4):875-881.
- (96) Speekenbrink RG, Wildevuur CR, Sturk A, Eijssman L. Low-dose and high-dose aprotinin improve hemostasis in coronary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):523-530.
- (97) Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314(22):1402-1406.
- (98) Frankville DD, Harper GB, Lake CL, Johns RA. Hemodynamic consequences of desmopressin administration after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991; 74(6):988-996.
- (99) Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84(5):2063-2070.
- (100) Marquez J, Koehler S, Strelec SR, Benckart DH, Spero JA, Cottingham EM et al. Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(6):674-676.
- (101) Ansell J, Klassen V, Lew R, Ball S, Weinstein M, VanderSalm T et al. Does desmopressin acetate prophylaxis reduce blood loss after valvular heart operations? A randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(1):117-123.
- (102) Gratz I, Koehler J, Olsen D, Afshar M, DeCastro N, Spagna PM et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(5):1417-1422.
- (103) Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7(4):425-430.
- (104) Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, Harding SM, Thomson DJ, Gauthier L et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37(1):33-36.
- (105) Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM, Coughlin SS, Wallace RB. Desmopressin acetate in cardiac surgery: a double-blind, randomized study. *South Med J* 1994; 87(6):611-615.

- (106) Spyt TJ, Weerasena NA, Bain WH, Lowe GDO, Rumley A. The effects of desmopressin acetate (DDAVP) on haemostasis and blood loss in routine coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind trial. *Perfusion* 1990; 5 Suppl:57-61.
- (107) Clagett GP, Valentine RJ, Myers SI, Chervu A, Heller J. Does desmopressin improve hemostasis and reduce blood loss from aortic surgery? A randomized, double-blind study. *J Vasc Surg* 1995; 22(3):223-229.
- (108) Guyuron B, Vaughan C, Schlecter B. The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery. *Ann Plast Surg* 1996; 37(5):516-519.
- (109) Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; 82(2):383-392.
- (110) Coffey A, Pittmam J, Halbrook H, Fehrenbacher J, Beckman D, Hormuth D. The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *Am Surg* 1995; 61(7):566-568.
- (111) Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, Woodhall DD, Van Bergen R. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(4):1131-1135.
- (112) Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin MA. Tranexamic acid reduces transfusions and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. *Anesth Analg* 1996; 83(1):18-26.
- (113) Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(3):434-440.
- (114) Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85(5):963-970.
- (115) Hardy JF, Belisle S, Dupont C, Harel F, Robitaille D, Roy M et al. Prophylactic tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid for primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(2):371-376.
- (116) Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995; 74(5):534-537.
- (117) Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84(4):839-844.
- (118) Katoh J, Tsuchiya K, Sato W, Nakajima M, Iida Y. Additional postbypass administration of tranexamic acid reduces blood loss after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(4):802-804.

- (119) de Andrade JR, Frei D, Young D, Larholt K. Epoetin alfa reduces allogeneic transfusions in subjects undergoing orthopedic surgery. Mid-America Orthopaedic Association; Abstract, 1996.
- (120) Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(1):62-72.
- (121) D'Ambra MN, Lynch KE, Boccagno MS, Vlahakes GJ. The effect of perioperative administration of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in CABG patients: a double blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1992; 77:a159.
- (122) Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Messinger D et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood* 1997; 89(2):411-418.
- (123) Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321(17):1163-1168.
- (124) von Bormann B, Weidler B, Friedrich M, Andrian-Werburg H. [Recombinant erythropoietin in autologous blood donation]. *Anaesthesist* 1991; 40(7):386-390.
- (125) Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A et al. Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* 1993; 33(1):55-60.
- (126) Biesma DH, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ, van de Wiel A. The efficacy of subcutaneous recombinant human erythropoietin in the correction of phlebotomy-induced anemia in autologous blood donors. *Transfusion* 1993; 33(10):825-829.
- (127) Beris P, Mermillod B, Levy G, Laubriat M, Soulier-Lauper M, Tullen E et al. Recombinant human erythropoietin as adjuvant treatment for autologous blood donation. A prospective study. *Vox Sang* 1993; 65(3):212-218.
- (128) Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, Johnston M, Ciavarella D, Khan N et al. A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994; 34(1):66-71.
- (129) Biesma DH, Marx JJ, Kraaijenhagen RJ, Franke W, Messinger D, van de Wiel A. Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1994; 344(8919):367-370.
- (130) Schlaeppi B, Gunter P, Nydegger UE. Enhancing the efficacy of preoperative autologous blood donation by erythropoietin. *Transfus Sci* 1994; 15(2):171-177.
- (131) Yuen K, Matthews JP. Recombinant human erythropoietin (R-HuEPO) and autologous donation. Document from Janssen Cilag Limited, 1995.

- (132) Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF et al. The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Transfusion* 1996; 36(1):29-36.
- (133) Tryba M, Kindler D, Schulte-Tamburen A. Preoperative use of low dose human erythropoietin in combination with parenteral iron substitution for the stimulation of autologous blood donation in patients before elective orthopaedic surgical interventions. The role of epoetin alpha in surgery. *Forging the link in blood conservation*. Adelphi Communications, 1995: 6-7.
- (134) Watanabe Y, Fuse K, Naruse Y, Kobayashi T, Yamamoto S, Konishi H et al. Subcutaneous use of erythropoietin in heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(3):479-483.
- (135) Kulier AH, Gombotz H, Fuchs G, Vuckovic U, Metzler H. Subcutaneous recombinant human erythropoietin and autologous blood donation before coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1993; 76(1):102-106.
- (136) Schmoeckel M, Nollert G, Mempel M, Mempel W, Reichart B. Effects of recombinant human erythropoietin on autologous blood donation before open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41(6):364-368.
- (137) Hayashi J, Kumon K, Takanashi S, Kawashima Y, Eguchi S, Takaku F et al. Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin before cardiac surgery: a double-blind, multicenter trial in Japan. *Transfusion* 1994; 34(2):142-146.
- (138) Walpoth B, Galliker B, Spirig P, Haerberli A, Rosenmund A, Althaus U et al. Use of epoetin alfa in autologous blood donation programs for patients scheduled for elective cardiac surgery. *Semin Hematol* 1996; 33(2 Suppl 2):75-76.
- (139) Heiss MM, Tarabichi A, Delanoff C, Allgayer H, Jauch KW, Hernandez-Richter T et al. Perisurgical erythropoietin application in anemic patients with colorectal cancer: A double-blind randomized study. *Surgery* 1996; 119(5):523-527.
- (140) Kettelhack C, Hones C, Messinger D, Schlag PM. Randomized multicentre trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and postoperative transfusion need in anaemic patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85(1):63-67.
- (141) Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia after gastrectomy: a pilot study. *Eur J Surg* 1995; 161(1):29-33.
- (142) Cazenave JP, Irrmann C, Waller C, Sondag D, Baudoux E, Genetet B et al. Epoetin alfa facilitates presurgical autologous blood donation in non-anaemic patients scheduled for orthopaedic or cardiovascular surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(4):432-442.
- (143) de Pree C, Mermillod B, Hoffmeyer P, Beris P. Recombinant human erythropoietin as adjuvant treatment for autologous blood donation in elective surgery with large blood needs (> or = 5 units): a randomized study. *Transfusion* 1997; 37(7):708-714.

- (144) Farag SS, Perkins A, Hammer F, et al. More rapid collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) support: a randomised study. Janssen Cilag Limited, 1995.
- (145) Kajikawa M, Nonami T, Kurokawa T, Hashimoto S, Harada A, Nakao A et al. Autologous blood transfusion for hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: use of recombinant human erythropoietin. *Surgery* 1994; 115(6):727-734.
- (146) D'Ambra MN, Gray RJ, Hillman R, Jones JW, Kim HC, Rawitscher R et al. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion risk in coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(6):1686-1693.
- (147) Hallowell P, Bland JH, Buckley MJ, Lowenstein E. Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64(6):941-948.
- (148) Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, Mitto HP, Richter JA. Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(2):213-219.
- (149) Boldt J, Kling D, Weidler B, Zickmann B, Herold C, Dapper F et al. Acute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hypertonic saline-hydroxyethyl starch solution. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5(1):23-28.
- (150) Herregods L, Foubert L, Moerman A, Francois K, Rolly G. Comparative study of limited intentional normovolaemic haemodilution in patients with left main coronary artery stenosis. *Anaesthesia* 1995; 50(11):950-953.
- (151) Triulzi DJ, Gilmor GD, Ness PM, Baumgartner WA, Schultheis LW. Efficacy of autologous fresh whole blood or platelet-rich plasma in adult cardiac surgery. *Transfusion* 1995; 35(8):627-634.
- (152) Lorentz A, Osswald PM, Schilling M, Jani L. [A comparison of autologous transfusion procedures in hip surgery]. *Anaesthesist* 1991; 40(4):205-213.
- (153) Vara TR, Rosell PJ, Mekinassi KL, Prados ON, Guerrero Fernandez-Marcote JA. [Prevention of thromboembolic disease and post-transfusional complications using normovolemic hemodilution in arthroplasty surgery of the hip]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1990; 76(4):267-271.
- (154) Bennett SR. Perioperative autologous blood transfusion in elective total hip prosthesis operations. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76(2):95-98.
- (155) Rose D, Coutsoftides T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 1981; 31(5):375-381.
- (156) Moyes DG, Mistry BD, Conlan AA. Normovolaemic haemodilution using dextran 70 in thoracic surgery. *S Afr Med J* 1985; 67(19):762-764.
- (157) von Bormann B, Weidler B, Boldt J, Jooss D, Aigner K, Peil J et al. [Acute normovolemic hemodilution in extensive surgical interventions]. *Chirurg* 1986; 57(7):457-464.

- (158) Bonnet MC, Julia JM, Mathieu-Daude JC, du CJ. [Value of hemodilution in maxillofacial surgery for postoperative traumatic edema and graft viability]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5(3):243-248.
- (159) Malinovsky JM, Bouyer L, Rusterholtz T, Lepage JY, de Dieuleveult C, Cozian A et al. [Saving of blood products by normovolemic hemodilution in prostate resection]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; 8 Suppl:R120.
- (160) Atallah MM, Banoub SM, Saied MM. Does timing of hemodilution influence the stress response and overall outcome? [published erratum appears in *Anesth Analg* 1994 Aug;79(2):399]. *Anesth Analg* 1993; 76(1):113-117.
- (161) Ahlberg A, Nillius A, Rosberg B, Wulff K. Preoperative normovolemic hemodilution in total hip arthroplasty. A clinical study. *Acta Chir Scand* 1977; 143(7-8):407-411.
- (162) Kahraman S, Altunkaya H, Celebioglu B, Kanbak M, Pasaoglu I, Erdem K. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(5):614-617.
- (163) Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B, Shapiro A, Jedeikin R. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997; 79(3):317-321.
- (164) Tempe D, Bajwa R, Cooper A, Nag B, Tomar AS, Khanna SK et al. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(4):502-506.
- (165) Wang SS, Chu SH, Lin HM, Tsai CH. Clinical use of pentastarch in cardiac surgery without homologous blood transfusion. *J Formos Med Assoc* 1995; 94(4):153-158.
- (166) Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK, Gold JP, Peterson P, DeBois W et al. Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(5):1431-1441.
- (167) Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(3):900-903.
- (168) Axford TC, Dearani JA, Ragno G, MacGregor H, Patel MA, Valeri CR et al. Safety and therapeutic effectiveness of reinfused shed blood after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(3):615-622.
- (169) Ayers DC, Murray DG, Duerr DM. Blood salvage after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(9):1347-1351.
- (170) Bouboulis N, Kardara M, Kesteven PJ, Jayakrishnan AG. Autotransfusion after coronary artery bypass surgery: is there any benefit? *J Card Surg* 1994; 9(3):314-321.
- (171) Elawad AA, Ohlin AK, Berntorp E, Nilsson IM, Fredin H. Intraoperative autotransfusion in primary hip arthroplasty. A randomized comparison with homologous blood. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(6):557-562.

- (172) Eng J, Kay PH, Murday AJ, Shreiti I, Harrison DP, Norfolk DR et al. Postoperative autologous transfusion in cardiac surgery. A prospective, randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4(11):595-600.
- (173) Fragnito C, Beghi C, Cavoza C, Saccani S, Contini SA, Barbosa G. [Autotransfusion of the blood drained from mediastinum in the course of myocardial revascularization]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1995; 66(5):195-201.
- (174) Healy WL, Pfeifer BA, Kurtz SR, Johnson C, Johnson W, Johnston R et al. Evaluation of autologous shed blood for autotransfusion after orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 1994;(299):53-59.
- (175) 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(8):742-746.
- (176) Koopman-van Gemert AWMM. Peri-operative autotransfusion by means of a blood cell separator. Den Haag: Cip-Data Koninklijke Bibliotheek, 1995.
- (177) Lepore V, Radegran K. Autotransfusion of mediastinal blood in cardiac surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 23(1):47-49.
- (178) Mah ET, Davis R, Seshadri P, Nyman TL, Seshadri R. The role of autologous blood transfusion in joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23(4):472-477.
- (179) Majkowski RS, Currie IC, Newman JH. Postoperative collection and reinfusion of autologous blood in total knee arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73(6):381-384.
- (180) Menges T, Rupp D, van Lessen A, Hempelmann G. [Measures for reducing the use of homologous blood. Effects on blood coagulation during total endoprosthesis]. *Anaesthesist* 1992; 41(1):27-33.
- (181) Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(4):630-632.
- (182) Page R, Russell GN, Fox MA, Fabri BM, Lewis I, Williets T. Hard-shell cardiomy reservoir for reinfusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1989; 48(4):514-517.
- (183) Riou B, Arock M, Guerrero M, Ramos M, Thoreux P, Guillosson JJ et al. Haematological effects of postoperative autotransfusion in spinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(4):336-341.
- (184) Rollo VJ, Hozack WJ, Rothman RH, Chao W, Eng KO. Prospective randomized evaluation of blood salvage techniques for primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995; 10(4):532-539.
- (185) Rosencher N, Vassilieff V, Tallet F, Toulon P, Leoni J, Tomeno B et al. [Comparison of Orth-Evac and Solcotrans Plus devices for the autotransfusion of blood drained after total knee joint arthroplasty]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3):318-325.

- (186) Schmidt H, Mortensen PE, Følsgaard SL, Jensen EA. Autotransfusion after coronary artery bypass grafting halves the number of patients needing blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(4):1177-1181.
- (187) Schonberger JP, Bredee J, Speekenbrink RG, Everts PA, Wildevuur CR. Autotransfusion of shed blood contributes additionally to blood saving in patients receiving aprotinin (2 million KIU). *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7(9):474-477.
- (188) Shenolikar A, Wareham K, Newington D, Thomas D, Hughes J, Downes M. Cell salvage auto transfusion in total knee replacement surgery. *Transfus Med* 1997; 7(4):277-280.
- (189) Shirvani R. An evaluation of clinical aspects of post-operative autotransfusion, either alone or in conjunction with pre-operative aspirin, in cardiac surgery. *Br J Clin Pract* 1991; 45(2):105-108.
- (190) Simpson MB, Murphy KP, Chambers HG, Bucknell AL. The effect of postoperative wound drainage reinfusion in reducing the need for blood transfusions in elective total joint arthroplasty: a prospective, randomized study. *Orthopedics* 1994; 17(2):133-137.
- (191) Thurer RL, Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD. Autotransfusion following cardiac operations: a randomized, prospective study. *Ann Thorac Surg* 1979; 27(6):500-507.
- (192) Unsworth-White MJ, Kallis P, Cowan D, Tooze JA, Bevan DH, Treasure T. A prospective randomised controlled trial of postoperative autotransfusion with and without a heparin-bonded circuit. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10(1):38-47.
- (193) Farrer A, Spark JI, Scott DJ. Autologous blood transfusion: the benefits to the patient undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Nurs* 1997; 15(4):111-115.
- (194) Hedström M, Flordal PA, Ahl T, Svensson J, Dalen N. Autologous blood transfusion in hip replacement. No effect on blood loss but less increase of plasminogen activator inhibitor in a randomized series of 80 patients. *Acta Orthop Scand* 1996; 67(4):317-320.
- (195) Elawad AA, Jonsson S, Laurell M, Fredin H. Predonation autologous blood in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(3):218-222.
- (196) Hoynck van Papendrecht MA, Hop W, Langenhorst BL, Kothe FC, Marquet RL, Jeekel J. Feasibility of a predeposit autologous blood donation program in colorectal cancer patients: results from a randomized clinical study. *Vox Sang* 1992; 62(2):102-107.
- (197) Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, Delanoff C, Mayer G, Mempel M et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery [published erratum appears in *Lancet* 1994 Jan 1;343(8888):64]. *Lancet* 1993; 342(8883):1328-1333.
- (198) Busch OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1372-1376.

- (199) Heiss MM, Fasol-Merten K, Allgayer H, Strohle MA, Tarabichi A, Wallner S et al. Influence of autologous blood transfusion on natural killer and lymphokine-activated killer cell activities in cancer surgery. *Vox Sang* 1997; 73(4):237-245.
- (200) Kanter MH, van Maanen D, Anders KH, Castro F, Mya WW, Clark K. Preoperative autologous blood donations before elective hysterectomy. *JAMA* 1996; 276(10):798-801.
- (201) Linden JV, Kaplan HS. Transfusion errors: causes and effects. *Transfus Med Rev* 1994; 8(3):169-183.
- (202) Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32(7):601-606.
- (203) LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337(8):536-542.
- (204) Lemmer JH, Jr. Reporting the results of blood conservation studies: the need for uniform and comprehensive methods. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(5):1305-1306.
- (205) Royston D. Coagulation in cardiac surgery. *Adv Card Surg* 1996; 8:19-45.
- (206) Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(1):194-201.
- (207) Nicolaides AN, Field ES, Kakkar VV, Yates-Bell AJ, Taylor S, Clarke MB. Prostatectomy and deep-vein thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59(6):487-488.
- (208) Leibovitch I, Foster RS, Wass JL, Rowland RG, Bihrl R, Little JS, Jr. et al. Color Doppler flow imaging for deep venous thrombosis screening in patients undergoing pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol* 1995; 153(6):1866-1869.
- (209) Cisek LJ, Walsh PC. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. Influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology* 1993; 42(4):406-408.
- (210) EPREX (epoetin alfa) product monograph. Janssen-Ortho Inc, Canada, 1996.
- (211) de Andrade JR, Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young DC. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 1996; 25(8):533-542.
- (212) Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127(6):439-445.
- (213) Dzik WH, Sherburne B. Intraoperative blood salvage: medical controversies. *Transfus Med Rev* 1990; 4(3):208-235.

- (214) Griffith LD, Billman GF, Daily PO, Lane TA. Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing of the infusate. *Ann Thorac Surg* 1989; 47(3):400-406.
- (215) Vertrees RA, Conti VR, Lick SD, Zwischenberger JB, McDaniel LB, Shulman G. Adverse effects of postoperative infusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3):717-723.
- (216) Clements DH, Sculco TP, Burke SW, Mayer K, Levine DB. Salvage and reinfusion of postoperative sanguineous wound drainage. A preliminary report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1992; 74(5):646-651.
- (217) Tawes RL, Jr., Duvall TB. Is the "salvaged-cell syndrome" myth or reality? *Am J Surg* 1996; 172(2):172-174.
- (218) Dale RF, Kipling RM, Smith MF, Collier DS, Smith PJ. Separation of malignant cells during autotransfusion. *Br J Surg* 1988; 75(6):581.
- (219) Karczewski DM, Lema MJ, Graves D. The efficiency of an autotransfusion system for tumor cell removal from blood salvaged during cancer surgery. *Anesth Analg* 1994; 78(6):1131-1135.
- (220) Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich RB. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology* 1996; 47(2):179-181.
- (221) Klimberg I, Sirois R, Wajsman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology. *Arch Surg* 1986; 121(11):1326-1329.
- (222) Hart OJ, III, Klimberg IW, Wajsman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168(4):302-306.
- (223) Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K, Kawamura E et al. Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1993; 128(9):1065-1069.
- (224) Connor JP, Morris PC, Alagoz T, Anderson B, Bottles K, Buller RE. Intraoperative autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1995; 86(3):373-378.
- (225) Crosby E, Fergusson D, Hume HA, et al. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156(11 Suppl):1-24.
- (226) Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334(26):1685-1690.
- (227) Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1721-1725.
- (228) Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1992; 116(5):403-406.

- (229) Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84(3):732-747.
- (230) Spence RK. Surgical red blood cell transfusion practice policies. *Blood Management Practice Guidelines Conference. Am J Surg* 1995; 170(6A Suppl):35-155.
- (231) Canadian Medical Association Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156(Suppl 11;Report of the expert working group):S1-S23.
- (232) Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C et al. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995; 332(11):719-724.
- (233) Goodnough LM, Grishaber JE, Birkmeyer JD, Monk TG, Catalona WJ. Efficacy and cost-effectiveness of autologous blood predeposit in patients undergoing radical prostatectomy procedures. *Urology* 1994; 44(2):226-231.
- (234) Birkmeyer JD, AuBuchon JP, Littenberg B, O'Connor GT, Nease RF, Jr., Nugent WC et al. Cost-effectiveness of preoperative autologous donation in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(1):161-168.
- (235) Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Econ* 1995; 4(5):355-371.
- (236) Elixhauser A, Luce BR, Taylor WR, Reblando J. Health care CBA/CEA: an update on the growth and composition of the literature. *Med Care* 1993; 31:JS1-11, JS18-149.
- (237) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canada: 1994.
- (238) Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313:275-283.
- (239) Roberts WA, Kirkley SA, Newby M. A cost comparison of allogeneic and preoperatively or intraoperatively donated autologous blood. *Anesth Analg* 1996; 83(1):129-133.
- (240) Ouriel K, Shortell CK, Green RM, DeWeese JA. Intraoperative autotransfusion in aortic surgery. *J Vasc Surg* 1993; 18(1):16-22.
- (241) Solomon MD, Rutledge ML, Kane LE, Yawn DH. Cost comparison of intraoperative autologous versus homologous transfusion. *Transfusion* 1988; 28(4):379-382.
- (242) Breyer RH, Engelman RM, Rousou JA, Lemeshow S. Blood conservation for myocardial revascularization. Is it cost effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93(4):512-522.
- (243) Van Voorst SJ, Peters TG, Williams JW, Vera SR, Britt LG. Autotransfusion in hepatic transplantation. *Am Surg* 1985; 51(11):623-626.
- (244) Kemper RR, Menitove JE, Hanto DW. Cost analysis of intraoperative blood salvage during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3(5):513-517.

- (245) Huber TS, McGorray SP, Carlton LC, Irwin PB, Flug RR, Flynn TC et al. Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: a decision analysis model. *J Vasc Surg* 1997; 25(6):984-993.
- (246) Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37(6):618-623.
- (247) Lind L, Johansson S. Red blood cell salvage during hip replacement and abdominal aortic surgery. *Ups J Med Sci* 1993; 98(2):185-186.
- (248) Elawad A, Benoni G, Montgomery F, Hyddmark U, Persson U, Fredin H. Cost effectiveness of blood substitution in elective orthopedic operations. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(5):435-439.
- (249) Birkmeyer JD, Goodnough LT, AuBuchon JP, Noordsij PG, Littenberg B. The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. *Transfusion* 1993; 33(7):544-551.
- (250) Healy JC, Frankforter SA, Graves BK, Reddy RL, Beck JR. Preoperative autologous blood donation in total-hip arthroplasty. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(4):465-470.
- (251) Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM. A cost analysis of autologous and allogeneic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg* 1996; 171(3):324-330.
- (252) Scott WJ, Rode R, Castlemain B, Kessler R, Follis F, Pett SB et al. Efficacy, complications, and cost of a comprehensive blood conservation program for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(5):1001-1006.
- (253) Lazzara RR, Kidwell FE, Kraemer MF, Wood JA, Starr A. Reduction in costs, blood products, and operating time in patients undergoing open heart surgery. *Arch Surg* 1997; 132(8):858-860.
- (254) Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* 1999; 9(1):21-30.
- (255) Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, McKerracher K, Souetre E. Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. Canadian Cost of Transfusion Study Group. *CMAJ* 1996; 154(10):1501-1508.
- (256) Blajchman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: do we have the answers yet?. *Transfusion* 1997; 37(2):121-125.
- (257) van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97(6):562-568.
- (258) Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 146(4):473-481.

- (259) Lægemiddelstatistik, 1994-1998. Brønshøj: Lægemiddelstyrelsen, 1999.
- (260) Calder L, Hébert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusion of allogeneic red blood cells and plasma. *Can Med Assoc J* 1997; 156(Suppl 11;Background papers):S1-S8.
- (261) Hébert PC, Schweitzer I, Calder L, Blajchman M, Giulivi A. Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion. *Can Med Assoc J* 1997; 156(Suppl 11;Background papers):S9-S26.
- (262) Fergusson D, van Walraven C, Coyle D, Laupacis A. Economic evaluations of technologies to minimize perioperative transfusion: a systematic review of published studies. *International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) investigators. Transfus Med Rev* 1999; 13(2):106-117.
- (263) Clark HD, Wells GA, Huet C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clin Trials* 1999; 20(5):448-452.
- (264) Green D, Sanders J, Eiken M, Wong CA, Frederiksen J, Joob A et al. Recombinant aprotinin in coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(4 Pt 1):963-70.
- (265) Hayashida N, Isomura T, Sato T, Maruyama H, Kosuga K, Aoyagi S. Effects of minimal-dose aprotinin on coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):261-269.
- (266) Ray MJ, Marsh NA, Just SJ, Perrin EJ, O'Brien MF, Hawson GA. Preoperative platelet dysfunction increases the benefit of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(1):57-63.
- (267) Rossi M, Storti S, Martinelli L, Varano C, Marra R, Zamparelli R et al. A pump-prime aprotinin dose in cardiac surgery: appraisal of its effects on the hemostatic system. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11(7):835-839.
- (268) Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv. Bekendtgørelse om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv. Lov om patienters retsstilling. København: Sundhedsstyrelsen; 1998. (Vejledning af 16. september 1998)