

# Linee Guida delle Trasfusioni di Emazie

**Paolo Casula**  
**ImmunoEmatologia e Medicina Trasfusionale**  
**Oristano**



# INDICAZIONI TERAPEUTICHE (1)

**La trasfusione di emazie può essere richiesta in due circostanze:**

- 1) emorragia acuta/anemia acuta ipovolemica**
- 2) anemia normovolemica non acuta.**

**Nel primo caso prevale la valutazione clinica, nel secondo anche il dato attuale di laboratorio.**



## INDICAZIONI TERAPEUTICHE (2)

In ogni caso il paziente deve essere valutato nell'insieme delle manifestazioni cliniche ed in particolare deve essere rilevata la presenza obiettiva di segni clinici di instabilità emodinamica indicativi di uno stato di ipoperfusione ed ipossia che rappresentano la guida principale alla indicazione trasfusionale.

E' utile ricordare che il rischio "ad vitam" derivante dalla anemizzazione aumenta quando ci si trova in presenza di fattori che riducono i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia.

Laddove non sia urgente correggere l'anemia, devono essere prese in considerazione strategie alternative alla trasfusione quali l'utilizzo di farmaci emopoietici (ferro, vitamina B12, folati, eritropoietina).



# **Segni clinici di instabilità emodinamica (ipoperfusione ed ipossia)**

**Astenia e Ipotensione**

**Tachicardia - bradicardia - aritmie**

**Dispnea (con o senza cianosi) a riposo, presenza di tosse**

**Pallore cutaneo, cute fredda, sudorazione profusa e algida, riempimento capillare lento**

**Stato di agitazione, alterazioni dello stato di coscienza (confusione, sopore)**

**Turgore delle giugulari, stasi epatica, edemi arti inferiori**

**Contrazione della diuresi**



Società Italiana di  
Medicina Trasfusionale  
e Immunoematologia



# **Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati**

1ª Edizione  
Settembre 2008

**Gruppo di Redazione**  
G. Liubruno, F. Bennardello,  
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

Edizioni SIMTI



## INTRODUZIONE

Le raccomandazioni costituiscono uno strumento per concentrare un ampio volume di conoscenze scientifiche in un formato facilmente utilizzabile dal medico ed applicabile al singolo paziente.

Secondo una definizione autorevole, le raccomandazioni sono "indicazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche"<sup>1</sup>.

Le raccomandazioni nascono quindi per rispondere ad un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche, che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali. Il decreto legislativo 229/99 e il piano sanitario nazionale 1998-2000 e successivi hanno proposto l'adozione di raccomandazioni come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni<sup>2,3</sup>.

I risultati attesi riguardano:

- l'utenza, che può essere più informata e consapevole dei ragionamenti scientifici a sostegno dei trattamenti ricevuti;
- le aziende sanitarie, che possono definire e ottimizzare i processi di cura e pianificare, conseguentemente, i propri investimenti;
- i diversi livelli istituzionali (Stato, Regione, Azienda), che possono ridurre le disuguaglianze nell'allocazione dei servizi e facilitare il monitoraggio e la valutazione della qualità delle prestazioni erogate;
- i professionisti, che hanno nelle raccomandazioni uno strumento di educazione medica continua, ma anche di miglioramento del rapporto con i cittadini-pazienti e di tutela rispetto ai rischi medico-legali<sup>2</sup>.

## OBIETTIVO DELLE RACCOMANDAZIONI

Obiettivo di questo documento è giungere ad un consenso sull'uso clinico di emocomponenti e plasmaderivati. Le raccomandazioni in esso contenute non intendono sostituire in alcun modo la valutazione clinica che il medico esegue sul singolo paziente, né l'esperienza personale del medico stesso, ma vogliono rendere disponibile uno strumento di consultazione e che possa anche consentire una verifica dell'appropriatezza. A questo scopo sono stati individuati specifici indicatori di monitoraggio e valutazione, per l'effettuazione dell'audit clinico, differenziati per ogni prodotto nei capitoli relativi.



## BENEFICI ATTESI

I benefici attesi dalla divulgazione delle raccomandazioni al corretto utilizzo di emocomponenti e plasmaderivati possono essere riassunti nei seguenti:

- aumento dell'appropriatezza dell'uso clinico di sangue e derivati;
- raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza a livello locale e nazionale;
- raggiungimento e mantenimento dei livelli essenziali di assistenza in ambito trasfusionale;
- maggiore coinvolgimento dei pazienti nelle decisioni relative alla terapia con emocomponenti e plasmaderivati.

## DESTINATARI DELLE RACCOMANDAZIONI

Medici e operatori sanitari coinvolti nella cura di pazienti candidati a terapia trasfusionale con emocomponenti e/o emoderivati.

## CONSENSO INFORMATO

La terapia con emocomponenti/emoderivati necessita del consenso informato del ricevente.

## METODOLOGIA DI LAVORO DEL GRUPPO DI STUDIO E GRADI DI RACCOMANDAZIONE

Il processo di sviluppo di queste Raccomandazioni, conformemente alle indicazioni contenute nel manuale metodologico del programma nazionale per le linee guida (PNLG), si è avvalso delle revisioni sistematiche della letteratura o dell'aggiornamento di raccomandazioni già esistenti sull'argomento; le raccomandazioni verranno discusse in ambito multidisciplinare in fase successiva e negli ambiti istituzionali competenti. Viene fornita, inoltre, una valutazione esplicita della qualità delle prove e della forza con la quale sono state adottate e implementate le singole raccomandazioni<sup>4</sup>.

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004<sup>5</sup>.

Le raccomandazioni seguono il sistema di classificazione per **gradi**, espressi in numeri arabi (**1, 2**), in funzione della forza, e in **lettere (A, B, C)**, in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi.

In particolare (tabella I – appendice):

- **Grado 1:** gli autori sono certi che i benefici sono superiori o inferiori ai costi in termini di rischio e di costo economico. Si tratta quindi di una **raccomandazione forte**.
- **Grado 2:** gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano una raccomandazione meno forte.



## DEFINIZIONE DEL GRADO DI EVIDENZA

Le raccomandazioni cliniche derivanti da una revisione sistematica di sperimentazioni cliniche vengono graduate in maniera differente a seconda se esiste omogeneità (grado A) oppure eterogeneità (grado B) tra i diversi trials. Le raccomandazioni derivate, invece, dalla revisione sistematica di studi osservazionali (studi caso-controllo, studi di coorte), sono considerate più deboli (grado C), per la frequente presenza nel disegno di questi studi di errori di diversa natura.

### **Qualità degli studi primari e revisioni sistematiche: rating del livello delle evidenze**

- Ia** Metaanalisi o review sistematiche basate su più studi di livelli **Ib**
- Ib** Trial diagnostici or studi di esito di buona qualità
- II** Trial diagnostici or studi di esito di media qualità, numero insufficiente di pazienti, o altri trials (case-control, altri designi)
- III** Studi descrittivi, case report ed altri studi
- IV** Indicazioni di comitati, opinioni di esperti, e così di seguito (reviews non sistematiche etc.)

### **Rating della forza delle evidenze a supporto delle raccomandazioni nelle linee guida**

- A** Supportati da almeno due studi di livello **Ib** o da una review di livelli **Ia** (“E’ stato dimostrato”)
- B** Supportate da almeno due studi indipendenti di livello **II** o estrapolazioni da studi di livelli **I** (“E’ plausibile”)
- C** Non supportati da adeguati studi di livello **I** o **II** (“indicazioni”)
- D** Indicazioni di esperti (“non ci sono prove”)





# EMORRAGIA ACUTA- ANEMIA IPOVOLEMICA/ACUTA

La decisione trasfusionale è guidata dal quadro clinico (polso pressione e segni accessori) e dalla valutazione obiettiva del sangue perso (ad esempio in corso di un intervento chirurgico o durante il parto).

L'ausilio di parametri di laboratorio (emoglobina, ematocrito) è in questi casi di utilità limitata a causa dell'emoconcentrazione che porta a sottostimare la gravità della perdita ematica fintanto che non venga ripristinato il volume circolante.

Da un punto di vista operativo la perdita rapida di sangue fino al 30% (1500 ml nell'adulto) può essere compensata con l'infusione di un volume di soluzioni cristalloidi (soluzione fisiologica o Ringer lattato) di circa 3 volte il volume di sangue perso, o con l'infusione di colloidi (1 volume per ogni volume di sangue).



<b>Criteria decisionali per la trasfusione nella emorragia acuta: Classe di Emorragia</b>	<b>Riduzione volemia</b>	<b>mL persi*</b>	<b>Indicazione alla trasfusione di emazie</b>	<b>GDR**</b>
<b>Classe I</b>	<b>&lt; 15%</b>	<b>&lt; 750</b>	<b>Non necessaria se non è preesistente anemia grave</b>	<b>2C+</b>
<b>Classe II</b>	<b>15-30%</b>	<b>750-1500</b>	<b>Non necessaria se non è preesistente anemia e/o malattia cardiovascolare</b>	<b>2C+</b>
<b>Classe III</b>	<b>30-40%</b>	<b>1.500-2.000</b>	<b>Probabilmente necessaria</b>	<b>2C+</b>
<b>Classe IV</b>	<b>&gt; 40%</b>	<b>&gt; 2.000</b>	<b>Necessaria</b>	<b>2C+</b>

\* In persona adulta di peso corporeo di 70 kg

\*\* Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (*Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008*)



# **ANEMIA ISOVOLEMICA/CRONICA**

**E' la condizione in cui un paziente ha un adeguato riempimento del circolo –isovolemia- e non sono in atto perdite ematiche significative.**

**Nella valutazione dei rischi e benefici della trasfusione, oltre al valore dell'Emoglobina o dell'Ematocrito, deve essere presa in considerazione la capacità del soggetto di compensare e sopportare lo stato di anemia compresa la rapidità dell'insorgenza di quest'ultima.**

**In casi particolari, quale il caso di pazienti con anemie emolitiche autoimmuni, deve essere inoltre considerato il rischio maggiore di emolisi immune in caso di trasfusione di emazie omologhe.**



<b>Criteria decisionali per la trasfusione nella anemia cronica: Valore di Emoglobina</b>	<b>Indicazione trasfusionale</b>	<b>GDR*</b>
<b>&lt; 8 g/dL</b>	<b>Dopo valutazione dell'eziopatogenesi ed in assenza di eventuali alternative alla trasfusione</b>	<b>1 A</b>
<b>8-10 g/dL</b>	<b>In presenza di segni e sintomi di marcata ipo-ossigenazione Pazienti in chemio-radioterapia o piastrinopenici</b>	<b>2C+ 1C+</b>
<b>9-9.5 g /dL</b>	<b>Pazienti talassemici</b>	<b>2C+</b>

\* Grado di Raccomandazione dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio (*Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati – Edizioni SIMTI 2008*)





Per ridurre il sanguinamento perioperatorio sono importanti la sospensione di terapie antiaggreganti, l'adeguamento/neutralizzazione di terapie anticoagulanti e l'utilizzo di farmaci quali antifibrinolitici e desmopressina<sup>9,20-23</sup>.

L'autotrasfusione, praticata secondo i criteri previsti da schemi di richiesta preoperatoria appropriata (*maximum surgical blood order schedule - MSBOS*), e le tecniche chirurgiche ed anestesiolgiche di contenimento delle perdite costituiscono strategie utili a diminuire l'uso di sangue omologo (*Grado di raccomandazione: 1C+*)<sup>5,6,13,14,20-24</sup>.

### PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELL'ANEMIA

La sola indicazione alla trasfusione di CE è la correzione o la prevenzione di un'ipossia tissutale, pertanto il parametro decisionale "elettivo" dovrebbe essere rappresentato dalla misurazione della  $pO_2$  intracellulare<sup>17,25,26</sup>. Tale parametro non è tuttavia utilizzabile per scopi clinici ed è pertanto necessario il ricorso a parametri "surrogati", quali l'Hb e l'ematocrito (Htc). L'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di CE non possono tuttavia essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc<sup>3-12,14,27</sup>, ma devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella II) e del possibile utilizzo dei meccanismi di compenso all'anemia (tabella I).

**Tabella II** - Parametri clinici da valutare ai fini della trasfusione

• Età	• Funzionalità cardiaca
• Segni e sintomi di anemia	• Funzionalità polmonare
• Rapidità della perdita ematica	• Cardiopatia ischemica
• Entità della perdita ematica	• Trattamenti farmacologici

### RICHIAMI DI FISILOGIA DEGLI ERITROCITI

La normale produzione giornaliera di globuli rossi nell'adulto sano è di circa 0,25 mL/kg e la loro vita media è di circa 120 giorni, mentre quella delle emazie trasfuse è di circa 50-60 giorni e può abbassarsi significativamente in presenza di fattori che ne riducano la sopravvivenza.

La conservazione dei CE comporta una serie di alterazioni metaboliche, biochimiche, molecolari definite complessivamente come *storage lesion*; l'entità di tali alterazioni è correlata alla durata del periodo di conservazione<sup>28-30</sup>.

In particolare la deplezione del 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) si verifica entro pochi giorni dall'inizio della conservazione ed è completa nell'arco di 1 o 2 settimane; tale alterazione è reversibile: il 50% del 2,3-DPG è ripristinato 8 ore dopo l'inizio della trasfusione, mentre sono necessarie 24-72 ore per il completo reintegro. Questo può avere rilevanza clinica nei pazienti che richiedono trasfusioni massive<sup>31-32</sup>.



## CONCENTRATI ERITROCITARI UTILIZZABILI

Per il trattamento dell'anemia sono disponibili i seguenti CE (vedi appendice)<sup>33-35</sup>:

1. emazie concentrate.
2. Emazie concentrate private del buffy coat.
3. Emazie concentrate con aggiunta di soluzioni additive.
4. Emazie concentrate private del buffy-coat e risospese in soluzioni additive.
5. Emazie lavate.
6. Emazie leucodeplete.
7. Emazie congelate.
8. Emazie da aferesi.
9. Emazie irradiate.

## RESA TRASFUSIONALE

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di CE aumenta l'Hb di 1 g/dL e l'Htc di circa il 3%<sup>5-10,36-39</sup>. Nella tabella II (appendice) sono riportati gli incrementi di Hb e Htc in funzione del peso e della volemia del paziente. Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 g/dL.

In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, si suggerisce di valutare la presenza di eventuali condizioni di perdita, sequestro, distruzione di globuli rossi, quali:

- sanguinamento occulto;
- ripetuti prelievi ematici (specie in età pediatrica);
- febbre, ipersplenismo;
- cause immunologiche primitive e secondarie;
- emolisi meccanica o di altra natura.

## INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CE

I criteri di compatibilità gruppo-ematica per la trasfusione di globuli rossi sono riportati in appendice (tabella III).

### 1. Trasfusione di CE nell'anemia acuta

La decisione di trasfondere CE dipende dalla concentrazione di Hb, dall'entità della perdita ematica e dalle condizioni cliniche del paziente<sup>1-12,14,25,40-49</sup>.

La principale strategia terapeutica nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico. Per assicurare l'ossigenazione tissutale è fondamentale ripristinare la volemia mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi, in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>5-10,49</sup>.

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione di CE può essere indicata solo in presenza di



anemia pre-esistente o di concomitante patologia cardio-polmonare (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>5-10,49</sup>.

Perdite ematiche superiori al 30% possono causare shock e, quando si supera il 40%, lo shock diviene severo. La probabilità di dovere utilizzare la terapia trasfusionale con CE aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>5-10,49</sup>.

La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40% (tabella III) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>5-10,49</sup>.

Valori di Hb inferiori a 6 g/dL rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale. Nel paziente stabilizzato, con valori fra 6 e 10 g/dL è necessaria la valutazione dello stato clinico e, per valori superiori a 10 g/dL, è rarissima la necessità di trasfusione (*Grado di raccomandazione: 1A*)<sup>5-10,14,41-45,49</sup>.

Va ricordato, inoltre, che i pazienti con emorragia acuta possono presentare valori di Htc normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato; in questa condizione diviene quindi estremamente importante la valutazione clinica del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>5-10,48,49</sup>.

Nei pazienti in terapia intensiva non sono state riscontrate significative variazioni nella mortalità a 30 giorni applicando una terapia trasfusionale "restrittiva" versus terapia trasfusionale "liberale" (valori decisionali di Hb tra 7-8 g/dL rispetto a valori di Hb intorno a 10 g/dL). Vi sono evidenze che un regime trasfusionale restrittivo non comporta un significativo incremento della mortalità, della morbilità cardiaca, o della durata dell'ospedalizzazione. Una possibile eccezione riguarda il paziente con sottostante patologia cardiovascolare (*Grado di raccomandazione: 1C+*)<sup>5-12,14,21,23,27,40-47,50-52</sup>.

**Tabella III** - Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	mL *	Indicazione alla trasfusione di CE
Classe I	< 15 %	< 750	<b>Non necessaria, se non è preesistente anemia</b>
Classe II	15-30 %	750-1.500	<b>Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare</b>
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	<b>Probabilmente necessaria</b>
Classe IV	> 40 %	> 2.000	<b>Necessaria</b>

\* In persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL.

## 2. Trasfusione di CE nell'anemia cronica

Nell'anemia cronica aumentano sia il contenuto di 2,3-DPG nei globuli rossi, con spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'Hb, sia la gittata cardiaca e la frequenza respiratoria. Per questo motivo è rara la necessità trasfusionale in pazienti con valori di Hb > 8 g/dL (*Grado di raccomandazione: 1A*)<sup>5-12,14,27,43-46</sup>.

In questo tipo di anemia va sempre valutata l'eziopatogenesi allo scopo di trattarla, se possibile, con terapie alternative alla trasfusione [ematini nelle



forme carenziali (ferro, vitamina B<sub>12</sub>, folati) e/o eritropoietina nell'insufficienza renale cronica o nelle sindromi mielodisplastiche].

In presenza di marcata diminuzione dell'ossigenazione per anomalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria può essere considerata una soglia trasfusionale superiore a 8 g/dL (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>8,11,12</sup>.

In pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia o radioterapia, nei quali non si può attendere l'effetto della terapia con eritropoietina o questa non può essere utilizzata, per la presenza di recettori specifici per la stessa sulla neoplasia, si può suggerire una soglia trasfusionale di 10 g/dL, per contrastare l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e migliorare la farmacocinetica di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>53-66</sup>. La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>8,10,67-70</sup>.

Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla trasfusione con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. La terapia trasfusionale non è di norma indicata per valori di Hb > 7 g/dL (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>8,10,67,71-82</sup>. In presenza di occlusioni vascolari, lo scopo del trattamento è di prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare mediante diluizione o sostituzione delle emazie patologiche circolanti con emazie normali; per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile che si sviluppino vaso-occlusioni quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30-40%; l'eritro-exchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vaso-occlusive acute (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>8,10,67,71-82</sup>.

Nei pazienti piastrinopenici è indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Htc intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)<sup>83-95</sup>.

### 3. Trasfusione di CE in chirurgia

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb ≥ 10 g/dL raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con Hb intorno a 7 g/dL (*Grado di raccomandazione: 1C+*)<sup>5-14,20-25,96-102</sup>.

Tuttavia, ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve tener conto di altri fattori: tipo di intervento, entità e rapidità delle perdite ematiche, presenza di condizioni cliniche concomitanti (età del paziente, malattie cardiache, respiratorie).

In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogeneo, si suggerisce la richiesta di un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento (*Grado di raccomandazione: 2C+*)<sup>13,21-23</sup>.

Si propongono, come riferimento iniziale, le indicazioni del *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force*, che riporta la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale (tabella IV - appendice). E' auspicabile che in ogni struttura sanitaria l'MSBOS sia adattato alla realtà locale.

L'MSBOS serve anche come guida per l'indicazione all'autotrasfusione.





# Standard di Medicina Trasfusionale

2a Edizione  
Giugno 2010

## Gruppo di Redazione

P. Bonomo, G. Alfano, G. Gandini, G. Garozzo  
I. Menichini, I. Tomasini

Edizioni SIMTI



Gli elementi essenziali che **devono** essere verificati, ove presenti nel sistema di gestione della tracciabilità, sono:

- pregresse tipizzazioni gruppo-ematiche;
- pregresse difficoltà riscontrate nella tipizzazione gruppo-ematica;
- pregresse ricerche di anticorpi irregolari, con particolare riferimento a rilevazioni/identificazioni di anticorpi irregolari clinicamente significativi;
- pregresse reazioni o eventi avversi alla trasfusione;
- specifiche esigenze trasfusionali (ad esempio: emocomponenti leucodepleti, irradiati).

### D.3 VALUTAZIONE APPROPRIATEZZA RICHIESTE TRASFUSIONALI E CONSULENZA SPECIALISTICA

D.3.1	La ST adotta linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti, condivise con i soggetti maggiori utilizzatori di trattamenti trasfusionali.
-------	---

D.3.1.1	Le linee guida vengono formalmente diffuse a tutti i soggetti interessati.
---------	--

D.3.1.2	Le linee guida vengono periodicamente revisionate.
---------	--

D.3.2	La ST predispone ed applica specifiche procedure per la valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali.
-------	---

D.3.2.1	La ST garantisce la sistematica valutazione di appropriatezza delle richieste trasfusionali da parte di un medico esperto in medicina trasfusionale.
---------	--

D.3.2.2	La ST garantisce la periodica elaborazione statistica dei dati relativi agli esiti delle valutazioni di appropriatezza, da effettuarsi con periodicità almeno annuale.
---------	--

#### GUIDA PER L'APPLICAZIONE

D.3.1	La ST adotta linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti, condivise con i soggetti maggiori utilizzatori di trattamenti trasfusionali.
-------	---

**Si raccomanda** la condivisione e la adozione delle linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti nell'ambito del/dei CoBUS a cui la ST partecipa istituzionalmente.

La adozione di linee guida risulta imprescindibile in relazione all'esigenza di disporre di riferimenti condivisi e formalmente approvati e diffusi, sulla base dei quali la ST può esercitare in modo fondato il proprio ruolo di valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali, come peraltro richiesto dalle disposizioni normative vigenti.

Al riguardo, si evidenzia che il grado di autorevolezza con cui la ST esercita tale ruolo dipende in larga misura dal livello delle competenze tecnico-scientifiche che la stessa riesce ad esprimere, nonché dalla capacità di stabilire e mantenere relazioni interfunzionali efficaci ed efficienti.



#### D.1 INFORMAZIONE AGLI UTENTI

D.1.1	La ST adotta specifiche procedure finalizzate a fornire le informazioni necessarie per la corretta e sicura gestione del processo trasfusionale alle strutture/soggetti che ad essa fanno riferimento per l'assistenza a pazienti con necessità di trattamenti trasfusionali.
-------	---

Le procedure definiscono le modalità ed i flussi operativi per le seguenti attività:

D.1.1.1	- identificazione univoca del paziente e dei campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale ed abbinamento richiesta-paziente-campioni.
D.1.1.2	- invio delle richieste trasfusionali e dei relativi campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale.
D.1.1.3	- ritiro e trasporto delle unità di emocomponenti.
D.1.1.4	- accesso ai servizi di emoteca, ove esistenti.
D.1.1.5	- gestione degli emocomponenti all'interno della unità/luogo di cura e delle procedure trasfusionali al letto del paziente.
D.1.1.6	- gestione della restituzione alla ST delle unità di emocomponenti non trasfuse.
D.1.1.7	- gestione delle attestazioni comprovanti la destinazione finale delle unità di emocomponenti non restituite alla ST.
D.1.1.8	- segnalazione di eventi avversi, errori di processo e <i>near misses</i> correlati al percorso trasfusionale.
D.1.2	La ST predispone la modulistica da impiegare per le richieste di trasfusione.

La modulistica da impiegare per le richieste di trasfusione contiene almeno i seguenti elementi:

D.1.2.1	- identificazione della struttura sanitaria sede di formulazione della richiesta.
D.1.2.2	- identificazione del paziente.
D.1.2.3	- grado di urgenza.
D.1.2.4	- informazioni cliniche e biologiche necessarie per la valutazione della appropriatezza della richiesta.
D.1.2.5	- tipologia e quantità di emocomponenti richiesti.
D.1.2.6	- data della richiesta.
D.1.2.7	- nominativo e firma del medico che ha formulato la richiesta.



*GUIDA PER L'APPLICAZIONE*

D.1.1	La ST adotta specifiche procedure finalizzate a fornire le informazioni necessarie per la corretta e sicura gestione del processo trasfusionale alle strutture/soggetti che ad essa fanno riferimento per l'assistenza a pazienti con necessità di trattamenti trasfusionali.
-------	---

Ai sensi delle disposizioni normative vigenti, nelle organizzazioni sanitarie in cui sono presenti una o più ST, **devono** essere costituiti e regolarmente funzionanti i Comitati per il Buon Uso del Sangue (CoBUS).

I CoBUS **dovrebbero** essere costantemente impegnati a promuovere la formazione continua e l'addestramento di tutti i soggetti coinvolti nel processo trasfusionale e ad effettuare verifiche sistematiche della effettiva applicazione delle procedure adottate a garanzia della sicurezza dello stesso e della appropriatezza della terapia trasfusionale.

*È auspicabile* che le procedure siano condivise ed adottate nell'ambito del/dei CoBUS a cui la ST partecipa istituzionalmente.

*Si raccomanda* la diffusione delle procedure mediante specifiche disposizioni emanate dalle direzioni sanitarie ospedaliere o dalle direzioni sanitarie aziendali.

Nell'ambito del/dei CoBUS, in relazione alla dimensione qualitativa e quantitativa della organizzazione di appartenenza e delle aree assistenziali di riferimento, la ST **dovrebbe** esprimere le proprie competenze tecnico-scientifiche, in modo da assumere un ruolo di rilievo strategico nelle principali attività progettuali e pianificate.

*E' auspicabile* la redazione di una "guida pratica" ad uso degli utilizzatori, di agile consultazione, che riporti in forma sintetica, anche mediante diagrammi di flusso o altro metodo grafico, i contenuti delle procedure maggiormente influenti sulla sicurezza trasfusionale.

Le procedure **devono** definire le modalità ed i flussi operativi per le seguenti attività:

D.1.1.1	- identificazione univoca del paziente e dei campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale ed abbinamento richiesta-paziente-campioni.
---------	---

**Devono** essere definite specifiche modalità per la univoca identificazione dei pazienti e dei campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale, nonché per l'abbinamento richiesta-paziente-campioni, con particolare riferimento alle situazioni di urgenza ed emergenza.

**Devono** essere definite, inoltre, specifiche modalità di identificazione dei pazienti per i quali non è possibile disporre dei comuni elementi identificativi.



D.1.1.4 - accesso ai servizi di emoteca, ove esistenti.

La fruizione dei servizi di emoteca presenti presso strutture non appartenenti all'Ente a cui la ST afferisce (ad esempio: istituti di cura privati convenzionati) **deve** essere regolamentata da apposite convenzioni/contratti stipulati tra gli Enti interessati.

Tali convenzioni/contratti **devono** definire, in particolare, le modalità di accesso ai servizi di emoteca per richieste trasfusionali in urgenza ed emergenza, comprensivi delle modalità di ripristino delle scorte definite (V. Standard D.7.1.1).

D.1.1.5 - gestione degli emocomponenti all'interno della unità/luogo di cura e delle procedure trasfusionali al letto del paziente.

**Devono** essere definite le modalità operative per la gestione degli emocomponenti all'interno della unità/luogo di cura e per l'effettuazione della trasfusione al letto del paziente, finalizzate alla preservazione delle proprietà biologiche degli emocomponenti, alla sicurezza del paziente e all'efficacia del trattamento.

Per quanto riguarda i criteri generali relativi alla conservazione degli emocomponenti, V. Sezione A - *Requisiti generali dell'Organizzazione*, Cap. A.6.3 *Conservazione di sangue, emocomponenti e Cellule Staminali Emopoietiche (CSE)*.

D.1.1.6 - gestione della restituzione alla ST di unità di emocomponenti non trasfuse.

La ST **deve** definire modalità operative atte a garantire la tempestiva restituzione alla ST delle unità di emocomponenti non trasfuse, nonché la trasmissione della attestazione di corretta conservazione delle stesse.

Per quanto riguarda i criteri generali relativi alla conservazione degli emocomponenti, V. Sezione A - *Requisiti generali dell'Organizzazione*, Cap. A.6.3 *Conservazione di sangue, emocomponenti e Cellule Staminali Emopoietiche (CSE)*.

D.1.1.7 - gestione delle attestazioni comprovanti la destinazione finale delle unità di emocomponenti non restituite alla ST.

**Devono** essere definite modalità operative atte a garantire la trasmissione alla ST delle attestazioni comprovanti la destinazione finale delle unità di emocomponenti non restituite alla ST (avvenuta trasfusione, eventuale eliminazione per danneggiamento, eventuale smarrimento).

D.1.1.8 - segnalazione di eventi avversi, errori di processo e *near misses* correlati al percorso trasfusionale.

**Devono** essere definite modalità operative atte a garantire la segnalazione di eventi avversi, errori di processo e *near misses*, correlati al percorso trasfusionale (V. anche Standard D.6.1).



**D.1.2** La ST predispone la modulistica da impiegare per le richieste di trasfusione.

*Si raccomanda* alla ST:

- a) di condividere i contenuti della modulistica da impiegare per le richieste di trasfusione nell'ambito del/dei CoBUS a cui la ST partecipa istituzionalmente e/o con la direzione sanitaria ospedaliera/aziendale, preliminarmente alla applicazione;
- b) di applicare la modulistica previa approvazione documentata della direzione sanitaria ospedaliera/aziendale e formale diffusione da parte della stessa ai soggetti interessati.

La modulistica da impiegare per le richieste di trasfusione **deve** contenere almeno i seguenti elementi:

**D.1.2.1** - identificazione della struttura sanitaria sede di formulazione della richiesta.

La modulistica **deve** prevedere un apposito spazio per la identificazione della struttura sanitaria sede di formulazione della richiesta (ad esempio: unità di degenza, ambulatorio, casa di cura).

La ST **dovrebbe** definire e rendere disponibili adeguate indicazioni relative a dati e notizie cliniche essenziali che devono essere riportati nella richiesta, ove la stessa venga redatta su ricettario personale del medico richiedente.

**D.1.2.2** - identificazione del paziente.

Il paziente **deve** essere identificato mediante cognome, nome e data di nascita, o con modalità specificamente definite nel caso di pazienti per i quali non sia possibile disporre dei comuni elementi identificativi.

*Può* essere previsto apposito spazio per il gruppo sanguigno ABO e tipo RhD, da riportare a cura del medico richiedente, ove già determinato.

*E' raccomandato*, ove applicabile, l'utilizzo del codice nosografico del paziente, preferibilmente acquisito da etichetta barcode o da intranet o attraverso altri strumenti oggettivi equivalenti.

**D.1.2.3** - grado di urgenza.

La modulistica **deve** prevedere apposito spazio per la esplicitazione del grado di urgenza della richiesta trasfusionale.

**D.1.2.4** - informazioni cliniche e biologiche necessarie per la valutazione della appropriatezza della richiesta.

Le informazioni cliniche e biologiche **devono** comprendere almeno: diagnosi principale, indicazione alla trasfusione, dati emocromocitometrici e coagulativi essenziali in relazione agli emocomponenti richiesti e alla indicazione (concentrazione emoglobinica, conta piastrinica, PT/INR, aPTT), peso corporeo (ove necessario per l'erogazione degli emocomponenti).



Per le richieste relative ad interventi chirurgici elettivi, è **raccomandata** l'indicazione del tipo di intervento.

Può essere prevista l'indicazione di altri parametri biologici/informazioni cliniche, in relazione alla organizzazione e alle funzioni svolte dalla ST (ad esempio, nel caso in cui la ST gestisca la assegnazione di farmaci plasmaderivati).

Si suggerisce di prevedere apposito spazio riservato al medico della ST, al fine di dare sintetica evidenza della avvenuta valutazione di appropriatezza della richiesta trasfusionale e di eventuali accordi assunti in difformità alla medesima, a seguito di consultazione con il medico richiedente, o di prevederne la registrazione nel sistema gestionale informatico con univoca associazione al paziente interessato e al medico che l'ha formulata.

Possono essere previste abbreviazioni delle informazioni cliniche e biologiche, purché la richiesta sia riferita ad una indicazione specificamente prevista in appositi protocolli (ad esempio: schemi di richiesta pre-operatoria per interventi di chirurgia elettiva).

D.1.2.5 - tipologia e quantità di emocomponenti richiesti.

La modulistica **deve** prevedere apposito spazio per la esplicitazione della tipologia e quantità di emocomponenti richiesti.

La ST *può* utilizzare modulistica distinta per tipologia di emocomponenti, nonché modulistica per la richiesta di plasmaderivati, ove sia svolta l'attività di assegnazione degli stessi.

D.1.2.6 - data della richiesta.

La modulistica **deve** prevedere apposito spazio per la data di invio della richiesta.

**Si raccomanda** di prevedere un apposito spazio riservato alla registrazione della data e dell'ora di ricezione della richiesta da parte della ST.

D.1.2.7 - nominativo e firma del medico che ha formulato la richiesta.

La modulistica **deve** prevedere apposito spazio per la identificazione del medico responsabile della richiesta e per la apposizione della firma dello stesso.

**Si raccomanda** la predisposizione di apposito spazio riservato alla identificazione del sanitario responsabile del prelievo dei campioni biologici destinati ai test di compatibilità pre-trasfusionale, nonché alla sua sottoscrizione della avvenuta identificazione univoca del paziente e della verifica di corrispondenza paziente-richiesta-campioni.



Gli elementi essenziali che **devono** essere verificati, ove presenti nel sistema di gestione della tracciabilità, sono:

- a) pregresse tipizzazioni gruppo-ematiche;
- b) pregresse difficoltà riscontrate nella tipizzazione gruppo-ematica;
- c) pregresse ricerche di anticorpi irregolari, con particolare riferimento a rilevazioni/identificazioni di anticorpi irregolari clinicamente significativi;
- d) pregresse reazioni o eventi avversi alla trasfusione;
- e) specifiche esigenze trasfusionali (ad esempio: emocomponenti leucodepleti, irradiati).

### D.3 VALUTAZIONE APPROPRIATEZZA RICHIESTE TRASFUSIONALI E CONSULENZA SPECIALISTICA

<b>D.3.1</b>	La ST adotta linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti, condivise con i soggetti maggiori utilizzatori di trattamenti trasfusionali.
<b>D.3.1.1</b>	Le linee guida vengono formalmente diffuse a tutti i soggetti interessati.
<b>D.3.1.2</b>	Le linee guida vengono periodicamente revisionate.
<b>D.3.2</b>	La ST predispose ed applica specifiche procedure per la valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali.
<b>D.3.2.1</b>	La ST garantisce la sistematica valutazione di appropriatezza delle richieste trasfusionali da parte di un medico esperto in medicina trasfusionale.
<b>D.3.2.2</b>	La ST garantisce la periodica elaborazione statistica dei dati relativi agli esiti delle valutazioni di appropriatezza, da effettuarsi con periodicità almeno annuale.

#### GUIDA PER L'APPLICAZIONE

<b>D.3.1</b>	La ST adotta linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti, condivise con i soggetti maggiori utilizzatori di trattamenti trasfusionali.
--------------	---

**Si raccomanda** la condivisione e la adozione delle linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti nell'ambito del/dei CoBUS a cui la ST partecipa istituzionalmente.

La adozione di linee guida risulta imprescindibile in relazione all'esigenza di disporre di riferimenti condivisi e formalmente approvati e diffusi, sulla base dei quali la ST può esercitare in modo fondato il proprio ruolo di valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali, come peraltro richiesto dalle disposizioni normative vigenti.

Al riguardo, si evidenzia che il grado di autorevolezza con cui la ST esercita tale ruolo dipende in larga misura dal livello delle competenze tecnico-scientifiche che la stessa riesce ad esprimere, nonché dalla capacità di stabilire e mantenere relazioni interfunzionali efficaci ed efficienti.





Le linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti **devono**:

- fornire indicazioni sull'utilizzo clinico appropriato degli emocomponenti, almeno per quanto riguarda la trasfusione di globuli rossi, plasma fresco congelato e piastrine;
- fornire indicazioni in merito ai principali trattamenti di secondo livello degli emocomponenti, quali leucodeplezione, lavaggio e irradiazione, in relazione alle esigenze delle aree assistenziali di riferimento della ST;
- essere formulate secondo criteri basati sull'evidenza, con riferimento a fonti bibliografiche autorevoli;
- essere formulate con un adeguato contributo multidisciplinare;
- indicare l'anno di adozione;
- risultare di agevole consultazione e di effettiva applicabilità.

*E' auspicabile* che le linee guida comprendano anche indicazioni sull'utilizzo clinico appropriato dei principali farmaci plasmaderivati (albumina, immunoglobuline aspecifiche per uso endovenoso, antitrombina).

D.3.1.1	Le linee guida vengono formalmente diffuse a tutti i soggetti interessati.
---------	--

*Si raccomanda* che la diffusione delle linee guida venga effettuata presso tutte le Strutture interessate, pubbliche e private, a cura delle direzioni sanitarie ospedaliere o delle direzioni sanitarie aziendali.

D.3.1.2	Le linee guida vengono periodicamente revisionate.
---------	--

La ST **deve** farsi parte attiva per il periodico riesame delle linee guida, anche a fronte della introduzione di nuove tipologie di emocomponenti e di rilevanti necessità di aggiornamento tecnico-scientifico.

D.3.2	La ST predispone ed applica specifiche procedure per la valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali.
-------	---

La ST **deve** predisporre ed applicare specifiche procedure per la valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali.

Le procedure **devono** fare riferimento alle linee guida di cui allo Standard D.3.1.

D.3.2.1	La ST garantisce la sistematica valutazione di appropriatezza delle richieste trasfusionali da parte di un medico esperto in medicina trasfusionale.
---------	--

La ST **deve** garantire la sistematica valutazione di appropriatezza delle richieste trasfusionali da parte di un medico esperto in medicina trasfusionale.

La valutazione delle richieste trasfusionali **deve** essere effettuata per tutte le richieste programmate e per le richieste urgenti in cui le condizioni cliniche del paziente lo consentano. Le richieste urgenti e in emergenza eventualmente non immediatamente valutabili **devono** essere sistematicamente sottoposte a valutazione retrospettiva.



Le attività di valutazione di appropriatezza delle richieste trasfusionali **devono** essere documentate.

La richiesta trasfusionale è da intendersi inappropriata nei casi in cui si rilevi la necessità di integrare o modificare qualitativamente e/o quantitativamente il trattamento proposto a fronte delle informazioni cliniche e biologiche riportate sulla richiesta stessa, e/o di informazioni aggiuntive eventualmente acquisite ad integrazione. In questi casi, il medico esperto in medicina trasfusionale **deve** tendere a ricondurre la richiesta in ambito di appropriatezza, mediante concertazione con il medico richiedente, impostata in forma di consulenza specialistica, anche telefonica.

La valutazione di appropriatezza **deve** essere effettuata con prioritario riferimento alle linee guida di cui allo Standard D.3.1.

La ST **deve** garantire la consulenza specialistica anche a fronte di specifiche richieste di consultazione, preliminari o indipendenti dall'invio delle richieste trasfusionali, inerenti a casi clinici che richiedono trattamenti trasfusionali/infusionali particolari, complessi o critici.

**Si raccomanda** alla ST di documentare le avvenute consultazioni e gli accordi assunti, nonché le consulenze effettuate.

In caso di disaccordo non risolvibile con il medico richiedente, indipendentemente dalla scelta effettuata (assegnazione o meno degli emocomponenti richiesti), **si raccomanda** la comunicazione formale delle valutazioni da parte del medico della ST alla struttura richiedente e a CoBUS/direzione sanitaria, nonché la conservazione di copia della stessa presso la ST.

D.3.2.2	La ST garantisce la periodica elaborazione statistica dei dati relativi agli esiti delle valutazioni di appropriatezza, da effettuarsi con periodicità almeno annuale.
---------	--

La ST **deve** adottare criteri di elaborazione dei dati finalizzati a definire un quadro rappresentativo del livello complessivo di appropriatezza delle richieste trasfusionali, in relazione alla tipologia e al volume delle attività trasfusionali presenti nelle aree assistenziali di riferimento, nonché ad eventuali criteri ed obiettivi stabiliti nell'ambito del CoBUS.

**E' auspicabile** che i criteri di elaborazione prevedano stratificazioni dei dati almeno per:

- tipologia di emocomponente;
- aree assistenziali a maggior consumo;
- trattamenti medici e chirurgici a maggior consumo.

**E' auspicabile** che i risultati delle elaborazioni statistiche siano periodicamente presentati e discussi nell'ambito del CoBUS, al fine di consentire allo stesso di utilizzarli come strumenti di monitoraggio, verifica e miglioramento.



Handbook of  
**Transfusion  
Medicine**

Editor: Dr Derek Norfolk

United Kingdom Blood Services  
**5th edition**



**Patient blood management should start in primary care at the time of referral for surgery;  
working closely with the preoperative assessment clinic at the hospital.**

### **Preoperative optimisation:**

- 1) Anaemia (and other relevant health problems) should be identified and treated in a timely fashion before surgery.**
- 2) Patients at increased risk of bleeding, especially those on anticoagulants or antiplatelet drugs, should be recognised.**
- 3) The use of blood conservation techniques in appropriate patients should be planned in advance.**

### **Minimising blood loss at surgery:**

- 1) Drugs that increase bleeding risk should be withdrawn if safe to do so (discuss with prescribing clinician).**
- 2) Blood-sparing surgical and anaesthetic techniques should be used.**
- 3) Antifibrinolytic drugs, tissue sealants and intraoperative cell salvage procedures should be used when appropriate.**
- 4) Avoiding unnecessary transfusion after surgery**
- 5) Use restrictive 'transfusion triggers', balancing safety and effectiveness in individual patients.**
- 6) Minimise blood loss from blood tests.**
- 7) Use postoperative red cell salvage and reinfusion where appropriate.**
- 8) Prescribe iron and other stimulants to red cell production as needed.**



# Transfusion in surgery

**Alternatives to blood transfusion for patients having surgery:**

## **Erythropoietin**

**1.1.1 Do not offer erythropoietin to reduce the need for blood transfusion in patients having surgery, unless:**

**the patient has anaemia and meets the criteria for blood transfusion, but declines it because of religious beliefs or other reasons or**

**the appropriate blood type is not available because of the patient's red cell antibodies.**



# Intravenous and oral iron

**1.1.2 Offer oral iron before and after surgery to patients with iron-deficiency anaemia.**

**1.1.3 Consider intravenous iron before or after surgery for patients who:**

**have iron-deficiency anaemia and cannot tolerate or absorb oral iron, or are unable to adhere to oral iron treatment**

**are diagnosed with functional iron deficiency**

**are diagnosed with iron-deficiency anaemia, and the interval between the diagnosis of anaemia and surgery is predicted to be too short for oral iron to be effective.**



# Cell salvage and tranexamic acid

**1.1.5 Offer tranexamic acid to adults undergoing surgery who are expected to have at least moderate blood loss (greater than 500 ml).**

**1.1.6 Consider tranexamic acid for children undergoing surgery who are expected to have at least moderate blood loss (greater than 10% blood volume).**

**1.1.7 Do not routinely use cell salvage without tranexamic acid.**

**1.1.8 Consider intra-operative cell salvage with tranexamic acid for patients who are expected to lose a very high volume of blood (for example in cardiac and complex vascular surgery, major obstetric procedures, and pelvic reconstruction and scoliosis surgery).**



# Thresholds and targets

**1.2.1 Use restrictive red blood cell transfusion thresholds for patients who need red blood cell transfusions and who do not:**

*have major haemorrhage or  
have acute coronary syndrome or  
need regular blood transfusions for chronic anaemia.*

**1.2.2 When using a restrictive red blood cell transfusion threshold, consider a threshold of 70 g/litre and a haemoglobin concentration target of 70–90 g/litre after transfusion.**

**1.2.3 Consider a red blood cell transfusion threshold of 80 g/litre and a haemoglobin concentration target of 80–100 g/litre after transfusion for patients with acute coronary syndrome.**

**1.2.4 Consider setting individual thresholds and haemoglobin concentration targets for each patient who needs regular blood transfusions for chronic anaemia.**





# DOSES

**Consider single-unit red blood cell transfusions for adults (or equivalent volumes calculated based on body weight for children or adults with low body weight) who do not have active bleeding.**

**1.2.6 After each single-unit red blood cell transfusion (or equivalent volumes calculated based on body weight for children or adults with low body weight), clinically reassess and check haemoglobin levels, and give further transfusions if needed.**



# The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

FEBRUARY 11, 1999

NUMBER 6



## A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE

PAUL C. HÉBERT, M.D., GEORGE WELLS, Ph.D., MORRIS A. BLAJCHMAN, M.D., JOHN MARSHALL, M.D.,  
CLAUDIO MARTIN, M.D., GIUSEPPE PAGLIARELLO, M.D., MARTIN TWEEDDALE, M.D., Ph.D., IRWIN SCHWEITZER, M.Sc.,  
ELIZABETH YETISIR, M.Sc., AND THE TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE INVESTIGATORS  
FOR THE CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP\*

### ABSTRACT

**Background** To determine whether a restrictive strategy of red-cell transfusion and a liberal strategy produced equivalent results in critically ill patients, we compared the rates of death from all causes at 30 days and the severity of organ dysfunction.

**Methods** We enrolled 838 critically ill patients with euolemia after initial treatment who had hemoglobin concentrations of less than 9.0 g per deciliter within 72 hours after admission to the intensive care unit and randomly assigned 419 patients to a restrictive strategy of transfusion, in which red cells were transfused if the hemoglobin concentration dropped below 7.0 g per deciliter and hemoglobin concentrations were maintained at 7.0 to 9.0 g per deciliter, and 420 patients to a liberal strategy, in which transfusions were given when the hemoglobin concentration fell below 10.0 g per deciliter and hemoglobin concentrations were maintained at 10.0 to 12.0 g per deciliter.

**Results** Overall, 30-day mortality was similar in the two groups (18.7 percent vs. 23.3 percent,  $P=0.11$ ). However, the rates were significantly lower with the restrictive transfusion strategy among patients who were less acutely ill — those with an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of  $\leq 20$  (8.7 percent in the restrictive-strategy group and 16.1 percent in the liberal-strategy group,  $P=0.03$ ) — and among patients who were less than 55 years of age (6.7 percent and 13.0 percent, respectively;  $P=0.02$ ), but not among patients with clinically significant cardiac disease (20.5 percent and 22.9 percent, respectively;  $P=0.69$ ). The mortality rate during hospitalization was significantly lower in the restrictive-strategy group (22.2 percent vs. 28.1 percent,  $P=0.05$ ).

**Conclusions** A restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as and possibly superior to a liberal transfusion strategy in critically ill patients, with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. (N Engl J Med 1999;340:409-17.)  
©1999, Massachusetts Medical Society.

RED-cell transfusions are a cornerstone of critical care practice,<sup>1</sup> but there are divergent views on the risks of anemia and the benefits of transfusion in this setting. One important concern is that anemia may not be well tolerated by critically ill patients.<sup>2,3</sup> Indeed, two recent studies suggested that anemia increases the risk of death after surgery in patients with cardiac disease<sup>2</sup> and in critically ill patients.<sup>3</sup> Red-cell transfusions are used to augment the delivery of oxygen in the hope of avoiding the deleterious effects of oxygen debt.<sup>4</sup> This view prompted the routine use of transfusion in patients with hemoglobin concentrations that were often more than 10.0 g per deciliter in studies evaluating resuscitation protocols.<sup>5,6</sup>

Critically ill patients may, however, be at increased risk for the immunosuppressive<sup>7,8</sup> and microcirculatory<sup>9,10</sup> complications of red-cell transfusions. In addition, concern about the supply and safety of blood has also encouraged a conservative approach to transfusions. For these reasons, the optimal transfusion practice for various types of critically ill patients with anemia has not been established.

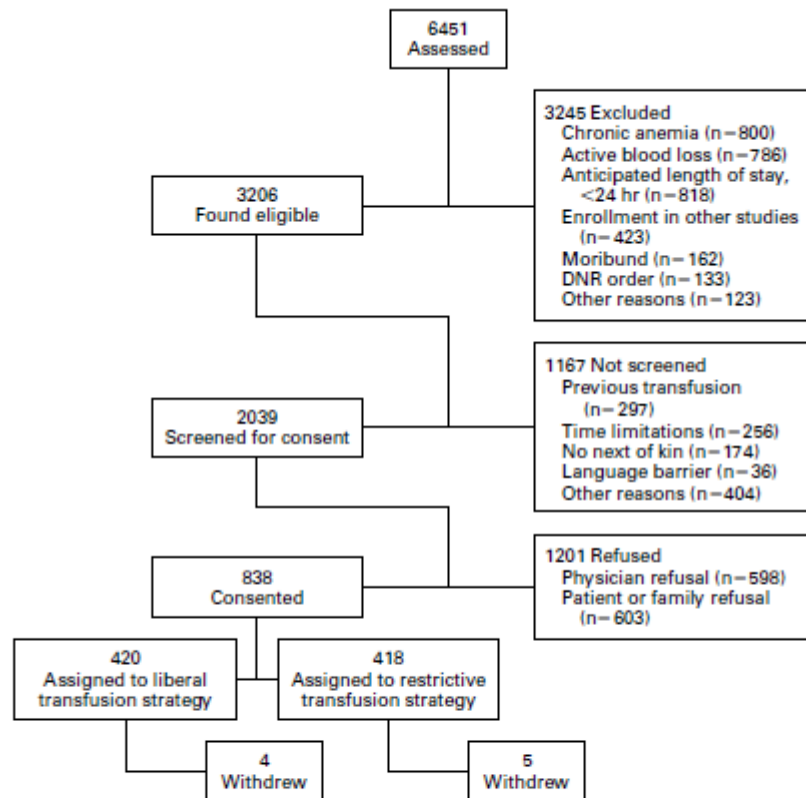
To elucidate the potential risks of anemia and possible benefits of transfusions in critically ill patients, we conducted a randomized, controlled, clinical trial to determine whether a restrictive approach to red-cell transfusion that maintains hemoglobin concentrations between 7.0 and 9.0 g per deciliter is equiva-

From the Critical Care Program (P.C.H., G.P.) and the Clinical Epidemiology Unit (P.C.H., G.W., I.S., E.Y.), University of Ottawa, Ottawa; the Departments of Pathology, McMaster University, Hamilton, Ont. (M.A.B.); the Critical Care Program, University of Toronto, Toronto (J.M.); the Critical Care Program, University of Western Ontario, London (G.M.); and the Critical Care Program, University of British Columbia, Vancouver (M.T.) — all in Canada. Address reprint requests to Dr. Hébert at the Department of Medicine, Ottawa General Hospital, 501 Smyth Rd., Box 205, Ottawa, ON K1H 1K6, Canada.

\*Study investigators are listed in the Appendix.

Volume 340 Number 6 • 409





**Figure 1.** Numbers of Patients Assessed and Enrolled in the Trial.

DNR denotes do not resuscitate. Previous transfusion indicates receipt of transfusion that increased the hemoglobin concentration to more than 9.0 g per deciliter.



**TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS.\***

CHARACTERISTIC	RESTRICTIVE-TRANSFUSION STRATEGY (N=418)	LIBERAL-TRANSFUSION STRATEGY (N=420)
Male sex — no. (%)	269 (64)	255 (61)
Age — yr	57.1 ± 18.1	58.1 ± 18.3
APACHE II score†	20.9 ± 7.3	21.3 ± 8.1
Multiple-organ-dysfunction score‡	7.4 ± 3.5	7.6 ± 3.6
No. of organs failing — no. (%)		
0	108 (26)	95 (23)
1	175 (42)	203 (48)
2	100 (24)	83 (20)
3	30 (7)	29 (7)
>3	5 (1)	10 (2)
Primary diagnosis — no. (%)		
Respiratory disease	118 (28)	124 (30)
Cardiovascular disease	76 (18)	94 (22)
Trauma	85 (20)	80 (19)
Gastrointestinal disease	58 (14)	64 (15)
Sepsis	23 (6)	18 (4)
Neurologic abnormality	26 (6)	13 (3)
Other	32 (8)	27 (6)
Serious coexisting illness — no. (%)	126 (30)	149 (35)
Infection — no. (%)	114 (27)	108 (26)
Location before admission to ICU — no. (%)		
Operating room or recovery room	164 (39)	141 (34)
Emergency department	67 (16)	82 (20)
Another ward	112 (27)	113 (27)
Another hospital	58 (14)	64 (15)
Other	17 (4)	20 (5)
Interventions in ICU — no. (%)		
Mechanical ventilation	340 (81)	346 (82)
Pulmonary-artery catheter	141 (34)	150 (36)
Dialysis	21 (5)	18 (4)
Oxygen-delivery variables		
Hemoglobin — g/dl§	8.2 ± 0.7	8.2 ± 0.7
Red-cell transfusion — units¶	2.5 ± 6.5	2.3 ± 4.6
Total fluid intake — ml	3947 ± 2209	3986 ± 1707
Vasoactive drugs — no. (%)**	153 (37)	154 (37)
Lactate — mmol/liter††	1.8 ± 1.8	1.8 ± 2.1

\*Plus-minus values are means ± SD. There were no significant differences between the two groups. Because of rounding, percentages may not total 100. ICU denotes intensive care unit.

†APACHE II denotes the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. The patients were assessed on the day of admission to the ICU. The range of scores for this test is 0 to 71, with higher scores indicating more severe illness.

‡The patients were assessed on the day of admission to the ICU. The range of scores for this test is 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ dysfunction.

§Values are the lowest values recorded within 24 hours after randomization.

¶Values are the number of units transfused from the time of admission to the hospital to the time of admission to the ICU.

||Values reflect the total fluid balance in the 24 hours before randomization.

\*\*The values are the numbers of patients who required more than 5 µg of dopamine per kilogram of body weight per minute or any dose of another vasoactive drug.

††Values are the highest values recorded in the 24 hours before randomization.



TABLE 2. OUTCOMES.\*

OUTCOME MEASURE	RESTRICTIVE- TRANSFUSION STRATEGY (N=418)	LIBERAL- TRANSFUSION STRATEGY (N=420)	ABSOLUTE DIFFERENCE BETWEEN GROUPS	95% CONFIDENCE INTERVAL	P VALUE
				percent	
Death — no. (%)					
30-day	78 (18.7)	98 (23.3)	4.7	-0.84 to 10.2	0.11
60-day†	95 (22.7)	111 (26.5)	3.7	-2.1 to 9.5	0.23
ICU	56 (13.4)	68 (16.2)	2.3	-2.0 to 7.6	0.29
Hospital	93 (22.2)	118 (28.1)	5.8	-0.3 to 11.7	0.05
Multiple-organ-dysfunction score					
Unadjusted score	8.3±4.6	8.8±4.4	0.5	-0.1 to 1.1	0.10
Adjusted score‡	10.7±7.5	11.8±7.7	1.1	0.8 to 2.2	0.03
Change from base-line score§	3.2±7.0	4.2±7.4	1.0	0.1 to 2.0	0.04
No. of organs failing — no. (%)					
0	100 (23.9)	82 (19.5)			
1	136 (32.5)	149 (35.5)			
2	109 (26.1)	108 (26.0)			
3	51 (12.2)	63 (15.0)			
>3	22 (5.3)	18 (4.3)	1.8¶	-3.4 to 7.1¶	0.53¶
Length of stay — days					
ICU	11.0±10.7	11.5±11.3	0.5	-1.0 to 2.1	0.53
Hospital	34.8±19.5	35.5±19.4	0.7	-1.9 to 3.4	0.58

\*Plus-minus values are means ±SD. ICU denotes intensive care unit. Because of rounding, percentages may not total 100.

†Three patients were lost to follow-up at 60 days: two in the restrictive-strategy group and one in the liberal-strategy group.

‡All patients who died were given a score of 24 (the highest score).

§Adjusted scores were used.

¶The comparison is between three or more organ failures and fewer than three organ failures.



***„On the basis of our results, we recommend that critically ill patients receive red-cell transfusions when their hemoglobin concentrations fall below 7.0 g per deciliter and that hemoglobin concentrations should be maintained between 7.0 and 9.0 g per deciliter.***

***The diversity of the patients enrolled in this trial and the consistency of the results suggest that our conclusions may be generalized to most critically ill patients, with the possible exception of patients with active coronary ischemic syndromes.“***





## Transfusion guidelines: when to transfuse

Zbigniew M. Szczepiorkowski<sup>1,2</sup> and Nancy M. Dunbar<sup>1,2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pathology and <sup>2</sup>Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH

Transfusion of blood and blood components has been a routine practice for more than half a century. The rationale supporting this practice is that replacement of blood loss should be beneficial for the patient. This assumption has constituted the underpinning of transfusion medicine for many decades. Only over the past 20 years, we have seen a more concerted effort to answer very basic questions regarding the value of transfusion therapy. An assessment of the value of transfusion based on well-designed and appropriately powered randomized, controlled trials is the first step in optimizing transfusion practices. Systematic reviews provide the second step by building the knowledge base necessary to assess the impact of transfusion practice on patient outcomes. The third step is the development of clinical practice guidelines, and this occurs when systematic reviews are interpreted by individuals with expertise in transfusion medicine. Such guidelines are typically supported by professional organizations and/or health authorities. Implementation of clinical practice guidelines can be challenging, especially in an area as heterogeneous as transfusion medicine. However, clinical practice guidelines are necessary for the practice of evidence-based medicine, which optimizes patient care and improves patient outcomes. This review focuses on clinical practice guidelines for transfusion of three blood components: RBCs, platelets and plasma. In addition, we provide the approach used to implement clinical practice guidelines at our own institution.

### Introduction

Transfusion of blood and blood components (ie, RBCs, platelets, plasma, and cryoprecipitate) is one of the most common medical procedures performed in the developed world. However, the decision to transfuse or not to transfuse is one of the more complex decisions made by medical practitioners. Clearly no medical intervention is without risks, but in principle, these risks should be offset or justified by immediate or long-term benefits.

A better understanding of the risks of transfusion has transformed transfusion medicine through the accelerated development of more sophisticated donor testing (eg, ever-improving infectious disease tests), pretransfusion testing, recipient identification, and multiple improvements in blood component characteristics and quality (eg, leukoreduction, irradiation, pathogen inactivation). These developments have resulted in improved safety profiles for transfused components and a perception of minimal risk. At the same time, the introduction of patient blood management (PBM), defined as an evidence-based approach to optimizing the care of patients who might need transfusion, shows that the need for transfusion can be minimized in many patients by implementation of thoughtful processes often beginning days or even weeks before the actual decision to transfuse or not is being made.

In this context, the focus has now shifted to the benefit side of the equation. Are the assumed benefits of transfusion universal or are they limited to only a well-defined population of patients? What triggers should be used to administer blood components and when should transfusions occur? What component dose is sufficient and/or necessary to confer clinical benefit? The answers to these questions have been sought in multiple randomized clinical trials. The next step of this process is to translate this information into widely adopted and consistent practice through the development of

clinical practice guidelines that can become a part of comprehensive PBM.

Clinical practice guidelines are defined as systematically developed statements to assist with practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances.<sup>1,3</sup> There is a growing body of literature on the best approaches to develop clinical practice guidelines. One system that is used more frequently than others is the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system.<sup>4</sup> This process-oriented approach provides for significant uniformity in arriving at recommendations and making them clinically relevant. After clinical practice guidelines are developed, their adoption by individual physicians, clinical practices, and healthcare systems is accomplished in different ways. Initial broad-based education efforts are strengthened by the development of critical pathways, hospital policies, and systems to support adherence.

Although the development of clinical practice guidelines is time consuming and expensive, several professional societies and health authorities have participated in the development of transfusion-specific clinical practice guidelines to support evidence-based transfusion practice. These clinical practice guidelines support optimization of patient outcomes and appropriate utilization of limited and costly resources and allow for transfusion medicine physicians to become an integral part of the treatment team.<sup>5</sup> Successful implementation of clinical practice guidelines in transfusion medicine can often be supported by computerized physician order entry systems and order auditing.

In this short review, we highlight current clinical practice guidelines regarding transfusion of RBCs, platelets, and plasma and illustrate how these guidelines are integrated into clinical practice at our own institution with support from our electronic medical record system.



This can be also considered as the first step to implementation of comprehensive PBM.

#### Guidelines for RBC transfusion

The development of clinical practice guidelines for RBC transfusion has been challenged by a limited availability of high-quality evidence to support practice recommendations. There is general agreement that RBC transfusion is typically not indicated for hemoglobin (Hb) levels of  $> 10$  g/dL and that transfusion of RBCs should be considered when Hb is  $< 7$  to  $8$  g/dL, depending on patient characteristics.<sup>6,7</sup> The decision to transfuse RBCs should be based on a clinical assessment of the patient that weighs the risks associated with transfusion against the anticipated benefit. As more studies addressing RBC transfusion become available, it becomes increasingly clear that liberal transfusion strategies are not necessarily associated with superior outcomes and may expose patients to unnecessary risks.

The most recently published guidelines from the AABB (formerly the American Association of Blood Banks) are based on a systematic review of randomized, controlled trials evaluating transfusion thresholds.<sup>8</sup> (selected trials are presented in Table 1) These guidelines recommend adhering to a restrictive transfusion strategy and consider transfusion when Hb is  $7$  to  $8$  g/dL in hospitalized, stable patients. This strong recommendation is based on high-quality evidence from clinical trials comparing outcomes in liberal versus restrictive transfusion strategies in this patient population.<sup>9-11</sup> A restrictive transfusion strategy is also recommended for patients with preexisting cardiovascular disease. In this population, transfusion should be considered when Hb levels are  $< 8$  g/dL or for symptoms such as chest pain, orthostatic hypotension, tachycardia unresponsive to fluid resuscitation, or congestive heart failure.<sup>8</sup> This weak recommendation is based on moderate-quality evidence due to limited clinical trial data directly addressing this population of patients. Additional clinical practice guidelines exist that specify Hb targets for critical care patients with conditions including sepsis, ischemic stroke, and acute coronary syndrome.<sup>12,13</sup>

RBC transfusion is indicated in patients who are actively bleeding and should be based on clinical assessment of the patient in addition to laboratory testing. Much remains to be learned about the optimal resuscitation of the bleeding patient, and this topic is outside of the scope of this review. However, a recent study examining transfusion in patients with active upper gastrointestinal bleeding showed superior outcomes in patients treated with a restrictive transfusion strategy ( $< 7$  g/dL).<sup>14</sup>

At our institution, patients with active and clinically significant bleeding are transfused with RBCs as needed to meet the clinical needs of the patient and to optimize laboratory values. Laboratory monitoring of the Hb level is performed to assess the response to transfusion and the need for ongoing blood component support. Transfusion Medicine Service (TMS) physicians are available on call at all times to assist with the appropriate transfusion support of patients requiring massive transfusion.

Our guidelines for RBC transfusion in stable nonbleeding patients were developed by the transfusion committee in collaboration with medical and surgical providers based on a synthesis of existing clinical evidence, practice guidelines, and institutional preferences (Table 2). Stable, nonbleeding medical and surgical inpatients patients are considered candidates for RBC transfusion when the Hb level is  $\leq 7$  g/dL.<sup>9</sup> Transfusion should be considered for inpatients with active acute coronary syndromes with an Hb level  $\leq 8$  g/dL.<sup>13</sup>





**Table 2. Triggers for transfusion of RBCs at our institution**

Hemoglobin level	Patient population
< 7 g/dL	Nonbleeding medical and surgical inpatients
< 8 g/dL	Inpatients with active acute coronary syndrome
< 10 g/dL	Inpatients being treated for sepsis during the first 6 hours of resuscitation

Adult critical care medical and surgical inpatients being treated for sepsis during the first 6 hours of resuscitation may be transfused with an Hb level  $\leq 10$  g/dL.<sup>15</sup> All RBC transfusions in nonbleeding inpatients should be ordered as single units. If transfusion is indicated based on Hb level, posttransfusion Hb must be obtained before ordering additional units.

Our computerized physician order entry system is configured to automatically query the most recent Hb value when an order for inpatient RBC transfusion is placed. If the most recent Hb is  $> 7$  g/dL or has not been measured in the past 24 hours, the physician receives a best practice alert prompting them to select from a limited menu of appropriate indications or cancel the transfusion order. In addition, all orders are retrospectively audited to ensure compliance and to provide education to providers practicing outside of these guidelines.



## Red Blood Cell Transfusion: Impact of an Education Program and a Clinical Guideline on Transfusion Practice

Howard L. Corwin, MD<sup>1\*</sup>, John W. Theus, MD<sup>2</sup>, Christopher S. Cargile, MD<sup>3</sup>, Nicholas P. Lang, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, College of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; <sup>2</sup>Department of Pathology, College of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; <sup>3</sup>Department of Hospital Administration, College of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.

**BACKGROUND:** Red blood cell (RBC) transfusion guidelines have been developed by professional societies. These guidelines recommend a restrictive RBC transfusion practice for most clinical populations. Despite the consistency of guidelines and limited evidence for RBC transfusion efficacy, there is variability in RBC transfusion practice.

**METHODS:** A program was initiated in a tertiary medical center to align RBC transfusion practice with best-practice RBC transfusion guidelines. The program included an educational program, followed after 6 months by RBC transfusion decision support that included the approval of a best-practice RBC transfusion guideline by the hospital medical board and an RBC transfusion order form that included the guideline recommendations. RBC transfusion practice was followed over an 18-month period and compared with transfusion practice over the prior 18 months. The primary

outcome variables were adult inpatient RBC units transfused, RBC units per admission, and RBC units per 100 patient-days.

**RESULTS:** The mean RBC units transfused decreased with initiation of each component of the program: from 923 ± 68 units to 852 ± 40 ( $P = 0.025$ ) with education and further to 690 ± 52 ( $P < 0.0001$ ) with the RBC transfusion decision support. Similarly, RBC transfusions per 100 patient-days fell from 10.56 ± 0.80 to 9.69 ± 0.49 ( $P = 0.02$ ) and to 7.68 ± 0.63 ( $P = 0.0001$ ) during the 3 time periods.

**CONCLUSION:** An education program coupled with institutional adoption of a best-practice RBC transfusion guideline and RBC transfusion order set resulted in a reduction in total RBC units transfused. *Journal of Hospital Medicine* 2014;9:745–749. © 2014 Society of Hospital Medicine

Historically, red blood cell (RBC) transfusions have been viewed as safe and effective means of treating anemia and improving oxygen delivery to tissues. Beginning in the early 1980s, primarily driven by concerns related to the risks of transfusion-related infection, transfusion practice began to come under scrutiny.

Numerous studies over the past 2 decades have failed to demonstrate a benefit of RBC transfusion in many of the clinical situations in which RBC transfusions are routinely given, and many of these studies have in fact shown that RBC transfusion may lead to worse clinical outcomes in some patients.<sup>1,2</sup> The few available large, randomized clinical trials and prospective observational studies that have assessed the effectiveness of allogeneic RBC transfusion have demonstrated that a more restrictive approach to RBC transfusion results in at least equivalent patient outcomes as compared to a liberal approach, and may in fact reduce morbidity and mortality rates.<sup>1,2</sup>

Over the last decade, RBC transfusion best-practice guidelines have been developed by a number of

professional societies,<sup>3</sup> addressing RBC transfusion practice in specific patient populations including critical care as well as more general hospitalized populations. These guidelines are generally consistent, strongly recommending a restrictive RBC transfusion approach in most clinical populations. However, despite the general consistency of the guidelines and the lack of evidence for the efficacy of RBC transfusion, there still remains significant variability in clinical RBC transfusion practice.<sup>4,5</sup>

The difficulty in getting physicians to follow clinical guidelines in general has been well described.<sup>6</sup> Over the last 2 decades there have been reports of a variety of interventions directed toward improving RBC transfusion practice either in specific care units (eg, intensive care units [ICUs]) or institution wide.<sup>7–14</sup> These initiatives have had varying degrees of success and have employed strategies that have included clinical guidelines, education, audit/feedback, and most recently computer order entry and decision support. We report on the effectiveness of an institution-wide intervention to align RBC transfusion practice with best-practice clinical guidelines. Our approach included institutional endorsement of a RBC transfusion guideline coupled with an ongoing education program and RBC transfusion order set.

### METHODS

#### Study Setting

The University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS) is a tertiary care university teaching hospital

\*Address for correspondence and reprint requests: Howard L. Corwin, MD, UAMS Medical Center, 4301 West Markham Street, Little Rock, AR 72205; Telephone: 603-252-8829; Fax: 501-696-8365; E-mail: hcorwin@uams.edu

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received: January 7, 2014; Revised: June 20, 2014; Accepted: June 26, 2014

2014 Society of Hospital Medicine DOI 10.1002/jhm.2237  
Published online in Wiley Online Library (Wileyonlinelibrary.com).



the general patient wards (Figure 2A). The trends noted above were similar in the medical ICU and general patient wards; however, in the surgical ICU, the RBC transfusion rate fell on initiation of the education program and remained stable at this lower rate for the subsequent 18 months, with no further decrease following RBC transfusion guideline approval and initiation of the RBC order set.

There was no significant difference in hospital mortality observed pre- versus post-RBC transfusion program (mortality index  $0.89 \pm 0.05$  vs  $0.84 \pm 0.04$ ,  $P = 0.13$ ).

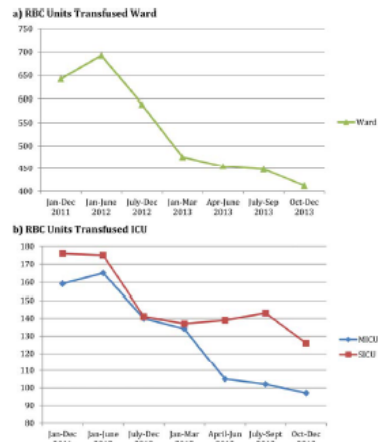
## DISCUSSION

We were able to demonstrate a 25% reduction in total RBC units transfused with an ongoing education program coupled with an institutional adoption of an RBC transfusion guideline that was incorporated into an RBC transfusion order set. Our program was novel in that the RBC transfusion guideline was approved by the hospital medical board as an institutional practice guideline. Importantly, the RBC transfusion reduction has been maintained over a 18-month period. The program was instituted in stages: educational program, followed by guideline approval by the hospital medical board, and the initiation of an RBC transfusion order set. At each stage we observed an additive increase in RBC transfusion reduction, with the largest reduction following guideline approval and initiation of the order set.

The pattern of RBC transfusion reduction was observed in all areas of the hospital with the exception of the surgical ICU, where transfusion practice remained stable after the initial decrease in RBC transfusions following initiation of the education program. That RBC transfusion practice on the general surgical wards mirrored practice in other areas of the hospital suggests that the difference seen in the surgical ICU reflects factors unique to that specific area rather than the general approach of surgeons to RBC transfusion.

Despite the substantial data now available regarding RBC transfusion risks and the proliferation of RBC transfusion practice guidelines, wide variation in clinical practice still exists.<sup>4,5</sup> The delay for evidence from clinical studies to be incorporated into clinical practice can be considerable. Balas and Boren<sup>17</sup> have estimated that it may take over 15 years from publication of a landmark study for the results to reach a 50% utilization rate in clinical practice. The barriers to guideline adherence have been described, including lack of familiarity, lack of agreement, and external factors.<sup>6</sup> Overcoming these barriers involve approaches toward knowledge, attitudes, and behavior.

There have been a number of approaches to changing RBC transfusion practice over the last 2 decades.<sup>7-14</sup> These interventions have all achieved varying degrees of success. Most have involved some



**FIG. 2.** Total red blood cell (RBC) units transfused in patient-care units. (A) RBC units transfused in the ward. (B) RBC units transfused in the intensive care unit (ICU). Abbreviations: MICU, medical intensive care unit; SICU, surgical intensive care unit.

combination of education, practice guideline, and audit/feedback. More recently, technology has allowed computer-assisted order entry and feedback. Good-nough et al.,<sup>7</sup> employing real-time clinical decision support and best-practice alerts, were able to achieve sustained adherence to clinical guidelines and a 24% reduction in RBC units transfused. Other recent reports have shown improvement in RBC transfusion practices comparable to what we observed with programs including audit/feedback and educational efforts.<sup>13,14</sup>

Our approach to RBC transfusion practice was relatively simple, involving education followed by institutional adoption of a best-practice guideline and simple RBC transfusion order form. We were able to begin to change RBC transfusion practice with the initiation of an education program; however, there was a more marked and persistent decrease in RBC transfusions following the adoption of the institution's RBC transfusion guideline and RBC transfusion order set. Although education alone is often ineffective in causing sustained change in behavior, a key aspect of our program was the approval of the RBC transfusion guideline by the hospital medical board. The approval by the hospital medical board, made up in part by the clinical leadership, was instrumental in changing the transfusion culture, or beliefs, in the institution. The consistency of practice seen within the time periods both before and after our intervention suggest a given set of beliefs driving RBC transfusion in each time





## HHS Public Access

Author manuscript

*Anesth Analg*. Author manuscript; available in PMC 2018 May 01.

Published in final edited form as:

*Anesth Analg*. 2017 May ; 124(5): 1547–1554. doi:10.1213/ANE.0000000000002008.

### Post-transfusion increase of hematocrit *per se* does not improve circulatory oxygen delivery due to increased blood viscosity

Robert Zimmerman, MS<sup>1</sup>, Amy G. Tsai, PhD<sup>2,¶,\*</sup>, Beatriz Y. Salazar Vázquez, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Pedro Cabrales, PhD<sup>2</sup>, Axel Hofmann, Dr. Rer. medic, ME<sup>4,5</sup>, Jens Meier, MD, PhD<sup>6</sup>, Aryeh Shander, MD<sup>7</sup>, Donat R. Spahn, MD<sup>5</sup>, Joel M. Friedman, MD, PhD<sup>8</sup>, Daniel M. Tartakovsky, PhD<sup>1,¶</sup>, and Marcos Intaglietta, PhD<sup>2,¶</sup>

<sup>1</sup>Department of Mechanical Engineering, University of California, San Diego, La Jolla, California

<sup>2</sup>Department of Bioengineering, University of California, San Diego, La Jolla, California

<sup>3</sup>Department of Experimental Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México, and Department of Odontology, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, Dgo., México <sup>4</sup>School of Surgery, Faculty of Medicine Dentistry and Health Sciences, University of Western Australia, and Centre for Population Health Research, Curtin University, Perth, Western Australia, Australia <sup>5</sup>Institute of Anesthesiology, University of Zurich and University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland <sup>6</sup>Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Kepler University Linz, Austria <sup>7</sup>Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Pain Management and Hyperbaric Medicine at Englewood Hospital & Medical Center, Director TeamHealth Research Institute, Englewood, New Jersey <sup>8</sup>Department of Physiology and Biophysics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

#### Abstract

**BACKGROUND**—Blood transfusion is used to treat acute anemia with the goal of increasing blood oxygen carrying capacity as determined by hematocrit (Hct), and oxygen delivery ( $DO_2$ ). However, increasing Hct also increases blood viscosity, which may thus lower  $DO_2$  if the arterial circulation is a rigid hydraulic system as the resistance to blood flow will increase. The net effect of transfusion on oxygen delivery in this system can be analyzed by using the relationship between

**Contact information and mailing addresses:** Corresponding authors (¶) and Submission author (\*): Amy G. Tsai PhD, agtsai@ucsd.edu, 1-858-534-5847, Marcos Intaglietta PhD, mintagli@ucsd.edu, 1-858-534-4275, Dept. of Bioengineering, 9500 Gilman Dr. MC0412, University of CA, San Diego, La Jolla, CA 92093-0412, Daniel M. Tartakovsky PhD, dmt@ucsd.edu, 1-858-534-1375, Dept. of Mechanical Engineering, 9500 Gilman Dr. University of CA, San Diego, La Jolla, CA 92093-0411.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

#### Author Contributions:

Robert Zimmerman: contributed to the development of the mathematical model  
Amy G. Tsai: interpretation of data, critical analytical review and revising of manuscript  
Beatriz Y. Salazar Vázquez: critical review and revising of manuscript  
Pedro Cabrales: critical review and revising of manuscript  
Axel Hofmann: critical review and revising of manuscript  
Jens Meier: critical medical review and revising of manuscript  
Aryeh Shander: critical medical review and revising of manuscript  
Donat R. Spahn: critical medical review and revising of manuscript  
Joel M. Friedman: critical analytical review and revising of manuscript  
Daniel M. Tartakovsky: conception and design of study  
Marcos Intaglietta: conception and design of study, interpretation of data, wrote the paper.



## Conclusions

Using a physical model of transfusion, we found that increasing Hct in anemic patients increases blood viscosity, which severely limits the effect of increasing Hct on  $DO_2$ . In our model, transfusing up to 3 units of pRBCs to treat 5.8 g Hb/dl does not increase  $DO_2$  and may reduce  $DO_2$  when correcting a higher Hb level. We also show that the reduction of blood volume post transfusion further increases Hct and lowers  $DO_2$ .

Our analysis suggests that physical effects that underlay BT may preclude the possibility of transfusion increasing  $DO_2$  unless other effects not related to baseline hydraulic/viscosity

*Anesth Analg.* Author manuscript; available in PMC 2018 May 01.

considerations are present. Since  $DO_2$  is the product of CO and Hb and since increases in Hb are limited by the number of RBC units that can be transfused, the effectiveness of blood transfusion thus depends primarily on the increases of CO. We advance the possibility that positive effects due to transfusion may be due vasodilation in response increased blood viscosity More work is needed to better understand how the circulation and  $DO_2$  respond to transfusion.



## Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage

Jeffrey L. Carson, MD; Gordon Guyatt, MD; Nancy M. Heddle, MSc; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; John B. Holcomb, MD; Lewis J. Kaplan, MD; Louis M. Katz, MD; Nikki Peterson, BA; Glenn Ramsey, MD; Sunil V. Rao, MD; John D. Roback, MD, PhD; Aryeh Shander, MD; Aaron A. R. Tobian, MD, PhD

**IMPORTANCE** More than 100 million units of blood are collected worldwide each year, yet the indication for red blood cell (RBC) transfusion and the optimal length of RBC storage prior to transfusion are uncertain.

**OBJECTIVE** To provide recommendations for the target hemoglobin level for RBC transfusion among hospitalized adult patients who are hemodynamically stable and the length of time RBCs should be stored prior to transfusion.

**EVIDENCE REVIEW** Reference librarians conducted a literature search for randomized clinical trials (RCTs) evaluating hemoglobin thresholds for RBC transfusion (1950-May 2016) and RBC storage duration (1948-May 2016) without language restrictions. The results were summarized using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation method. For RBC transfusion thresholds, 31 RCTs included 12 587 participants and compared restrictive thresholds (transfusion not indicated until the hemoglobin level is 7-8 g/dL) with liberal thresholds (transfusion not indicated until the hemoglobin level is 9-10 g/dL). The summary estimates across trials demonstrated that restrictive RBC transfusion thresholds were not associated with higher rates of adverse clinical outcomes, including 30-day mortality, myocardial infarction, cerebrovascular accident, rebleeding, pneumonia, or thromboembolism. For RBC storage duration, 13 RCTs included 5515 participants randomly allocated to receive fresher blood or standard-issue blood. These RCTs demonstrated that fresher blood did not improve clinical outcomes.

**FINDINGS** It is good practice to consider the hemoglobin level, the overall clinical context, patient preferences, and alternative therapies when making transfusion decisions regarding an individual patient. Recommendation 1: a restrictive RBC transfusion threshold in which the transfusion is not indicated until the hemoglobin level is 7 g/dL is recommended for hospitalized adult patients who are hemodynamically stable, including critically ill patients, rather than when the hemoglobin level is 10 g/dL (strong recommendation, moderate quality evidence). A restrictive RBC transfusion threshold of 8 g/dL is recommended for patients undergoing orthopedic surgery, cardiac surgery, and those with preexisting cardiovascular disease (strong recommendation, moderate quality evidence). The restrictive transfusion threshold of 7 g/dL is likely comparable with 8 g/dL, but RCT evidence is not available for all patient categories. These recommendations do not apply to patients with acute coronary syndrome, severe thrombocytopenia (patients treated for hematological or oncological reasons who are at risk of bleeding), and chronic transfusion-dependent anemia (not recommended due to insufficient evidence). Recommendation 2: patients, including neonates, should receive RBC units selected at any point within their licensed dating period (standard issue) rather than limiting patients to transfusion of only fresh (storage length: <10 days) RBC units (strong recommendation, moderate quality evidence).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Research in RBC transfusion medicine has significantly advanced the science in recent years and provides high-quality evidence to inform guidelines. A restrictive transfusion threshold is safe in most clinical settings and the current blood banking practices of using standard-issue blood should be continued.

JAMA. 2016;316(19):2025-2035. doi:10.1001/jama.2016.9185  
Published online October 12, 2016.

← Editorial page 1984

← Related article page 2038

⊕ Supplemental content

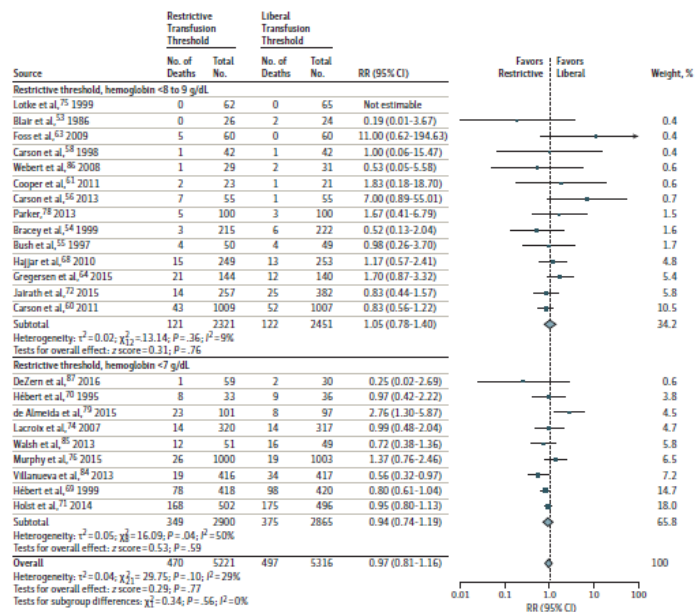
⊕ CME Quiz at  
jamanetworkcme.com

**Author Affiliations:** Author affiliations are listed at the end of this article.

**Corresponding Author:** Jeffrey L. Carson, MD, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, Rutgers University, 125 Paterson St, New Brunswick, NJ 08901 (jeffrey.carson@rutgers.edu).



Figure 1. Comparison of 30-Day Mortality Using Restrictive vs Liberal Hemoglobin Transfusion Thresholds in Randomized Clinical Trials



The size of the data markers indicates the weight of the trial. RR, relative risk. Trials published after 2012 have been published since the prior AABB transfusion guidelines.

period (standard issue) rather than limiting patients to transfusion of only fresh (storage length: <10 days) RBC units (strong recommendation, moderate quality evidence).

#### Evidence Summary

There were 13 trials meeting the inclusion criteria.<sup>20-41</sup> The trials included neonates and infants with very low birth weights and children and adults; most patients had an acute critical illness or surgical hemorrhage. The trials that were conducted in North America, South America, Europe, Australia, and Africa compared fresher blood with standard-issue blood; however, the storage duration of the standard-issue blood varied between the trials. In the 2 primary trials involving neonates, the mean storage durations at the time of transfusion were 1.6 days and 5.1 days for fresher RBCs compared with 9.0 days and 14.1 days for standard issue RBCs.<sup>31,35</sup> The storage duration of the transfused RBCs in the trials of adults ranged from a median of 4 days (mean, 12.1 days) for fresher RBCs compared with a median of 19 days (mean, 28 days) for standard issue RBCs.

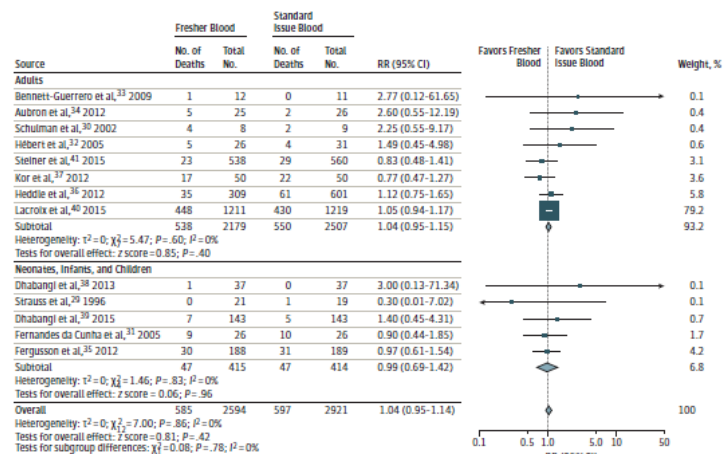
A forest plot shows no evidence that transfusion of fresher RBCs is superior to standard issue RBCs for the outcome of mortality (RR, 1.04; 95% CI, 0.95-1.14) with similar estimates in both adults and infants (Figure 2). The association of RBC storage duration on 3 clinical outcomes reported in the trials appears in Table 3. The absolute difference in 30-day mortality was 4 more deaths per 1000 with fresher blood (95% CI, 5 fewer deaths to 14 more deaths per 1000).

The RCT quality assessment found no serious risk of bias, inconsistency, indirectness, or publication bias. The overall quality of RCT evidence was moderate for 30-day mortality because the 95% CI included an important decrease in deaths with fresher blood.

There was no evidence to suggest that patients had more adverse events by receiving standard issue RBCs; however, the quality of the evidence was low. For nosocomial infections, there was a higher risk of infection among patients receiving fresher RBCs with an absolute difference of 43 more nosocomial infections per 1000 patients transfused (95% CI, 1 more nosocomial infection to 86 more nosocomial infections per 1000); however, the quality of evidence was low (Table 3).



Figure 2. Association Between Fresher vs Standard-Issue Blood and Mortality in Adults, Neonates, Infants, and Children in Randomized Clinical Trials



Mortality is based on a composite of the longest follow-up period provided in each trial including 30 days, 90 days, and in-hospital mortality. The size of the data markers indicates the weight of the trial, RR, relative risk.

#### Rationale for Recommendation

There was consistent evidence in multiple large RCTs performed in a variety of clinical settings among more than 5000 patients. We found no evidence that the transfusion of fresher blood decreased mortality compared with standard-issue blood. However, the RBC storage duration trials did not evaluate patients undergoing a massive or exchange transfusion, neonates and children with underlying renal disease at higher risk of hyperkalemia; patients undergoing intrauterine transfusions; or patients with hemoglobinopathies requiring chronic transfusion support.

#### Discussion

Transfusion is a common therapeutic intervention for which there is considerable variation in clinical practice.<sup>3-7</sup> If clinicians continue to adopt a restrictive transfusion strategy of 7 g/dL to 8 g/dL, the number of RBC transfusions would continue to decrease.<sup>43</sup> In addition, standard practice should be to initiate a transfusion with 1 unit of blood rather than 2 units. This would have potentially important implications for the use of blood transfusions and minimize the risks of infectious and noninfectious complications.

The average duration of RBC storage in the United States is 17.9 days, although storage duration differs among hospitals and patient populations.<sup>99</sup> Only a small proportion of patients in the RCTs would have been exposed to RBCs near the storage expiration (35-42 days), which could be the products most affected by storage lesions. The stan-

dard issue RBC storage duration for neonates is often less than for adult patients; this was true in the 2 primary trials involving neonates.<sup>31,35</sup> However, there was no overall signal that standard issue RBCs were harmful and the overall RR estimate trended toward a lower mortality when standard issue RBCs were used for transfusions.

#### Limitations

These guidelines are based on the best, but nevertheless incomplete, evidence available today. The hemoglobin transfusion thresholds that have been assessed may not be optimal. The use of hemoglobin transfusion thresholds may be an imperfect surrogate for oxygen delivery. The trials evaluating RBC storage duration have not assessed the effect of long-term storage (near the 42-day expiration for RBC units stored with additive solution); hence, the application of the AABP's recommendation to centers with predominantly RBCs stored for longer than 35 days is unknown.


#### Comparison With Other Guidelines

Red blood cell transfusion guidelines<sup>100-107</sup> from 8 societies during the past 5 years addressed hemoglobin transfusion thresholds. Each of the guidelines recommended a restrictive transfusion strategy with most advising a hemoglobin threshold of 7 g/dL in asymptomatic patients.<sup>101,103,104,106</sup> The updated American Society of Anesthesiology task force guidelines recommended a restrictive hemoglobin transfusion strategy between 6 g/dL and 10 g/dL that was determined by the potential for ongoing bleeding and other clinical variables.<sup>107</sup> In symptomatic patients, these guidelines suggest that





## The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline

S. Robinson,<sup>1</sup>  A. Harris,<sup>2</sup> S. Atkinson,<sup>3</sup> C. Atterbury,<sup>4</sup> P. Bolton-Maggs,<sup>5</sup> C. Elliott,<sup>6</sup> T. Hawkins,<sup>7</sup> E. Hazra,<sup>8\*</sup> C. Howell,<sup>9</sup> H. New,<sup>10</sup> T. Shackleton,<sup>11</sup> K. Shreeve<sup>12</sup> & C. Taylor<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK, <sup>2</sup>Diagnostic and Therapeutic Services, NHS Blood and Transplant (NHSBT), Birmingham, UK, <sup>3</sup>Department Anaesthesia, Belfast Health and Social Care Trust, Chair of Northern Ireland Transfusion Committee, Northern, Ireland, <sup>4</sup>Department of Haematology, The Queen Elizabeth Hospital Kings Lynn NHS Foundation Trust, King's Lynn, UK, <sup>5</sup>Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Office, NHSBT, Manchester, UK, <sup>6</sup>Transfusion, South Tees Hospitals NHS Trust, Middlesbrough, UK, <sup>7</sup>Department of Haematology, Royal Berkshire NHS Foundation Trust, Reading, Berkshire, UK, <sup>8</sup>NHS National Services Scotland, Scottish National Blood Transfusion Service - Better Blood Transfusion, United Kingdom of Great Britain & Northern Ireland, <sup>9</sup>Diagnostic and Therapeutic Services, NHSBT, Bristol, UK, <sup>10</sup>Products, NHSBT, London, UK, <sup>11</sup>Department of Haematology, Alder Hey Hospital Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK, <sup>12</sup>Better Blood Transfusion Team, Welsh Blood Service, Pencoed, UK, and <sup>13</sup>Haematology, Dudley Group of Hospitals NHS Foundation Trust, Dudley, UK

Received 26 May 2017; accepted for publication 16 September 2017

### METHODOLOGY

This guideline was compiled according to the BSH process at <http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/>. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate the levels of evidence and to assess the strength of recommendations. The GRADE criteria can be found at <http://www.gradeworkinggroup.org>.

This guideline represents the minimum requirements for the safe administration of blood component transfusions. These are intended to provide the foundations for organisations to build on when developing their own local policies and guidelines. However, it should be recognised that the more complex the procedures are, the more open to error they become.

### Literature review details

A search of the published literature was undertaken using MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Library and the Internet using search terms (and relevant MESH terms) blood, transfusion, administration, documentation, patient, identification, safety, error, consent, authorisation, prescription, electronic, information technology, bar code, duration, 30 min,

4 h, bacteria, monitoring and observations. This search covered the period from January 2009 (since the last version of this guideline) to January 2015 and was limited to English language. There is very little high-quality evidence to prove the efficacy of many of the specific interventions and procedures to improve the safety of the administration of blood components, and so professional experience and expert opinion of the writing group were also employed.

### Review of the manuscript

The review of the manuscript was performed by the British Society for Haematology (BSH) Guidelines Committee Transfusion Task Force, the BSH Guidelines Committee and the transfusion sounding board of BSH. It was also on the member section of the BSH website for comment. It has also been reviewed by the members of the British Blood Transfusion Society (BBTS), including the BBTS Transfusion Practitioner Special Interest Group, the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) and the National Blood Transfusion Committee (NBTC), including the NBTC Patient Involvement Working Group and the Royal College of Midwives. These organisations do not necessarily approve or endorse the contents.

### BACKGROUND

Errors in the requesting, blood sampling, collection and administration of blood components (red blood cells, platelets and plasma components) lead to significant risks for patients. Since its launch in 1996, the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme has continually shown that 'incorrect blood component transfused' episodes are a frequently reported transfusion hazard. These wrong blood incidents are mainly due to human

Correspondence: Susan Robinson, British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London N1 9PF, UK.

Tel: +44 (0) 2071 883423; fax: +44 (0)2071 882728;

e-mail: [susan.robinson@gstl.nhs.uk](mailto:susan.robinson@gstl.nhs.uk); [bshguidelines@b-s-h.org.uk](mailto:bshguidelines@b-s-h.org.uk)

\*[Correction added on 17 November 2017, after first online publication: The affiliation of E. Hazra was previously wrong and is now corrected in this version.]



## DECISION TO TRANSFUSE

The decision to transfuse must be based on the clinical assessment of the patient and his or her individual needs. The reason and rationale for the decision to transfuse and the specific blood components to be transfused should be documented in the patient's clinical record. A more detailed guidance for the appropriate use of blood components is available in other BSH guidelines and in the Handbook of Transfusion Medicine (Norfolk, 2013).

There have been a number of incidents reported to SHOT related to transfusion-associated circulatory overload (TACO) and overtransfusion, particularly in vulnerable patients (including patients with low body weight, patients more than 70 years of age and those with concomitant medical conditions that predispose to TACO, including cardiac failure, renal impairment, hypoalbuminaemia and fluid overload). The clinical assessment of the patient should include an evaluation of the patient's age, body weight, symptoms and concomitant medical conditions when determining the volume and rate of a transfusion and whether a diuretic should be prescribed. SHOT recommends that a formal pre-transfusion risk assessment for TACO should be performed whenever possible as TACO is the most commonly reported cause of transfusion-related death and major morbidity. The SHOT checklist includes assessment of cardiac and renal risks and assessment of fluid balance. Identification of risk factors may enable mitigation by the use of prophylactic diuretics or postponing the transfusion (Bolton-Maggs, 2017). For patients identified at risk of TACO, a written request should be made that during the administration of blood components, specific attention should be paid to monitoring the patient for signs of circulatory overload, including fluid balance.

Single-unit red blood cell transfusions are recommended [National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015] for adults (or equivalent volumes calculated based on body weight for children or adults with low body weight) who do not have active bleeding, with further clinical assessment to determine whether additional transfusion is required. The concept that one unit of red blood cells in additive solution increases Hb by  $10 \text{ g L}^{-1}$  should only be applied as an approximation for a 70–80 kg patient. For adults of low body weight, a calculation of  $4 \text{ mL kg}^{-1}$  of red blood cells in additive solution will produce an approximate rise of  $10 \text{ g L}^{-1}$  (Norfolk, 2013). Paediatric transfusions should be calculated in  $\text{mL kg}^{-1}$  according to the BSH guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children (New *et al.*, 2016) and be authorised in mL.

***„La decisione di trasfondere deve basarsi sulla valutazione clinica del paziente e dei suoi bisogni individuali.***

***Le motivazioni della decisione di trasfondere e lo specifico emocomponente dovrebbero essere documentati nella cartella clinica del paziente.“***

