



Norsk forening for immunologi
og transfusjonsmedisin

DEN NORSKE LEGEFORENING

Klinisk transfusjonshåndbok



Innhold

FORORD	4
1 Blodprodukter	5
1.1 Generelt om blodprodukter	5
1.2 Oversikt over aktuelle blodprodukter	6
1.3 Hemostatisk virkende medikamenter	7
1.4 Spesielle produkter.....	8
1.4.1 Bestrålte, cellulære blodprodukter (erytrocyttkonsentrat, trombocyttkonsentrat)	8
1.4.2 Vaskede, (plasmareduerte) cellulære blodprodukter	9
1.4.3 Leukocyttr redusert fullblod	9
2 Transfusjon til fostre og nyfødte	10
2.1 Intrauterin transfusjon ved Hemolytisk sykdom hos nyfødte (HDN)	10
2.1.1 Krav til blodproduktet ved intrauterin transfusjon	10
2.2 Anti-D profylakse	11
2.2.1 Genomisk RhD-typing fra fritt føtalt DNA i mors plasma	11
2.3 Utskiftningstransfusjon ved HDN	11
2.3.1 Krav til blodproduktet	11
2.4 Blodtransfusjon til nyfødte.....	12
2.4.1 Krav til blodproduktet	12
2.5 Trombocyttransfusjon ved Neonatal Alloimmun Trombocytopenisk Purpura (NAITP).....	12
3 Praktiske aspekter ved blodtransfusjon	13
3.1 Bestillingsrutiner	13
3.2 Pretransfusjonsundersøkelser.....	13
3.2.1 Prøvetaking.....	13
3.2.2 Gyldighet av pretransfusjonsprøven	13
3.3 Utlevering av blod	14
3.3.1 Pasient uten irregulære blodtypeantistoff.....	14
3.3.2 Pasient med andre blodtypeantistoff enn anti-A og anti-B	14
3.3.3 "Kriseblod"	14
3.4 Behandling av blodprodukter etter utlevering.....	14
3.4.1 Erytrocyttkonsentrat	14
3.4.2 Trombocyttkonsentrat	15
3.4.3 Octaplasma®	15
3.4.4 Albuminløsninger	15
3.4.5 Retur av ubrukte blodkomponenter til blodbanken	15
3.5 Identitetssikring før blodtransfusjon.....	15
3.6 Transfusjonssett	16
3.7 Bruk av blodvarmer	16

3.8 Transfusjonshastighet	16
3.9 Overvåking av pasienten	17
3.10 Dokumentasjon ved utført transfusjon	17
3.10.1 Dokumentasjon av transfundert blodpreparat i pasientens journal	17
3.10.2 Dokumentasjon av resultat av transfusjon	18
4 Spesielle situasjoner ved transfusjon av blodprodukter	19
4.1 Blodtransfusjon til pasienter med erytrocytt-autoantistoff.....	19
4.2 Transfusjon til pasienter med trombocytrefraktæritet	19
4.2.1 Definisjon av «refraktæritet»	19
4.2.2 Ikke-immunologiske faktorer som årsak til trombocytrefraktæritet.....	20
4.2.3 Immunologiske faktorer som årsak til trombocytrefraktæritet	20
4.2.4 Tiltak ved bekreftet immunologisk trombocytrefraktæritet	20
4.3 Pasienter med kritisk blødning.....	21
4.3.1 Monitorering av hemostasen ved blødning:	21
4.4 Reversering av platehemming og behandling av blødning hos pasienter som står på platehemmere.....	22
4.4.1 Reversering av platehemmende medisin.....	22
4.4.2 Blødning hos pasienter som bruker platehemmende medikamenter	22
4.5 Tiltak ved alvorlige blødninger inkludert hjerneblødninger ved bruk av Marevan og DOACs (direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler) dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto) og apixaban (Eliquis)	22
4.5.1 Generelle tiltak	22
4.5.2 Behandling av Marevan-indusert blødning uten tromboserisiko	22
4.5.3 Tiltak hos pasienter med Marevan-indusert blødning med tromboserisiko	23
4.5.4 Alvorlige blødninger ved bruk av de nye perorale antikoagulasjonsmidlene	23
4.6 Perioperativ blødningsprofylakse ved behandling med vitamin K-antagonister:.....	24
5 Transfusjonsreaksjoner	25
5.1 Generelle tiltak ved mistanke om transfusjonsreaksjon.....	25
5.2 Tiltak ved mistanke om transfusjonsreaksjon.....	25
5.3 Oversikt over de vanligste transfusjonsreaksjoner	26
5.4 Andre transfusjonsreaksjoner	27
5.4.1 Hyperkalemisk reaksjon	27
5.4.2 Posttransfusjonspurpura (PTP).....	27
5.4.3 Transfusjonsassosiert dyspné (TAD).....	27
5.4.4 Hypotensiv transfusjonsreaksjon	27
6 Alternativer til blodtransfusjon	28
6.1 Bakgrunn	28
6.2 Elementer i et PBM-program	28
6.2.1 Preoperativ utredning av og behandling av anemi/jernmangel	28

6.2.2 Alternative behandlinger av anemi	29
6.3 Blodkonserverende strategier	30
6.4 Hensiktsmessig transfusjonspraksis	30
6.5 Bruk av Viskoelastiske hemostatisk analyse (VHA)	31
6.6 Reversering av antikoagulasjon med Warfarin	31
7 Retningslinjer ved behandling av pasienter som, av religiøse eller andre årsaker nekter allogene transfusjoner	32
7.1 Bakgrunn	32
7.2 Viktige momenter	32
8 Grunnleggende transfusjonsimmunologi	34
8.1 De viktigste blodtypesystemene	34
8.1.1 ABO-systemet	34
8.2 Rh-systemet	35
8.3 Andre blodtypesystemer	36
8.4 De viktigste trombocyttytypesystemene	36
8.5 HLA-systemet: antigener og antistoffer	36
8.5.1 Transfusjoner til pasienter med HLA-antistoffer	37
8.6 Autoantistoffer mot erythrocytter – Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) og transfusjoner	37
Referanser	38

FORORD

Norsk transfusjonshåndbok har tidligere vært utgitt av Helsedirektoratet. Fra og med denne 3.utgave er Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin ansvarlig utgiver. Endringen skyldes først og fremst at helsemyndighetene ikke ser det som sin oppgave å utgi faglige anbefalinger om transfusjon.

Formålet med denne håndboken er at den skal være til praktisk bruk, altså ikke noen lærebok. Derfor er formatet forandret betydelig fra tidligere utgaver. Målgruppen er helsepersonell som er direkte involvert i transfusjonspraksis. I alle felt av medisinen er det divergerende oppfatninger og ulike løsninger. I denne boken har vi forsøkt å holde oss til oppdaterte utenlandske retningslinjer og aktuelle publikasjoner, se referanselisten.

Vi vil takke kollegene som har stått for de tidligere utgavene, først og fremst redaktør Hans Erik Heier. Takk også til våre kolleger som har bidratt til forbedringer av dette dokumentet.

Transfusjonsmedisin er i stadig endring. Vi vil derfor gjerne ha tilbakemeldinger som kan gi grunnlag for forbedringer. Det elektroniske formatet gjør at hyppige oppdateringer er mulig. Tilbakemelding kan sendes til tor.hervig@helse-bergen.no, aurora.espinosa@stolav.no eller jens.kronborg@sykehuset-innlandet.no

Bergen/Lillehammer/Trondheim/Oslo/Lørenskog/Stavanger/Haugesund/Tromsø,

24.01.17

Tor Hervig Jens Kronborg Aurora Espinosa (redaktører)

Geir Hetland Abid Llohn Gunn Kristoffersen Tatjana Sundic Mira Arsenovic

1 Blodprodukter

1.1 Generelt om blodprodukter

- Erytrocytt- og trombocyttkonsentrater er fremstilt i norske blodbanker. Giverne er godkjent etter strenge kriterier, og ved hver tapping er giveneren testet for anti-HIV 1/2 + HIV Ag, a-HCV, HCV Ag og HBsAg. Det er mer omfattende testing av nye blodgivere, og spesialtesting (som for malaria og Chagas sykdom) utføres ved behov. Plasmaprodukter er fremstilt fra mange givere og i tillegg testet med nukleinsyrebaserte analyser.
- Erytrocytt- og trombocyttkonsentrater kan fremstilles fra fullblodtapping eller ved aferese. Produktene er leukocytteredusert for å forhindre febrile transfusjonsreaksjoner, primær HLA-immunisering og overføring av CMV-infeksjon, men dette er ikke tilstrekkelig til å forebygge transfusjonsassosiert GVHD-reaksjon hos risikopasienter.
- Erytrocytter oppbevares i SAGM-løsning og trombocytterne oppbevares i PAS/plasma. Noen norske blodbanker har innført patogenreducerende teknikk for å beskytte mot infeksjon ved trombocyttransfusjon, andre tar bakteriologisk dyrkningskontroll for å hindre utlevering av bakterielt forurensete trombocyttkonsentrater. Kommersielt fremstilte plasmaprodukter er behandlet med flere metoder for å beskytte mot smitteoverføring.

1.2 Oversikt over aktuelle blodprodukter

Komponent	Egenskaper	Oppbevaring
Erytrocyttkonsentrat	Minimum 40 g hemoglobin. Volum: ca. 300 ml	I blodbankskap ved 2-6 °C til utløpsdato (vanligvis 35 dager)
Trombocyttkonsentrat	Minimum 240×10^9 trombocytter Volum 300-350 ml	Oppbevares i inkubator under agitasjon i 5-7 døgn ved 20-24 °C, men kan forlenges til 7 døgn ved bakteriologisk overvåking/kontroll. Trombocyt-konsentrater kan tåle 24 timer uten agitasjon (for eksempel transport).
Plasma		
Octaplasma (virusinaktivert og prionfiltrert plasma)	Dypfrosset koagulasjonsaktivt plasma fra flere givere. Noe redusert innhold av koagulasjonsfaktorer og inhibitorer. Inneholder 0,3 g fibrinogen.	Oppbevares frosset. Tinetid : 8-30 minutter avhengig av lokal plasmatiner. Kan oppbevares i validert kjøleskap i inntil 24 timer etter tining, evt. 8 timer i romtemperatur.
Lyoplas Frysetørret plasma	Volum 200 ml Fra en mannlig giver	Lagres ved 2-25°C. Blandetid ca. 10 min.

1.3 Hemostatisk virkende medikamenter

Det finnes en rekke hemostatisk aktive medikamenter som kan brukes alene eller sammen med cellulære blodprodukter og plasma. For detaljerte beskrivelser henvises til Felleskatalogen og produsentene.

Medikament	Innhold	Indikasjon
Protrombinkompleks	Koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X	Behandling av Marevanindusert blødning. Korrigering av høy INR
Fibrinogenkonsentrat	Fibrinogen	Blødning hos pasient med hypofibrinogenemi
FVIII-konsentrat	Koagulasjonsfaktor VIII	Blødning hos pasient med hemofili A
vWF-konsentrat	von Willebrand faktor i tillegg til koagulasjonsfaktor VIII. MERK: rekombinante FVIII-konsentrater inneholder ikke vWF.	Blødning hos pasient med vWF-mangel, evt sammen med FVIII-mangel
FIX-konsentrat	Koagulasjonsfaktor IX	Blødning hos pasient med hemofili B
FXIII-konsentrat	Koagulasjonsfaktor XIII	Langtidsprofylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet
FXIII-frigjørende medikament	Desmopressin	Terapeutisk indikasjon: blødning hos uremipasienter Profylaktisk indikasjon: Operativt inngrep hos pasient med mild hemofili A eller von Willebrands sykdom
Aktivert rekombinant FVII	rVIIa i samsvar med produktmerking	Ved livstruende blødning der annen behandling ikke har gitt ønsket effekt og der mulighet for god virkning vurderes større enn tromboserisiko. Profylaktisk indikasjon ved FVII-mangel.

Traneksamsyre	Traneksamsyre i henhold til produktmerking	Terapeutisk indikasjon: Pågående blødning der mulighet for god virkning vurderes større enn tromboserisiko Profylaktisk indikasjon: Før kirurgisk inngrep der gevinst ved blødningsreduksjon vurderes større enn tromboserisiko
AT III-konsentrat	Antithrombin III	Profylaktisk indikasjon: Medfødt antitrombinmangel, ved operativt inngrep, eller under fødsel Terapeutisk indikasjon: Ved trombose/emboli hos individer med medfødt antitrombinmangel
FEIBA	Koagulasjonsfaktorer med FVIII-inhibitor bypass-aktivitet	Indikasjon: Hemofilipasienter med inhibitorer

1.4 Spesielle produkter

1.4.1 Bestrålte, cellulære blodprodukter (erytrocyttkonsentrat, trombocyttkonsentrat)

- Bestråling utføres for å inaktivere T-lymfocytter før transfusjon. Hensikten er å forebygge transplantat-mot-vert-sykdom. Bestrålingen (min. 25 Gy) utføres ved mange større blodbanker, andre må ved behov bestille bestrålte komponenter derfra.
- Bestråling fører til noe nedsatt overlevelse hos erytrocytter, men trombocytters funksjon eller overlevelse påvirkes ikke.

Indikasjoner for bestrålte blodkomponenter:

- Intrauterine transfusjoner
- Premature (vekt <1500 g)
- Pasienter som mottar HLA-forlikelige blodkomponenter
- Pasienter som mottar blodkomponenter fra slektninger
- Pasienter som transplanteres med allogene stamceller. Kravet gjelder fra 1 måned før til minst 12 måneder etter transplantasjonen

- Pasienter som transplanteres med autologe stamceller. Kravet gjelder fra 1 måned før til minst 3 måneder etter transplantasjonen
- Pasienter som har alvorlige immundefekter

Pasienter som er sterkt immunsupprimerte som følge av sykdom eller behandling (for eksempel cytostatisk behandling med purinanaloger eller immunblokkerende monoklonale antistoffer). For pasienter behandlet med purinanaloger bør bestrålte produkter anvendes livslangt.

- Pasienter som transfunderes med fersktappet fullblod

Ansvaret for å bestille bestrålte komponenter ligger hos rekvirerende lege.

1.4.2 Vaskede, (plasmareduerte) cellulære blodprodukter

- Vasket erytrocytt- eller trombocyttkonsentrat anvendes til pasienter som har hatt alvorlige allergiske reaksjoner på faktorer i plasma, for eksempel til pasienter med medfødt IgA-mangel, og som har dannet anti-IgA.
- Det kan være nødvendig å vaske produktet mange ganger, slik at fremstilling kan ta flere timer. Ikke alle blodbanker utfører denne prosedyren.

1.4.3 Leukocytteredusert fullblod

Leukocyttrert fullblod er i bruk ved noen luftambulanser til behandling av pasienter med kritiske blødninger. Enhetene har blodtype 0 Rh D neg, lavt titer av anti-A og anti-B. De lagres i 7-14 dager i temperaturovervåket kjøleskap.

2 Transfusjon til fostre og nyfødte

2.1 Intrauterin transfusjon ved Hemolytisk sykdom hos nyfødte (HDN)

- Hemolytisk sykdom kan oppstå når mor har erytrocyttantistoff av IgG type som krysser over placenta og binder seg til fosterets erytrocytter, som bærer tilsvarende antigen. Føtale celler dekket med morens antistoff vil bli destruert og dette vil føre til anemi hos fosteret.
- Hensikten med intrauterin transfusjon er å tilføre viable erytrocytter ved livstruende anemi hos fosteret.
- De tre hyppigste erytrocyttantistoff som kan føre til alvorlig HDN er anti-D, anti-K og anti-c.
- Anti-D kan dannes av RhD- (neg) gravide som har et RhD+(pos) foster. Immunisering skjer oftest mot slutten av svangerskapet. HDN sees derfor sjelden i første svangerskap. Antistofftiter hos immuniserte gravide kontrolleres ved senere svangerskap.
- Ved immunisering med anti-K binder antistoffene seg også til umodne erytrocytter, slik at anemien hos fosteret kan være alvorlig selv ved lavt antistofftiter hos moren.
- ABO-uforlikelighet mellom mor og barn fører veldig sjelden til alvorlig anemi hos barnet. Vanligvis oppstår det hos gravide med blodtype 0 som bærer et foster av blodtype A. Morens naturlige forekommende IgG anti-A vil krysse over placenta og binde seg til fosterets A erytrocytter. Direkte antiglobulin test (DAT) vil være positiv. Barnet kan i noen tilfeller bli ikterisk, men det er sjelden behov for annen behandling enn fototerapi.

2.1.1 Krav til blodproduktet ved intrauterin transfusjon

- Transfusjon via v. umbilicalis gjennomføres med ca. 1-2 ukers mellomrom i siste del av svangerskapet.
- Til intrauterin transfusjon fjerner man SAGM løsning slik at man oppnår en hematokrit på ca. 80-85 % i erytrocyttkonsentratet.

Erytrocyttkonsentratene som velges skal være:

- < 5 døgn gamle
- K-(neg) med mindre moren har anti-k
- Forlikelige med morens plasma
- Bestrålte erytrocytter må transfunderes innen 4 timer etter fjerning av SAGM-løsningen.

2.2 Anti-D profylakse

- Anti-D profylakse gis til RhD- (neg) kvinner som har født et RhD+(pos) barn og som ikke har dannet anti-D. I tillegg er nå antenatal anti-D profylakse i bruk i Norge, se 2.2.1.
- Anti-D gammaglobulin vil binde seg til RhD+(pos) føtale celler hos mor, slik at disse blir destruert. Med dette kan man forebygge immunisering.
- Vanlig dose er 250-300 µg intramuskulært.
- Det er viktig at postpartumprofylaksen gis snarest og senest innen 72 timer etter fødselen (eller ved abort, andre inngrep i svangerskapet).

2.2.1 Genomisk RhD-typing fra fritt føtalt DNA i mors plasma

- Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten har på vegne av Helsedirektoratet utført en metodevurdering av RhD-typing fra fritt føtalt DNA i mors plasma. Metoden er under innføring i Norge, og har allerede vært i bruk i andre land i flere år.
- Formålet med analysen er å fastslå RhD type hos fosteret før fødselen, slik at profylakse kan gis i svangerskapsuke 28 til de RhD negative gravide som bærer et RhD-positivt foster.
- Metoden er basert på analysering av fritt foster-DNA i den gravides blod, såkalt NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing).

2.3 Utskiftningstransfusjon ved HDN

- Hensikten er å tilføre viable erythrocytter og fjerne antistoffdekkede erythrocytter, frie antistoffer og bilirubin fra barnet.
- Transfusjonen foretas via kateter i v. umbilicalis. Det er ønskelig å bytte ca 170 ml/kg dvs. Ca. det dobbelte av barnets blodvolum, men for å unngå å bruke blod fra flere blodgivere vil man vanligvis nøye seg med 500 ml som tilsvarer en enhet blod. 170ml/kg antas å fjerne 85-90% av barnets opprinnelige blodvolum. Man transfunderer og tapper ca. 5-20 ml blod i hver tappe-/fyller-sequens.

2.3.1 Krav til blodproduktet

- Til utskiftningstransfusjon fjerner man SAGM-løsningen og erythrocyttene blandes med Octaplasma. Sluttproduktet skal ha en hematokrit på ca. 50 %, som tilsvarer normal hematokrit hos en nyfødt.
- Oftest velges det RhD-(neg) erythrocytter og AB plasma.
- Erythrocyttkonsentratene som velges skal være:

- < 5 døgn gamle
- K-(neg) med mindre moren har anti-k
- Forlikelige med morens plasma
- Bestrålt

2.4 Blodtransfusjon til nyfødte

Fordi barn oftest har behov for små volum, kan det være hensiktsmessig å dele et erytrocyttkonsentrat i flere små poser, slik at barnet eksponeres for færrest mulig blodgivere.

2.4.1 Krav til blodproduktet

Erytrocyttkonsentratene som velges skal være:

- < 5 døgn gamle
- K (neg) med mindre moren har anti-k
- Forlikelige med moren plasma
- Dersom barnet er prematurt og vekten er < 1500 g, bør de cellulære blodproduktene bestråles

2.5 Trombocyttransfusjon ved Neonatal Alloimmun Trombocytopenisk Purpura (NAITP)

- Ved NAITP overføres trombocyttspesifikke antistoff av IgG type fra mor til foster. I ca. 80 % av tilfellene er spesifisiteten anti-HPA-1a, etterfulgt av anti-HPA-5b (15%) og anti-HPA-3a (2 %). Nivået av antistoff hos mor er direkte relatert til alvorlighetsgraden av trombocytopenien hos foster/nyfødt.
- Elektivt keisersnitt anbefales fordi barnet kan være mindre utsatt for blødningskomplikasjoner hvis forløsningen gjøres skånsomt, og fordi det da kan planlegges å ha forlikelig trombocyttkonsentrat klart.
- Hvis forlikelige trombocytter ikke kan skaffes, kan man tappe trombocytter fra mor. Komponenten vaskes og bestråles, og deles opp i flere porsjoner.
- Transfusjonsindikasjon er tilstede dersom trombocytall hos nyfødte er $<35 \times 10^9/L$ eller ved blødning. Dosen for transfusjonen er ca. 10 ml trombocyttkonsentrat per kg kroppsvekt.
- For å hindre at mor utvikler posttransfusjonspurpura (PTP), transfunderes mor ved behov med cellulære produkter fra HPA 1a-(neg) givere.

3 Praktiske aspekter ved blodtransfusjon

3.1 Bestillingsrutiner

- Blodprodukter skal bare gis etter rekvisisjon fra lege. Pasienten bør involveres i prosessen og informeres om alternativer til transfusjon der dette er aktuelt.
- Blodprodukter bør bestilles skriftlig/elektronisk. I nødssituasjoner kan bestilling skje telefonisk. Rekvisisjonen skal fylles ut med pasientens navn, fødselsnummer (11 siffer), angivelse av rekvirerende lege, hvilke produkter som skal gis, indikasjon for produkter og når produktene skal gis.
- Det skal gis opplysninger om behov for vaskede, bestrålte eller HLA/HPA-forlikelige produkter. Det kan ta lang tid å skaffe spesialprodukter, slik at bestilling må skje snarest mulig.
- Ved bestilling av blodprodukter til premature barn skal man i tillegg oppgi barnets fødselsvekt og mors navn og fødselsnummer (11 siffer), og det skal opplyses om behov for eventuell bestråling av produktet.

3.2 Pretransfusjonsundersøkelser

3.2.1 Prøvetaking

- **Det er avgjørende at pasientens og prøvens identitet sikres.** Pasienter innlagt på sykehus skal ha påsatt identifikasjonsarmbånd med opplysning om navn og 11-sifret fødselsnummer i forbindelse med prøvetaking og transfusjon. Det skal foreligge prosedyrer for identitetssikring ved prøvetaking, transfusjon og påsetting av identifikasjonsarmbånd, og de lokale prosedyrene skal følges.
- Før transfusjon skal pasienten være blodtypet (AB0 og RhD) minst 2 ganger i prøver tatt ved forskjellige tidspunkter. I tillegg skal det utføres screening for irregulære blodtypeantistoff (blodtypeantistoff utenom anti-A og anti-B).
- Ved livstruende blødning kan man bruke kriseblod (se punkt 3.3.3) uten forutgående prøvetaking.

3.2.2 Gyldighet av pretransfusjonsprøven

- Pretransfusjonsprøven skal ikke være over 4 døgn gammel ved transfusjonstidspunktet på grunn av risiko for immunisering. Skal pasienten transfunderes senere, må det tas ny prøve. Dette gjelder også om pasienten ikke ble transfundert i den første 4-døgnsperioden. Også i den nye prøven utføres AB0- og RhD-typing samt screening, som da er gyldig i ytterligere 4 døgn.
- Veileder for transfusjonstjenesten i Norge, utgave 7, gir mulighet til å utvide holdbarheten for antistoffscreeningen til inntil 30 dager ved elektiv kirurgi under

forutsetning av at det sikres at pasienten ikke har fått transfusjoner de siste 30 døgn og ikke er gravid.

3.3 Utlevering av blod

3.3.1 Pasient uten irregulære blodtypeantistoff

- Erytrocyttkonsentrater kan utleveres raskt til pasienter som har negativ screening.
- Hos pasienter med negativ screening er det ikke nødvendig å reservere erytrocyttkonsentraterpreoperativt.

3.3.2 Pasient med andre blodtypeantistoff enn anti-A og anti-B

- Det kan ta fra en time til flere dager å skaffe forlikelig blod til pasienten. Inntil spesifisiteten er bestemt, kan erytrocyttkonsentrat utleveres kun ved akutt behov, og risiko for hemolytiske reaksjoner er da økt.
- Påvises det blodtypeantistoff, skal spesifisiteten om mulig identifiseres.

3.3.3 "Kriseblod"

- Blodtype 0 Rh(D) negativt, K negativt erytrocyttkonsentrat kan gis når det ikke er tid til pretransfusjonsundersøkelser. Disse transfusjonene medfører risiko for komplikasjoner dersom pasienten har blodtypeantistoff. Mottakerens identitet skal opplyses til blodbanken så raskt som mulig etter transfusjon.
- **I livstruende akuttsituasjon** der blod trengs umiddelbart, er det forsvarlig å gi erytrocyttkonsentrat av typekombinasjonen 0, Rh(D) neg, K neg ("kriseblod") til enhver mottaker uten at det først utføres pretransfusjonsundersøkelse. Merk likevel at også "kriseblod" har blodtypeantigener som kan reagere med antistoffer hos de få mottakere som har slikt antistoff. Det er derfor fare for hemolytisk transfusjonsreaksjon ved bruk av "kriseblod". Faren er liten, men må veies opp mot pasientens reelle behov.

3.4 Behandling av blodprodukter etter utlevering

3.4.1 Erytrocyttkonsentrat

- Erytrocyttkonsentrat skal hentes fra blodbankskap eller validert transportkasse først når transfusjonen forberedes, og transfusjonen skal starte snarest.
- Hvis det blir uforutsette forsinkelser, skal posen returneres til blodbanken.

- Erytrocyttkonsentrat skal aldri oppbevares i kjøleskap som ikke er godkjent for formålet.

3.4.2 Trombocyttkonsentrat

- Trombocyttkonsentrat oppbevares på vippe/agitator ved romtemperatur i blodbanken.
- Transport skal skje ved romtemperatur. Etter avhenting til avdelingen skal posene fortsatt oppbevares ved romtemperatur og ligge adskilt (ikke stablet oppå hverandre, for å bedre oksygenering til trombocytterne).

3.4.3 Octaplasma®

Etter tining kan Octaplasma® brukes innen 8 timer ved oppbevaring i romtemperatur eller 24 timer i kjøleskap.

3.4.4 Albuminløsninger

Albuminløsninger oppbevares mørkt ved romtemperatur (ikke over 25 °C).

3.4.5 Retur av ubrukte blodkomponenter til blodbanken

Blodprodukter som ikke blir brukt skal alltid returneres til blodbanken.

3.5 Identitetssikring før blodtransfusjon

- Den som utfører transfusjonen er ansvarlig for at kontrollrutinene følges. Transfusjonen skal registreres i pasientens journal.
- Kontrollen kan utføres elektronisk eller manuelt. Kontrollen MÅ foretas ved pasienten, ikke på vaktrom eller tilsvarende og skal utføres umiddelbart før transfusjonen. Det skal foreligge lokale prosedyrer, som alltid må følges.
- De lokale prosedyrene må sikre følgende punkter:
- Alle pasienter som skal transfunderes må identifisere seg ved navn og fødselsnummer.
- Dette skal kontrolleres mot informasjonen på følgeskrivet til produktet.
- Den som skal utføre transfusjonen kontrollerer navn og fødselsnummer på identifikasjonsarmbåndet mot følgeskrivet.
- Hvis pasienten ikke kan gjøre rede for seg, godtas det at kun identifikasjonsarmbåndet kontrolleres.

- Kontroller at følgeseddel og blodpose har samme tappenummer eller batchnummer.
- Følgeseddel signeres av den/de som har utført kontrollen.
- Hvis transfusjonen utsettes, må hele kontrollprosedyren gjentas.

3.6 Transfusjonssett

- Både erytrocyttkonsentrater, trombocyttkonsentrater og plasma (Octaplasma) skal transfunderes gjennom transfusjonssett med standard blodfilter (porestørrelse 170 - 200 µm).
- Til andre plasmaprodukter enn Octaplasma, inkludert albumin og immunglobuliner, bruker man infusjonssett med mer finmaskede filtre (15 µm).
- Ved trombocyttransfusjon skal en alltid bruke nytt transfusjonssett, men flere trombocyttkonsentrater kan gis gjennom samme sett.
- Til erytrocyttkonsentrater og plasma kan en bruke transfusjonssett som er brukt til andre blodprodukter. Brukstiden må ikke overstige leverandørens spesifisering.
- Medikamenter og infusjonsvæsker må ikke tilsettes eller gis i samme transfusjonssett som blodprodukter. Det eneste unntaket er 0,9 % NaCl.
- Før og etter administrering av immunglobuliner, kan infusjonslinjen skylles med 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.

3.7 Bruk av blodvarmer

Det kan være indisert å bruke godkjent blodvarmer ved:

- Hurtig transfusjon av større volum, spesielt hvis det skjer gjennom sentralvenøst kateter
- Sterke kuldeantistoff hos pasienten.

Kun godkjente blodvarmere skal benyttes.

3.8 Transfusjonshastighet

- Passende transfusjonshastighet avhenger av indikasjonen og pasientens tilstand. Hos stabile pasienter er transfusjonstid 1-2 timer anbefalt. Hos de

minste premature kan 3-4 timer med fordel benyttes. Bruk av diuretika kan vurderes hos premature.

- Ved hypertensjon eller mistanke om hjertesvikt kan hastigheten reduseres og pasienten overvåkes nøye. Hos hjertesviktpasienter må bruk av diuretika vurderes for å forebygge transfusjonsassosiert sirkulasjonsoverbelastning (TACO).
- En erytrocyttransfusjon skal være avsluttet innen 4 timer etter at konsentratet er tatt ut av blodbankkjøleskap/validert transportkasse.
- En trombocyttransfusjon skal være avsluttet innen 4 timer etter utlevering fra lager.
- En plasmatransfusjon skal være avsluttet innen 4 timer etter at transfusjonen har startet.

3.9 Overvåking av pasienten

- Det skal måles BT, puls, respirasjonsfrekvens og temperatur (vitale tegn) av pasient før transfusjon. Vitale tegn kontrolleres 15 minutter etter påbegynt transfusjon og etter transfusjonen er avsluttet. Opplysningene skal dokumenteres.
- Pasienten skal observeres nøye under transfusjonen. Pasienten skal overvåkes minst de første 15 minutter av hver påbegynte enhet. Narkose kan maskere alvorlige transfusjonsreaksjoner, slik at hemoglobinuri eller blodtrykksfall kan være det første som oppdages. Vær også ekstra påpasselig ved pasienter som ikke er i stand til å meddele ubehag.
- Hos enkelte pasienter, for eksempel med autoantistoffer, kan det være vanskelig å finne forlikelig blod. I disse tilfelle kan pasienten få blod på "biologisk forlik". Framgangsmåten er at pasienten først får 10-20 ml blod raskt for deretter å redusere dråpetakten og observere pasienten i ca. 15 minutter. Dersom det ikke er tegn til transfusjonsreaksjon, kan man fortsette med normal dråpetakt. Pasienten må likevel holdes under oppsyn til transfusjonen er avsluttet.

3.10 Dokumentasjon ved utført transfusjon

3.10.1 Dokumentasjon av transfundert blodpreparat i pasientens journal

- Transfusjonen av blodprodukter skal dokumenteres i journalen.
- Den transfusjonsansvarlige lege er ansvarlig for at lokale rutiner alltid følges.

- Etter avsluttet transfusjon skal blodbanken informeres i henhold til lokale rutiner. Også transfusjon av mindre enn et helt blodprodukt skal registreres.
- De tomme posene og transfusjonssettet kan legges i en plastpose og oppbevares i kjøleskap i ett døgn, før de kastes som risikoavfall. Ved transfusjon av plasmaprodukter (albumin, koagulasjonsfaktorer og immunglobuliner) skal produksjonsnummer (batchnummer), mengde og dato registreres og dokumenteres.

3.10.2 Dokumentasjon av resultat av transfusjon

- Resultat av transfusjon skal dokumenteres i pasientens journal, i form av journalnotat og aktuelle laboratriveverdier før og etter transfusjon.
- Ved profylaktisk transfusjon av trombocytter telles trombocytter før, 1 og 24 timer etter transfusjon. Dersom to eller flere påfølgende trombocyttransfusjoner gir en Corrected Count Increment (CCI) < 7.5 , sier man at det foreligger trombocytrefraktæritet (se kap.4)
- Ved transfusjon av erytrocytter skal hemoglobinkonsentrasjon måles før og etter transfusjonen. Posttransfusjonsprøven kan tas 15 min etter transfusjonen. Forventet hemoglobinstigning er ca. 1 g/dl per transfundert enhet hos en ca. 70 Kg vekt pasient.
- Ved transfusjon av plasma kan kontrollprøve tas 15-30 minutter etter transfusjon. Hvilken kontrollprøve skal det tas er avhengig av indikasjon, dvs. koagulasjonsfaktorer eller INR.

4 Spesielle situasjoner ved transfusjon av blodprodukter

4.1 Blodtransfusjon til pasienter med erytrocytt-autoantistoff

- Pasienter med autoimmun hemolyse med varmeantistoff har økt risiko for transfusjonskomplikasjoner.
- Risikoen er først og fremst knyttet til alloantistoffer hos pasienten, fordi disse kan kamufleres av autoantistoffet.
- Blodtypeserologisk utredning av alloantistoffer krever bruk av ulike, relativt kompliserte teknikker.
- Det er vist at transfusjon av fenotypelikt blod effektivt forebygger dannelsen av alloantistoffer. Omfattende typing (dvs. inkludert Rh-, Kell-, MNS-, Kidd- og Duffy- antigener) er derfor en nyttig strategi, slik at man ved transfusjon kan gi fenotypelike erytrocytter.
- Nært samarbeid mellom kliniker og blodbank vil sikre disse pasientene tryggere transfusjoner. Indikasjonsstillingen bør være forholdsvis restriktiv.
- Det er sjelden grunn til å transfundere en stabil pasient som klinisk tåler anemien godt, og man bør heller avvente effekten av andre behandlingstiltak. Disse pasientene blir ofte transfundert på «biologisk forlik» (se punkt 3.9).

4.2 Transfusjon til pasienter med trombocytrefraktæritet

4.2.1 Definisjon av «refraktæritet»

- Trombocytrefraktæritet defineres som en utilfredsstillende respons etter to eller flere trombocyttransfusjoner.
- Det er mange faktorer som kan føre til trombocytrefraktæritet, og man skiller mellom immunologiske og ikke-immunologiske faktorer. Hos flere av pasientene vil man kunne finne både immunologiske og ikke-immunologiske årsaker til refraktæriteten.
- For å oppdage trombocytrefraktæritet er det viktig at effekten av trombocyttransfusjoner kontrolleres 1 og 24 timer etter transfusjon. Ved manglende stigning (CI=count increment) eller lavt CCI (corrected count increment – krever at man vet aktuelle platedose transfundert), må pasientens tilstand evalueres (se nedenfor). Dersom to eller flere påfølgende trombocyttransfusjoner gir en CCI < 7.5, sier man at det foreligger trombocytrefraktæritet.

- Eksempel på beregning av CCI:

$$\text{CCI} = \frac{\text{stigning i trombocytall (per } 10^9) \times \text{kroppsvektoverflate (m}^2\text{)}}{\text{antall trombocytter transfundert (x}10^9\text{)}}$$

4.2.2 Ikke-immunologiske faktorer som årsak til trombocytrefraktæritet

I ca. 2/3 av tilfellene antas refraktæriteten å skyldes andre årsaker enn immunologiske. Følgende faktorer er assosiert med trombocytrefraktæritet:

- Sepsis/DIC
- Blødning
- Feber
- Infeksjon
- Splenomegali
- Hepatisk venookklusiv sykdom
- Graft-versus host-disease (GVHD)
- Medikamenter (Amphotericin B og andre antibiotika)

4.2.3 Immunologiske faktorer som årsak til trombocytrefraktæritet

Immunisering mot trombocytantigener kan være rettet mot:

- HLA-systemet (ca. 80 % av antistoffmediert refraktæritet skyldes HLA antistoff)
- HPA-systemet (Human Platelet Antigens)
- Erytrocyttantigener

4.2.4 Tiltak ved bekreftet immunologisk trombocytrefraktæritet

- Det finnes tre ulike strategier for å skaffe forlikelige trombocytter til refraktære pasienter:
 1. HLA-identiske trombocytter: Pasienten kan HLA-I types og transfunderes med trombocytter fra en blodgiver med identisk HLA-I type.
 2. HLA-forlikelige trombocytter: Man skal identifisere spesifisiteten på antistoffene og gir trombocytter fra givere som er negative for tilsvarende antigener.

3. Forlikelige trombocytter: Man leter etter givere som har trombocytter som er forlikelige med pasientens plasma, uten at spesifisiteten på antistoffene er bestemt.
- Studier viser tilsvarende resultater ved de tre ulike strategiene og per dagens dato finnes det ingen internasjonal konsensus om hvilken strategi som er best.

4.3 Pasienter med kritisk blødning

- Målet er å sikre at pasienten har tilstrekkelig oksygenering, minst 100×10^9 trombocytter/l og fibrinogenverdi på minst 2 g/l.
- Ved mange sykehus er det tatt i bruk "akutt transfusjonspakke" (alternativ betegnelse: "traumepakke"), som bestilles til ukontrollert blødende pasient som trolig vil blø 1 blodvolum eller mer. Avhengig av det kliniske skjønn kan "traumepakke" / "blødningspakke" bestilles umiddelbart ved behandlingsstart, eller man kan avvente til det er gitt 5 SAGMAN erythrocyttkonsentrat for å se om blødningen da er brakt under kontroll.
- Innholdet i "traumepakke" / "blødningspakke" varierer noe mellom sykehusene, men er alltid en bestillingsenhet. På grunn av tiningstiden for Octaplasma kan utlevering være forsinket. I disse tilfelle vil frysetørret plasma være et alternativ.
- Det er viktig å sikre en balansert transfusjonsbehandling, og man tilstreber «fysiologisk» ratio mellom erytrocytter, trombocytter og plasma. Tidligere har man brukt aggressiv behandling med kolloider og krystalloider. Dette førte til fortynningskoagulopati og denne strategien er nå forlatt.

4.3.1 Monitorering av hemostasen ved blødning:

- Den samlede hemostatiske aktivitet i pasientens blod kan vurderes med trombelastografi. Metoden kan i løpet av 15-30 minutter gi relevant informasjon om avvik fra det normale hva angår så vel koagulasjon som trombocytaktivitet. Metoden er i bruk ved flere sykehus.
- Det vil være relevant å måle fibrinogenkonsentrasjonen, INR, trombocyttkonsentrasjonen og kalsium. Mål kan være fibrinogen > 2 g/l, INR $< 1,5$, trombocytter $> 100 \times 10^9$ /l og kalsium 1,1 mmol/l.

4.4 Reversering av platehemming og behandling av blødning hos pasienter som står på platehemmere

4.4.1 Reversering av platehemmende medisin

- Albyl E (acetylsalisylsyre) eller Plavix/Ticlid bør som hovedregel ikke seponeres før kirurgi (kanskje med unntak av nevrokirurgi). Dette gjelder særlig hos pasienter med Drug Eluting Stent (DES) som endotelialiseres sent (ofte > 2år). Seponering av platehemmere hos slike pasienter øker risiko for fatal stent-trombose. Konferer derfor med kardiolog om seponering av Plavix/Ticlid.
- Effekten av ASA og Plavix/Ticlid er neglisjerbar etter 5 døgn etter seponering.

4.4.2 Blødning hos pasienter som bruker platehemmende medikamenter

- I tillegg til de vanlige transfusjonsrutiner, må det ved behov være liberal bruk av trombocyttkonsentrat.
- Det må understrekes at effekten er god for å korrigere virkningen av ASA, mens effekten av platetransfusjon ved blødning utløst av andre trombocytthemmende preparater kan være dårlig.
- Det er fordelaktig om denne behandlingen kan monitoreres. Standard TEG/Rotem er ikke brukbare i denne sammenhengen.

4.5 Tiltak ved alvorlige blødninger inkludert hjerneblødninger ved bruk av Marevan og DOACs (direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler) dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto) og apixaban (Eliquis)

4.5.1 Generelle tiltak

1. Vurder tidspunkt for siste legemiddelinntak og pasient-etterlevelse. Dersom blødningen oppstår etter én halveringstid vil medikamenteffekten normalt være så lav at det ikke blir behov for antidot.
2. Stabilisering av pasienter med væske og transfusjoner.
3. Sikre hemostase.
4. Aktivt kull er effektivt for å fjerne dabigatran hvis tabletten er gitt før < 2-3 timer siden.
5. Seponere antikoagulasjon.

4.5.2 Behandling av Marevan-indusert blødning uten tromboserisiko

Octaplex (Humant protrombinkomplekskonsentrat) dosering 30-50 IE/kg kroppsvekt ved pågående alvorlig blødning. Må gjentas etter ca 6 timer.

4.5.3 Tiltak hos pasienter med Marevan-indusert blødning med tromboserisiko

Mål for INR:

- Moderat blødning og høy trombotisk risiko: INR 2
- Alvorlig blødning og moderat trombotisk risiko: INR 1.5
- Alvorlig eller livstruende blødning og lav trombotisk risiko: INR 1

Omtrentlige prothrombinkomplekskonsentrasjon i forhold til INR:

- $INR \geq 4.0$: 5-10% av normal aktivitet
- INR 1.9 til 3.2: 15-25%
- INR 1.4- 1.8: 30-40%
- INR 1.0: 100%

Dosering av protrombinkomplekskonsentrat evt Octaplasma:

- Dose = (mål INR [som %] – aktuelle INR [som %]) x kroppsvekt (kg)
- Dette tilsvarer IE Octaplex eller ml FFP

4.5.4 Alvorlige blødninger ved bruk av de nye perorale antikoagulasjonsmidlene

4.5.4.1 Dabigatran (Pradaxa):

1. Tidspunkt for siste dose > 14 timer (Obs nyrefunksjon), oftest ikke indikasjon for protrombin-komplekskonsentrater
2. Aktivt kull kan være aktuelt dersom siste inntak < 2-3 timer
3. Aktivert protrombin-komplekskonsentrat (Feiba®) 50-80 IE/kg
4. Spesifikk antidot idarucizumab (Praxbind – nå godkjent i Norge)
5. Protrombinkompleks

4.5.4.2 Rivaroksaban (Xarelto):

1. Tidspunkt for siste dose > 8 timer (Obs nyrefunksjon), oftest ikke indikasjon for protrombin-komplekskonsentrater
2. Octaplex /Prothromplex 30-50IE/kg

4.5.4.3 Apixaban (Eliquis):

1. Tidspunkt for siste dose > 12 timer (Obs nyrefunksjon), oftest ikke indikasjon for protrombin-kompleksskonsentrater.

2. Octaplex /Prothromplex 30-50IE/kg.

4.6 Perioperativ blødningsprofylakse ved behandling med vitamin K-antagonister:

Dose for normalisering av INR ($\leq 1,2$ innen 1 time) ved ulike utgangsverdier for INR:

Initiell INR	2-2,5	2,5-3	3-3,5	>3,5
Dose1 (ml /kg)	0,9-1,3	1,3-1,6	1,6-1,9	>1,9

¹Én enkeltdose bør ikke overskride 3000 IE (120 ml Octaplex).

Hvert sett inneholder 500 IE/20 ml (= 25 IE/ml)

- Infusjonshastighet 2-3 ml/min.
- Konakion gis i tillegg (10 mg over 1 minutt).
- INR kontrolleres etter 30 min.

5 Transfusjonsreaksjoner

5.1 Generelle tiltak ved mistanke om transfusjonsreaksjon

- Det er viktig å observere pasienten nøye med henblikk på reaksjoner.
- De vanligste transfusjonsreaksjoner er febrile og allergiske reaksjoner.
- De aller fleste reaksjoner er milde.
- Ved mistanke om alvorlig transfusjonsreaksjon skal transfusjonen avbrytes straks. Ved mildere reaksjoner avgjør behandlende lege om transfusjonen skal avbrytes eller om den kan fortsette.
- Utredning av en mulig transfusjonsreaksjon utføres i samarbeid med blodbanken.
- Enkelte pasientgrupper er predisponert for spesifikke transfusjonsreaksjoner, som for eksempel transfusionsrelatert sirkulatorisk overbelastning (TACO). Det er derfor viktig å identifisere pasienter med høyere risiko for transfusjonsreaksjoner.

5.2 Tiltak ved mistanke om transfusjonsreaksjon

- **Ved mistanke om akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon er det viktig å varsle blodbanken snarest mulig, da reaksjonen i mange tilfeller skyldes blodposeforbytning, og flere pasienter kan være involvert.**
- En blodprøve av pasienten samt resten av blodposen sendes til blodbanken for en immunhematologisk utredning av reaksjonen.
- Transfusjonsreaksjoner skal registreres i pasientens journal og meldes til blodbanken for videre melding til Hemovigilanssystemet. I tillegg skal uønskede hendelser, som for eksempel transfusjon til feil pasient eller av feil blodprodukt meldes, selv om hendelsen ikke utløste noen reaksjon hos pasienten.
- Her gis det en oversikt over de vanligste transfusjonsreaksjoner, deres symptomer og tiltak. For en mer detaljert beskrivelse av disse og andre, sjeldnere transfusjonsreaksjoner, se:

<https://helsedirektoratet.no/transfusjonsmedisin/meld-uonsket-hendelse-blodgivning-og-blodtransfusjon>.

5.3 Oversikt over de vanligste transfusjonsreaksjoner

Type reaksjon	Symptomer	Laboratoriefunn	Tiltak
Akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon (AHTR)	<ul style="list-style-type: none"> • Feber • Frysninger/skjelvinger • Røddflammet ansikt • Brystmerter • Magesmerter • Rygg-/flankesmerter • Kvalme/oppkast • Diaré • Blodtrykksfall • Blekhet • Ikterus • Oliguri, anuri • Diffuse blødninger • Mørk urin 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinemi • Hemoglobinuri • Nedsatt haptoglobin • Hyperbilirubinemi • Økt s-LD • Nedsatt Hb • Pos/neg/mixed field ved DAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Stopp transfusjonen straks! • Gi Ringer-acetat/ saltvann • Diuretikum • Mannitol • OBS! utvikling til DIC • Varsle blodbanken • Innsending av blodprøve til blodbanken for utredning
Forsinket hemolytisk transfusjonsreaksjon	Tilsvarende funn som ved AHTR, men de er som oftest mindre alvorlige.	<ul style="list-style-type: none"> • Manglende økning eller uforklarlig fall i Hb etter transfusjon. • Pos. DAT i noen tilfeller 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen behandling dersom ikke alvorlig hemolyse. • Transfusjon av forlikelige erytrocyttkonsentrater
Febril non-hemolytisk transfusjonsreaksjon	<ul style="list-style-type: none"> • Feber (eller temp. ≥ 1 C i forhold til temperaturen før transfusjon) • Frysninger, hodepine, kvalme 	Ingen spesifikke funn	<ul style="list-style-type: none"> • Antipyretika • Vurder premedikasjon ved gjentatte reaksjoner
Allergiske reaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> • Utslett med kløe • Urticaria (elveblest) • Lokalisert angioødem • Ødem i lepper, tunge og drøvel • Erythem • Konjunktivalt ødem 	Ingen spesifikke funn	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminer • Vurder premedikasjon ved gjentatte reaksjoner
Anafylaktisk reaksjon	<ul style="list-style-type: none"> • Allergisymptomer • Pustebesvær, dyspné, hoste, stridor, bronkospasme • Hypotensjon, hypotoni, synkope 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgA • Økt tryptase 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminer • Vasopressor behandling • Adrenalin • Resuscitering • Vurder premedikasjon ved gjentatte reaksjoner
Transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI)	<ul style="list-style-type: none"> • Bilat. lungeinfiltrater ved Rtg. • Hypoxemi • Feber, cyanose, hypotensjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen spesifikke funn • HLA-/HNA- antistoff 	<ul style="list-style-type: none"> • O₂ tilførsel • Hemodynamisk støtte • Ingen spesifikk behandling

Transfusjonsassosiert overbelastning av kretsløpet (TACO)	<ul style="list-style-type: none"> • Akutt pustebesvær • Tachykardi, hypertensjon • Akutt lungeødem eller forverring av lungeødem på rtg. thorax • Symptomer/funn forenlig med positiv væskebalanse 	Forhøyet BNP støtter mistanken om TACO.	Diuretika
--	---	---	-----------

5.4 Andre transfusjonsreaksjoner

5.4.1 Hyperkalemisk reaksjon

Forhøyet s-kalium (> 5 mmol /L eller $\geq 1,5$ mmol/L økning) innen 1 time etter en transfusjon kan klassifiseres som transfusjonsassosiert hyperkalemi.

5.4.2 Posttransfusjonspurpura (PTP)

PTP karakteriseres av trombocytopeni som oppstår innen 5-12 dager etter transfusjon av cellulære blodkomponenter, når man kan påvise antistoff rettet mot HPA-antigen hos pasienten.

5.4.3 Transfusjonsassosiert dyspné (TAD)

TAD defineres som pustebesvær (respiratory distress) innen 24 timer etter en transfusjon, der kriteriene for TRALI, TACO eller allergisk reaksjon ikke er til stede og der respirasjonssymptomene ikke kan skyldes pasientens underliggende sykdom eller andre årsaker.

5.4.4 Hypotensiv transfusjonsreaksjon

- Denne reaksjonen karakteriseres av hypotensjon (blodtrykksfall) definert som fall i systolisk og/eller diastolisk blodtrykk > 30 mmHg, innen 1 time etter avsluttet transfusjon.
- De fleste reaksjoner oppstår veldig raskt etter transfusjonsstart (innen få minutter). Avbrytelse av transfusjonen og behandling av hypotensjonen gir rask bedring.
- Andre symptomer som ansiktsrødme (flushing), dyspné eller abdominale kramper kan også forekomme, men vanligvis er blodtrykksfall eneste manifestasjon.
- Alle andre transfusjonsreaksjoner der hypotensjon kan være et symptom og underliggende sykdom hos pasienten som kan gi hypotensjon, må utelukkes.

6 Alternativer til blodtransfusjon

6.1 Bakgrunn

- Transfusjon av blodprodukter er forbundet med en viss risiko for bivirkninger og komplikasjoner. Vi har opplevet overføring av nye infeksjøsse agens, og transfusjonskomplikasjoner som for eksempel hemolytiske, allergiske eller febrile reaksjoner forekommer ikke sjelden.
- I tillegg har det kommet flere kliniske studier som viser at liberal praksis ved transfusjon av erythrocytter ikke har noen gagnlig effekt, men tvert imot synes å være assosiert med økt morbiditet og lengre sykehusopphold. Grunnene til dette er ikke helt klarlagt, men det antas delvis å skyldes påvirkning av pasientens immunsystem (transfusjonsrelatert immunologisk modulering, TRIM) via immunologisk aktive elementer i de transfunderte enheter.
- Disse forholdene har medført at man fra transfusjonsmedisinsk side anbefaler en restriktiv transfusjonspolitik og i tillegg poengterer at man som hovedregel bør transfundere en enhet erythrocyttkonsentrat om gangen. Disse restriktive reglene gjelder ikke sirkulatorisk ustabile og akutt blødende pasienter og kan heller ikke umiddelbart brukes til å vurdere transfusjon til pasienter med kronisk anemi.
- WHO anbefaler at man overalt hvor man transfunderer blodprodukter arbeider med det som benevnes Patient Blood Management (PBM). PBM kan defineres som en systematisk, kunnskapsbasert og pasientorientert kombinasjon av optimal transfusjonspraksis med tiltak som minimerer risikoen for transfusjon med det formål å forbedre behandling og prognose. Et PBM-program bør være et koordinert og tverrfaglig arbeide med å endre og monitorere praksis og bør involvere foretaksledelse, blodbank, kvalitetsmedarbeidere og de kliniske avdelingene.

6.2 Elementer i et PBM-program

De viktigste elementer i et PBM-program er:

1. Preoperativ vurdering:
 - a. Utredning og behandling av anemi/jernmangel
 - b. Rett bruk av antikoagulantia og platehemmere
2. Blodkonserverende strategier
3. Hensiktsmessig transfusjonspraksis

6.2.1 Preoperativ utredning av og behandling av anemi/jernmangel

- En stor andel pasienter har anemi eller jernmangel. Dette gjelder spesielt eldre og de med kroniske sykdommer hvor anemi i noen grupper (Revmatoid Artritt, Inflammatory Bowel Disease, Kronisk hjertesvikt, Kronisk nyresvikt) opptrer hos 30 – 60 % av pasientene.

- Mange pasienter som gjennomgår planlagt kirurgi har anemi som lett kan korrigeres. Når det samtidig er kjent at preoperativ anemi øker postoperativ morbiditet og mortalitet betydelig, bør utredning og behandling av anemier prioriteres høyt. Årsak til anemi/jernmangel bør utredes. Aktuelle preoperative tester: Blodcelletellinger og måling av jernrelaterte parametre (jern, ferritin, transferrinmetning), Vit B12, folat.

6.2.2 Alternative behandlinger av anemi

6.2.2.1 Jern

- Jernmangel er hyppigste årsak til anemi. Kan komme som resultat av redusert absorpsjon (malabsorpsjon, malnutrisjon, syrehemmende medikamenter), tap (kronisk blødning) eller funksjonell jernmangel som ses i forbindelse med inflammasjonsprosesser ved kronisk sykdom. Også jernmangel uten anemi kan gi symptomer, for eksempel i form av tretthet og redusert konsentrasjonsevne.
- Gjenoppretning av jernlagrene kan gjøres enten ved peroral eller intravenøs jernbehandling.

6.2.2.1.1 Peroral jernbehandling

- Peroral jernbehandling kan brukes hos ellers friske pasienter med lett til moderat jernmangel hvor man har tid til å vente på normalisering av jernstatus.
- Ulempene ved peroral jernbehandling:
 - Stor variasjon i opptak av jern fra GI-traktus, spesielt ved kroniske sykdommer og inflammasjon.
 - Hyppige bivirkninger, spesielt kvalme og konstipasjon, ofte non-compliance.
 - Langsom innsettende effekt (måneders).
 - Persisterende tap ved f. eks. GI blødning vil lett overskride peroralt tilskudd.

6.2.2.1.2 Intravenøs jernbehandling

Behandling med iv jern er en effektiv, rask og sikker behandling av jernmangel. De nyere preparatene har en meget lav forekomst av alvorlige bivirkninger. Man må likevel ha utstyr til behandling av anafylaksi tilgjengelig ved intravenøs jernbehandling.

6.2.2.1.3 ESA (Erythropoiese-stimulerende agens, EPO)

Kan være indisert ved cancerrelatert anemi hvor man har kunnet påvise en liten, men sikker effekt på anemirelaterte symptomer. På grunn av bivirkninger er ikke ESA anbefalt hos pasienter med hjertesykdom. Behandler man pasienter med ESA er det viktig at eventuell jernmangel behandles først, fortrinnsvis med iv jerntilførsel.

6.3 Blodkonserverende strategier

1. Unngå hypotermi.
2. Peroperativ hypotensjon ved visse operasjoner, (hofta, prostata).
3. Akutt normovolemisk hemodilusjon (ved operasjoner hvor store blodtap forventes).
4. Point of care (POC) testing (TEG/Rotem) ved hjerteoperasjoner og andre operasjoner med risiko for koagulasjonsforstyrrelser (se 6.5).
5. Tranexamsyre ved operasjoner hvor større blødninger kan forventes. Obs pasienter med risiko for trombotiske komplikasjoner. Tranexamsyre (Cyklocapron) er en lysinanalogue som hemmer fibrinolyse. Det er et billig preparat som kan gis både peroralt og intravenøst. Det er viktig at behandling startes tidlig.
6. Intra- og postoperativ cell salvage kan benyttes ved hjerteoperasjoner og kneplastikk.

6.4 Hensiktsmessig transfusjonspraksis

Transfusjon av erythrocytter bør alltid være basert på en samlet klinisk vurdering hvor også hemoglobinkonsentrasjonen inngår. Formålet med en transfusjon er ikke å normalisere hemoglobinkonsentrasjonen, men å avhjelpe anemiske symptomer.

- Følgende hemoglobin-grenser for transfusjon bør brukes hos innlagte pasienter som er sirkulatorisk stabile:
 - Pasienter uten hjertesykdom: Hemoglobin verdi $\leq 7,0$ g/dl
 - Pasienter med kronisk hjertesykdom: Hemoglobin $\leq 8,0$ g/dl
 - Pasienter med akutt koronart syndrom: Høyere hemoglobingrense bør vurderes utfra klinisk situasjon
- Ved transfusjon av pasienter med kronisk anemi, f. eks i forbindelse med en hematologisk og/eller malign lidelse vil det være en klinisk vurdering om det er behov for erythrocyttransfusjon. Oftest vil det ikke være indikasjon for erythrocyttransfusjon ved hemoglobinverdier $\geq 9,0$ g/dl. Overvei annen behandling av anemi, f. eks. jernbehandling eller behandling med ESA.
- Ved behov for erythrocytt- eller trombocyttransfusjon hos sirkulatorisk stabile pasienter, hvor hemoglobinkonsentrasjonen ikke ligger vesentlig under grensen for transfusjon, bør det i utgangspunktet bestilles 1 enhet erythrocytter eller trombocytter. Deretter vurderes effekten av transfusjonen og eventuell ny transfusjon gis. Det er en meget utbredt misforståelse at det alltid bør gis 2 enheter erythrocyttkonsentrat dersom transfusjon vurderes. Transfusjonsmål bør være en Hb konsentrasjon over eller lik trigger-Hb og/eller ønsket bedring av symptomer.
- Transfusjon av trombocytter til ikke-blødende pasienter (profylaktisk trombocyttransfusjon) er vanligvis ikke indisert ved trombocyttkonsentrasjon $> 10 \times 10^9/L$. Klare kriterier for trombocyttransfusjon før invasive inngrep som lumbalpunksjon, leverbiopsi og rutinekirurgi foreligger ikke. I praksis brukes

trombocyttkonsentrasjon på $20-50 \times 10^9/l$ som transfusjonstrigger, selv om dokumentasjon mangler.

6.5 Bruk av Viskoelastiske hemostatisk analyse (VHA)

Trombelastografi (TEG) og trombelastometri (Rotem) er metoder til å påvise dynamikken i koageldannelsen i fullblod. Bruken av VHA vinner innpass både internasjonalt og nasjonalt, og bruken anbefales nå i flere guidelines. Begge metodene er i bruk ved flere norske sykehus, men avgjørende dokumentasjon for nytteverdi mangler når det gjelder monitorering av pasienter med store blødninger.

Store traumesenter i USA og Europa benytter seg nå av VHA som Point-of-Care (POC) analyse for å veilede og monitorere effekten av transfusjoner etter initial oppstart med traumepakker. I København er det laget TEG-baserte behandlingsalgoritmer for behandling av kritisk blødende pasienter etter initial bruk av akutt transfusjonspakke. Bruk av POC instrumenter kan bidra til en mer målrettet transfusjonsterapi. I flere sammenhenger (leverkirurgi, hjertekirurgi) er positiv effekt av POC for blødningsmonitorering dokumentert.

6.6 Reversering av antikoagulasjon med Warfarin

Se kapittel 4.6.

7 Retningslinjer ved behandling av pasienter som, av religiøse eller andre årsaker nekter allogene transfusjoner

7.1 Bakgrunn

I lov av 2. juli 1999 nr. 64 om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven) § 4-9, står følgende:

”§ 4-9 Pasientens rett til å nekte helsehjelp i særlige situasjoner

”Pasienten har på grunn av alvorlig overbevisning rett til å nekte å motta blod eller blodprodukter eller til å nekte å avbryte en pågående sultestreik”.

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

”Helsepersonell må forsikre seg om at pasient som nevnt i første og annet ledd er myndig, og at vedkommende er gitt tilfredsstillende informasjon og har forstått konsekvensene for egen helse ved behandlingsnektelsen.”

I lov av 2. juli 1999 nr. 64 om helsepersonell (helsepersonelloven) § 7, står det videre:

”§ 7 Øyeblikkelig hjelp

«Helsepersonell skal straks gi den helsehjelp de evner når det må antas at hjelpen er påtrengende nødvendig. Med de begrensninger som følger av pasientrettighetsloven § 4-9, skal nødvendig helsehjelp gis selv om pasienten ikke er i stand til å samtykke, og selv om pasienten motsetter seg helsehjelpen”.

”Ved tvil om helsehjelpen er påtrengende nødvendig, skal helsepersonell foreta nødvendige undersøkelser”.

”Plikten gjelder ikke i den grad annet kvalifisert helsepersonell påtar seg ansvaret for å gi helsehjelpen.”

7.2 Viktige momenter

- Helsepersonelloven § 7 regulerer helsepersonells inngrepsplikt dersom pasienten er i en akutt nødssituasjon og hjelpen åpenbart er påtrengende nødvendig for å hindre livstruende følger. I henhold til pasientrettighetsloven § 4-9 kan pasienten på visse vilkår "oppheve" nødrett som grunnlag for å yte helsehjelp. Helsepersonellet må alltid foreta en selvstendig vurdering selv om pårørende har gitt uttrykk for sin oppfatning.

- For mer informasjon se Rundskriv IS-12/2004 s. 36-37. Loven krever imidlertid at pasienten nekter å motta blod eller blodprodukter pga "alvorlig overbevisning" som må fremstå som "en selvvalgt og rasjonell forestilling" og ikke være utslag av for eksempel psykiatrisk tilstand.
- Det er viktig å være klar over at noen Jehovas vitner aksepterer løsninger der blodet sirkulerer i lukket system.
- For umyndige personer (barn) er det vanlig å midlertidig frata foreldreretten.

8 Grunnleggende transfusjonsimmunologi

8.1 De viktigste blodtypesystemene

- Blodtyper er antigener i erytrocyttmembranen. Forskjellene mellom antigenene hos ulike individer blir oppfattet som fremmede og kan gi opphav til immunisering med dannelse av antistoff.
- Immunisering med antistoffdannelse skjer under svangerskap og fødsel, eller etter transfusjon, og finnes hos 1-3 % av sykehuspasienter.
- Hos en immunisert person kan binding av antistoffet til antigenet føre til transfusjonsreaksjoner.

8.1.1 AB0-systemet

- Antigener i AB0-systemet finner vi på erytrocytter og på mange, men ikke alle, kjerneholdige celler. Et individ har enten A- eller B-antigenet (blodtype A eller B), begge antigenene (blodtype AB), eller ingen av dem (blodtype 0).
- Det spesielle med AB0-systemet er at vi alle i løpet av det første leveår utvikler naturlig forekommende antistoffer mot det eller de antigenene vi mangler. Det betyr at vi har laget antistoffer selv om vi aldri har vært immunisert (se tabellen).

Blodtype	"Naturlig" antistoff
0	Anti-A, anti-B, anti-AB
A	Anti B
B	Anti A
AB	-

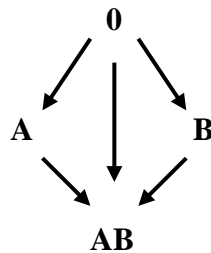
Tabell nr. 1. Oversikt over antigener og naturlige forekommende antistoffer i AB0-systemet.

- De naturlig forekommende antistoffene i AB0-systemet er i hovedsak komplementaktiverende IgM og ofte biologisk aktive. De kan gi intravaskulær hemolyse av uforlikelige erytrocytter i løpet av sekunder eller minutter. Det betyr at allerede første gangs transfusjon av AB0-uforlikelige erytrocytter kan medføre livsfare for mottakeren (se kapittel 4).

8.1.1.1 Valg av erytrocyttkonsentrater

- Erytrocytter av blodtype 0 kan gis til alle mottakere, uansett mottakerens AB0-type. Det er likevel å foretrekke AB0-identiske erytrocyttkonsentrater ved transfusjoner.

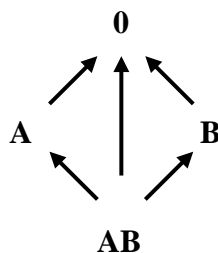
- For øvrig gjelder følgende skjema for transfusjon av erythrocytter av annen AB0-type enn mottakerens:



Figur 1- Regler for transfusjon av erythrocyttkonsentrat.

8.1.1.2 Valg av plasma

- Plasma til transfusjon (i Norge Octaplasma) bør helst være av samme AB0-blodtype som pasienten. AB-plasma inneholder verken anti-A eller anti-B og kan gis til alle pasienter.
- For plasmatransfusjoner gjelder følgende skjema, som er motsatt av det som gjelder for erythrocytter:



Figur 2- Regler for transfusjon av Octaplasma.

8.1.1.3 Valg av trombocyttkonsentrater

- AB0-identiske og deretter AB0-forlikelige trombocyttkonsentrater foretrekkes. I akutte situasjoner spiller AB0-typen imidlertid liten rolle, for den hemostatiske effekten påvirkes initialt ikke vesentlig av reaksjon med anti-A eller anti-B.
- AB0-uforlikelige trombocytter viser imidlertid nedsatt levetid etter transfusjon.

8.2 Rh-systemet

- Med begrepet Rh+(pos) hhv. Rh-(neg) menes tilstedeværelse eller fravær av antigenet D, som er et av de mange antigenene i Rh blodtypesystemet.
- I utgangspunktet er det bare Rh(D)-antigenet vi tar hensyn til ved utvelgelse av blod for transfusjon, fordi dette antigenet gir størst fare for immunisering av mottakeren. Slik immunisering kan gi forsinket hemolytisk transfusjonsreaksjon

(ekstravaskulær hemolyse) og hemolytisk sykdom hos fosteret i senere svangerskap.

- Et annet viktig antigen i Rh-systemet er c, og anti-c kan gi alvorlig sykdom hos foster og nyfødt.
- Det kan være aktuelt å gi profylakse (spesifikk immunglobulin anti-D) ved transfusjoner av Rh-positive trombocyttkonsentrater til Rh-negative kvinner.

8.3 Andre blodtypesystemer

- I tillegg til AB0 og Rh finnes mange andre blodtypesystemer. Blodtypesystemene og deres antistoffer har varierende klinisk betydning. Noen ganger kan disse antistoffene forårsake transfusjonsreaksjoner og hemolytisk sykdom hos foster og nyfødte.
- Ved transfusjon til kvinner gir man så langt mulig K-negative erytrocytter fordi Kell-blodtypeantistoffet anti-K ofte har alvorlige kliniske konsekvenser for foster og barn. Så langt råd er, tar man derfor hensyn til Kell-systemet (K-antigenet) hos jenter og kvinner i fertil alder.
- For kronisk transfusjonstrengende pasienter (vanligvis med medfødte anemier) er det ønskelig å ta hensyn til andre blodtypesystemer. Derfor er det meget viktig å gi kliniske opplysninger ved bestilling av blod for transfusjon

8.4 De viktigste trombocyt-typesystemene

- Det er identifisert mer enn 20 trombocyttspesifikke alloantigener (Human Platelet Antigens – HPA).
- De fleste antigenene forårsaker sjelden immunisering. Antistoffer mot HPA-antigener kan gi neonatal alloimmun trombocytopeni, posttransfusjonspurpura (PTP) og i sjeldne tilfeller føre til trombocytrefraktæritet.

8.5 HLA-systemet: antigener og antistoffer

- HLA-molekylene er viktige ved transplantasjoner og transfusjoner. Det finnes to klasser av HLA-molekyler, klasse I og klasse II. De to klassene av molekyler har litt forskjellig oppbygning og cellefordeling. HLA klasse I-molekylene finnes på nesten alle kjerneholdige celler, inkludert trombocytter. De finnes også på erytroblaste. Mengden er redusert på retikulocytter, og bare rester med liten klinisk betydning er til stede på erytrocytter. HLA klasse II-molekylene finnes normalt bare på antigenpresenterende celler som monocytter, makrofager, dendritiske celler og B-lymfocytter.
- Et individ har to HLA haplotyper, en arvet fra far, den andre fra mor. Fordi HLA-genene er tett koblet (overkrysningsfrekvensen er på 1-2 %), nedarves HLA-genene nesten alltid samlet fra foreldrene til barna.

- HLA-antistoff dannes ofte mot epitoper som er felles for mange forskjellige HLA-molekyler. På grunnlag av disse epitopene deles HLA-molekylene inn i kryssreagerende grupper. I transfusjonssammenheng er det ofte tilstrekkelig å velge givere som har HLA-molekyler innenfor samme kryssreagerende grupper som pasientens HLA-molekyler.

8.5.1 Transfusjoner til pasienter med HLA-antistoffer

- HLA-antistoffer hos en mottaker påvirker ikke overlevelse av transfunderte erythrocytter. Antistoffer mot HLA klasse I-molekyler kan imidlertid destruere trombocytter og føre til refraktæritet mot trombocyttransfusjoner (se kapittel 4.2). Både antistoffer mot HLA klasse I og II kan destruere leukocytter og dermed utløse febrile transfusjonsreaksjoner.
- På grunn av leukocytfiltrering dannes i dag sjelden HLA-antistoffer etter transfusjon. Imidlertid dannes HLA-antistoffer i forbindelse med svangerskap og finnes hos opptil 50 % av multipara.

8.6 Autoantistoffer mot erythrocytter – Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) og transfusjoner

- Autoimmun hemolytisk anemi er assosiert med autoantistoff som reagerer optimalt enten ved 37 °C ("varmetype" autoimmun hemolytisk anemi), eller ved 0-5 °C ("kuldetype" autoimmun hemolytisk anemi).
- Ved "kuldetype" AIHA, (uansett om de er idiopatiske/primære eller sekundære), er antistoffene av IgM klasse. Transfusjon av avkjølt erythrocyttkonsentrat til slike pasienter kan føre til hemolyse av transfunderte erythrocytter; derfor bør erythrocyttkonsentratet forvarmes til 37 °C ved transfusjon ved hjelp av blodvarmer (se punkt 3.7).
- Ved "varmetype" AIHA er det restriktiv holdning til å transfundere pasientene på grunn av risiko for hemolyse av de transfunderte erythrocyttene, siden det som regel ikke er mulig å finne forlikelige erythrocytter. Imidlertid viser erfaringen at nedbrytingsmekanismene ofte er mettet av pasientens egne ødelagte erythrocytter, og man får derfor ofte god effekt av transfusjon, om enn mer kortvarig enn normalt. Ved livstruende eller alvorlig, symptomgivende anemi skal pasienter med AIHA alltid transfunderes.

Referanser

Retningslinjer fra andre land

- <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook>
- <http://annals.org/article.aspx?articleid=1930861>
- <http://annals.org/article.aspx?articleid=1206681>
- <http://www.transfusion.com.au/>

Kapittel 1:

<http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/3-providing-safe-blood/3-3-blood-products>

https://www.pathology.med.umich.edu/bloodbank/manual/bbch_4/

Kapittel 2:

http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/articles/CGTTChapter13_Jan2014FINAL2.pdf

<http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice/10-3-transfusion-of-infants-and-children>

Kapittel 3:

http://www.giveblood.ie/Clinical_Services/Haemovigilance/Publications/Safe_transfusion_of_blood_and_blood_components.pdf

<http://ibta.ir/fa/wp-content/uploads/blood-transfusion-print.pdf>

Kapittel 4:

Melve GK, Hervig T, Ovrebø R, Nesthus I: [Blood transfusion and pretransfusion testing in patients with warm autoimmune haemolytic anaemia]. Tidsskr Nor Lægeforen. 2004;124: 2918-20.

Informasjon om Warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Helsedirektoratet.

Kapittel 5:

http://www.bcshguidelines.com/documents/ATR_final_version_to_pdf.pdf

<http://www.uptodate.com/contents/immunologic-blood-transfusion-reactions>

Kapittel 6

Holst LB, B"Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis", BMJ 2015;350:h1354

Fowler AJ, Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery, *BJS* 2015; 102: 1314–1324.

Müller MM, Transfusion of Packed Red Cells, *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112: 507–18

Villanueva C, Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding, *N Engl J Med* 2013;368:11-21.

Beattie WS, Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery, *Anesthesiology* 2009; 110:574 – 81.

Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382.

OAA / AAGBI. OOA / AAGBI Guidelines for Obstetric Anaesthetic Services 2013. : Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland Obstetric Anaesthetists Association, 2013. 35.

Warfarinbehandling i praksis 2. utg.-Tidskrift for den norske legeforening:

<http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf>

Danske nasjonale retningslinjer: ” Indikation for transfusion med blodkomponenter”,
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2014/nkr-indikation-for-transfusion-med-blodkomponenter>

Kozek-Langenecker SA, Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology, *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270–382

Kapittel 7:

Bahus MK, Førde R, Når pasienten nekter blodoverføring. *TNFLF* 2014; 134:850-1, med kommentarer.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450531>

<http://www.medscape.com/viewarticle/7512736>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782810/>

ESA guidelines:

Leal-Noval SR, Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document", *Blood Transfus* 2013; 11: 585-610

Kapittel 8

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502932/>