

TRANSFUSIONSGRÄNS OCH EFTERLEVNAD AV BEFINTLIGA RUTINER KRING BLODTRANSFUSION BLAND PATIENTER SOM GENOMGÅTT HÖFTFRAKTURKIRURGI PÅ VERKSAMHET GERIATRIK, MÖLNDALS SJUKHUS

VICTOR LINDER

ST-LÄKARE
GERIATRIK, MÖLNDALS SJUKHUS
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

HANDLEDARE – ANNA WIBERG

SPECIALISTLÄKARE, PHD
KLINISK IMMUNOLOGI OCH TRANSFUSIONSMEDICIN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Innehåll

Bakgrund	2
En ändlig resurs	2
Biverkningar och komplikationer	3
Akuta hemolytiska reaktioner	3
Transfusion related acute lung injury (TRALI)	3
Transfusion associated circulatory overload (TACO)	4
Transfusion related sepsis	4
Allergiska reaktioner (urtikaria, anafylaxi)	4
Akut hypotensiv transfusionsreaktion	4
Febril icke-hemolytisk transfusionsreaktion	5
Massive transfusion-associated reactions	5
Litteraturgenomgång.....	6
Litteratursökning	6
Vilket vetenskapligt underlag finns idag?.....	6
Innebär en restriktiv transfusionsstrategi ökad risk för patienter med höftfraktur?	6
Finns det några fördelar med en restriktiv transfusionsstrategi?.....	8
Hur arbetar vi idag?.....	10
Frågeställning	10
Metod	11
Resultat.....	12
Diskussion.....	16
Tankar om litteraturgenomgången	16
Tankar om den kliniska undersökningen.....	17
Andra metoder att minska behovet av blodtransfusion vid perioperativ anemi hos höftfrakturpatienter	18
Tranexamsyra	18
Intravenöst järn och erythropoetin.....	19
Slutsatser	21
Referenslista.....	23

Bakgrund

Höftfraktur är en skada som framför allt drabbar den äldre populationen. Predisponerande faktorer är bland annat skörhet (1), multisjuklighet (2) och polyfarmaci (3). Dessa faktorer samverkar ofta och ökar både fallbenägenhet samt risk för frakturskada i samband med fall. Med oerhört få undantag opereras samtliga patienter med höftfraktur, ibland på vitalindikation. På VO Geriatrik Mölndals sjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, vårdas årligen ca 1000 patienter med höftfraktur. På grund av skadans natur, fraktur genom ett stort och rikligt vaskulariserat rörben, samt att patienterna behöver genomgå ett stort kirurgiskt ingrepp är perioperativ blodförlust vanlig och ger ofta upphov till anemi (4). Anemi är också vanligt förekommande i utgångsläget (5) och kan ibland vara en bidragande orsak till att patienten ramlar. Blodtransfusioner är således en väldigt vanligt förekommande behandling för patientpopulationen, både pre-, intra- och postoperativt och en betydande andel av patienterna erhåller en eller flera blodtransfusioner under vårdförloppet (4). Vilken transfusionsgräns som bör gälla för patienter som genomgår kirurgi för höftfraktur är dock omdiskuterat. Eftersom det handlar om en patientgrupp med en stor andel sköra och multisjuka patienter har man historiskt använt relativt höga transfusionsgränser, ofta Hb 100 g/liter, delvis utifrån antagandet att sköra och multisjuka äldre tolererar anemi sämre än yngre och friskare individer. Anemi och hypovolemi i samband med kirurgi är också en riskfaktor för intraoperativ hypotoni med risk för till exempel hypoperfusionsrelaterade skador på njurar, vilket kan orsaka postoperativ akut njursvikt (6) och bidra till postoperativ hypotoni (7) samt behov av postoperativt vasopressorstöd (8). Nyare forskning har dock inte funnit evidens för sämre utfall vid lägre transfusionsgränser i andra sammanhang (9) och det senaste dryga decenniet har alltmer evidens framkommit för att detta även gäller patienter med höftfraktur, även om evidensläget ännu inte är helt klarlagt. För att kartlägga det aktuella evidensläget kring transfusionsgräns i samband med höftfrakturkirurgi samt vilken transfusionsgräns som i praktiken tillämpas på VO Geriatrik, Mölndals sjukhus, genomförs därför den här undersökningen under formen för ett vetenskapligt ST-projekt. Undersökningen görs i två delar, dels en litteraturgenomgång och en stickprovskontroll av patienter som vårdats på kliniken under 2021.

En ändlig resurs

De senaste dryga 10 åren har antalet blodtransfusioner i Sverige minskat successivt men vi ligger fortfarande på en relativt hög nivå i förhållande till jämförbara länder. 2017 erhöll 37 av 1000 svenska patienter blodtransfusion, vilket kan jämföras med 31 i Norge och 24 i Australien och Nederländerna (10). Västra Götalandsregionen är idag inte självförsörjande på blod. 2019 köpte man blod och blodkomponenter från andra regioner för ca tio miljoner kronor och regionen har också generellt svårt att bistå andra regioner med blodkomponenter när behov uppstår på annat håll. Antalet blodgivare i Göteborgsområdet har successivt minskat med omkring 25 % sedan 2015 och följaktligen även antalet godkända bloddonationer. För att se över situationen startades projektet "En hållbar blodförsörjning VGR" 2021 och man presenterade en rad åtgärdsförslag under hösten 2022 för att bland annat öka antalet blodgivare och effektivisera hanteringen av blodkomponenter. En minskad användning av blod och blodkomponenter skulle givetvis innebära såväl ekonomiska som blodresursmässiga vinster och på Sahlgrenska Universitetssjukhuset har man som en del av projektet uppmuntrat till större eftertanke vid ordination av blodtransfusion enligt principen "Kloka kliniska val" som kommer ur det amerikanska initiativet "Choosing wisely". Detta initiativ uppmuntrar till ökad reflektion kring flera identifierade problemområden där överbehandling kan riskera att skada patienten och bland dessa områden finns exempelvis (över)användning av KAD och protonpumpshämmare, alltför frikostig blodprovstagning samt skiktröntgen av hjärnan, utöver blodtransfusion. De senaste åren har allt tyngre evidens som förespråkar mer restriktiva blodtransfusionsstrategier framkommit och rekommendationerna från Sveriges blodcentralers samarbetsförening "Swedish Blood Alliance" (SweBA) är tydliga med att inte ge blod till en för övrigt stabil patient med Hb >70 g/liter om

särskilda skäl inte föreligger (11). Sahlgrenska Universitetssjukhuset uppdaterade under våren 2022 sin sjukhusövergripande rutin "Indikationer för erytrocyttransfusioner och perioperativ transfusionsstrategi" i linje med SweBA:s rekommendationer (12).

Biverkningar och komplikationer

Utöver att vara en begränsad resurs som kostar stora summor varje år är blodtransfusion inte en behandling utan risker. Definitionsmässigt är behandling med blodtransfusion att betrakta som en typ av transplantation och även om hanteringen av blodkomponenter är strikt reglerad och relativt sett mycket säker kvarstår alltid en liten risk för transfusionsöverförd blodsmitta samt immunologiska inkompatibilitetsreaktioner, utöver ett flertal andra typer av transfusionsreaktioner som ofta är svåra att förutse. Sannantaget uppskattas att transfusionsreaktioner inträffar i 1 % av alla transfusioner av blodkomponenter, men det finns risk för ett inte obetydligt mörkertal då många av dessa reaktioner presenterar sig med en relativt mild och ibland diffus symtombild som ofta missas eller feltolkas (13). Underrapporteringen av transfusionsorsakade reaktioner är därför sannolikt stor. Utöver risker för mottagaren finns också risker för blodgivare i samband med donationen, exempelvis i form av vasovagala reaktioner med svimning och fallrelaterade skador som följd. Det finns också en liten risk för nervskador eller skador på artärer med bildning av pseudoaneurysm till följd av nålstick (14). Under 2021 inträffade totalt 180 händelser som bedömdes som allvarliga i samband med blodgivning i Sverige (15).

Nedan följer en kort redogörelse för några av de vanligaste samt de allvarligaste komplikationerna till blodtransfusion:

Akuta hemolytiska reaktioner

- Inträffar när det finns en immunologisk inkompatibilitet mellan mottagare och donator. Symtombilden varierar från mycket mild och kliniskt knappt märkbar under flera veckor efter transfusion, ibland med endast lätt feber och bilirubinemi, till att vara mycket kraftig och snabbt insättande med disseminerad intravaskulär koagulation, chock, akut njursvikt och död. Reaktionen kan vara akut, inom ett dygn efter transfusion, eller fördröjd, oftast upp till två veckor men ibland mer. De fördröjda reaktionerna tenderar att vara mildare än de akuta. Prevalensen har skattats till 1 på 70 000 per transfunderad blodprodukt och har minskat allteftersom genom åren i takt med att kunskapen och möjligheter till kompatibilitetstestning har ökat. (16)

Transfusion related acute lung injury (TRALI)

- En av de farligaste komplikationerna till blodtransfusion. TRALI leder till lungskada genom ansamling och aktivering av neutrofiler i lungornas kapillärbädd. Den bakomliggande mekanismen är inte fullständigt klarlagd men sannolikt kan reaktionen triggas både av leukocytantikroppar och av andra bioaktiva ämnen i det transfunderade blodet. Incidensen har uppskattats till 0,04–0,1 % eller till en på 5000 transfunderade patienter men den sanna incidensen är okänd på grund av betydande underrapportering eftersom symtombilden många gånger inte knyts till föregående blodtransfusion. Rapporterade riskfaktorer är till exempel nyss genomgången kirurgi, stor blodtransfusion, aktiv infektion, annan orsak till systemiskt inflammationspåslag eller kritisk sjukdom med CRP-stegring. Den kliniska presentationen är plötslig debut av hypoxi upp till 6 timmar efter given blodtransfusion, även om de flesta utvecklar symptom betydligt snabbare. Utöver hypoxi ses bilaterala lunginfiltrat på lungröntgen, feber, hypotension, takypné, takykardi och cyanos och reaktionen kan vara svår att differentiera från andra orsaker till dessa symptom. (17)

Transfusion associated circulatory overload (TACO)

- En reaktion på blodtransfusion med allt från milda till livshotande symtom. Leder till cirkulatorisk volymöverbelastning och kan orsaka lungödem. Drabbar främst patienter med underliggande hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Högre risk bland sjukhusvårdade patienter, särskilt äldre och kritiskt sjuka. Enligt somliga uppskattningar drabbas upp till 1 % av alla patienter som erhåller blodtransfusion men underrapporteringen bedöms vara betydande. Enligt definitioner från Biovigilance Network i USA definieras TACO som 3 av följande symtom som inträffat inom 12 timmar efter transfusion utan annan förklaring till symtomen:
 - Påverkad andning
 - Förekomst av lungödem vid undersökning eller röntgen
 - Förhöjt NTpro-BNP
 - Andra oförklarliga kardiovaskulära förändringar (med förhöjt centralt ventryck)TACO kan även misstänkas och ska rapporteras även om ovanstående kriterier ej uppfylls och benämns då som trolig eller möjlig TACO. (17)

Transfusion related sepsis

- Numera en ovanlig komplikation till blodkomponenttransfusioner (ca 1 på 50 000 trombocyttransfusioner, ovanligare vid erytrocyttransfusioner) men betydligt vanligare än transfusionsöverförda virusinfektioner som till exempel Hepatit C eller HIV (1 på ca 1 miljon). Vanligast vid trombocyttransfusioner eftersom trombocyter förvaras i rumstemperatur. Agens är ofta hudflora från donator eller personal som utfört blodtapningen. (17-19)

Allergiska reaktioner (urtikaria, anafylaxi)

- Typ 1-medierade överkänslighetsreaktioner där de flesta är milda. En av de vanligaste komplikationerna till transfusion av blodkomponenter, men är vanligare vid transfusion av trombocyter eller plasma (1–3 %) än vid erytrocyter (0,1–0,3%).
Om patienten drabbas av milda symtom som klåda, utslag och urtikaria under pågående transfusion pausas transfusionen och antihistamin ges. Om symtomen då minskar och det inte finns några tecken till dyspné, hypotension eller hållpunkter för anafylaxi kan transfusionen återupptas. Vid kraftigare reaktioner och anafylaxi avbryts transfusionen och patienten behandlas efter aktuell symtombild. (17, 20)

Akut hypotensiv transfusionsreaktion

- Orsakar blodtrycksfall och hypotoni utan andra symtom och debuterar plötsligt kort efter att transfusion startats men upphör också kort efter att transfusionen pausats eller avbrutits. Orsakas av en störd omsättning av bradykinin i samband med transfusionen. Bradykinin bryts normalt ned av Angiotensin Converting Enzyme (ACE) och sannolikt finns ett samband mellan akut hypotensiv transfusionsreaktion och behandling med ACE-hämmare. Den rapporterade incidensen varierar stort men har beskrivits ligga mellan 0,05–2,6% av alla transfusionsreaktioner men som med de flesta andra transfusionsreaktioner finns även här sannolikt en betydande underrapportering. (17, 21, 22)

Febril icke-hemolytisk transfusionsreaktion

- En av de vanligaste transfusionsreaktionerna med uppskattad incidens på 1–3% per transfunderad enhet. Om feber uppkommer under transfusionen ska transfusionen omedelbart pausas och annan förklaring till feber, som till exempel transfusionsrelaterad sepsis eller annan infektion, uteslutas. (17)

Massive transfusion-associated reactions

- Saknar standardiserad definition men kan uppstå vid blodförlust >150 mL/min, transfusion av mer än 50% av blodvolymen inom 3 timmar eller transfusion av >10 enheter erythrocyter inom 24 timmar. Reaktionerna är multifaktoriella och kan till exempel bero på hypotermi på grund av infusion av kalla vätskor, ansamling av citrat (vilket används som antikoagulant i blodkomponenter) med efterföljande citratförgiftning vilket i sin tur kan ge bland annat förlängd QT-tid och försämrad vänsterkammerfunktion, hyperkalemi med transfusionsassocierat hyperkalemiskt hjärtstopp etcetera. (17)

Vidare har det beskrivits att blodtransfusioner kan ha immunsupprimerande effekter vilket möjligen kan öka risken för infektioner (23).

Som jämförelse beräknas milda reaktioner till följd av järninfusion, som till exempel klåda, urtikaria, flushing, och tryck över bröst och/eller ryggen inträffa i 0,4–1 % av behandlingstillfällena och allvarliga hypersensitivitetsreaktioner inklusive anafylaxi har skattats till mindre än 1 på 250 000 (24). I en metaanalys gjord 2022 på drygt 12 000 patienter som erhållit drygt 35 000 järninfusioner var det endast vid två tillfällen man behövde använda adrenalininjektioner mot vad som bedömts som anafylaktiska reaktioner. Ingen av dessa patienter behövde därefter fortsatt sjukhusvård. (24)

Litteraturgenomgång

Litteratursökning

För att kartlägga rådande evidens gällande transfusionsgränser vid höftfrakturkirurgi gjordes en litteratursökning på PubMed. Aktuella sökords (höftfraktur och blodtransfusion) engelska översättningar identifierades via Svenska MeSH. Flera artiklar har de senaste åren publicerats på tranexamsyras roll vid höftfrakturkirurgi men eftersom detta inte var relevant för den här litteraturgenomgångens primära mål exkluderades detta sökord. Sökningen avgränsades till artiklar publicerade mellan 2002 och 2022. Artiklar utan tillgänglig "Full Text" och "Abstract" exkluderades. 51 artiklar identifierades. Bland dessa fanns fem relevanta systematiska översikter och metaanalysartiklar som användes som utgångspunkt. Titlar och abstracts för övriga identifierade artiklar granskades och nio kliniska prövningar eller randomiserade kontrollerade prövningar (Randomized Clinical Trials, RCT) som handlade specifikt om blodtransfusionsgränser vid höftfrakturkirurgi kunde identifieras. Utöver dessa artiklar identifierades också ett större antal artiklar med angränsande eller relaterade teman, exempelvis samband mellan anemi och utfall samt profylaktisk eller terapeutisk behandling med järn, erythropoetin eller tranexamsyra vid ortopedisk kirurgi bland äldre via fritextsökning eller via källhänvisningar från andra studier. Totalt ligger drygt 40 artiklar till grund för litteraturgenomgången.

Vilket vetenskapligt underlag finns idag?

Som redan nämnts finns en stark evidens för en traditionellt sett restriktiv transfusionsstrategi när man tittat på stora populationer med blandat patientunderlag. I en metaanalys publicerad av Cochrane Library 2021 där man granskat 48 prospektiva randomiserade studier med totalt drygt 21 000 patienter kunde man inte påvisa några skillnader i utfall i vare sig 30-dagarsmortalitet eller hjärt-kärlhändelser (inklusive hjärtinfarkt, stroke och tromboembolism) vid användandet av restriktiva transfusionsstrategier (transfusionsgräns mellan 70 och 80 g/liter) jämfört med liberala transfusionsstrategier (oftast 100 g/liter) (9).

Vilken transfusionsgräns som bör eftersträvas för patienter som opereras för höftfraktur är dock fortfarande omdiskuterat och forskningen på området har inte med säkerhet kunnat nå konsensus kring ett värde. Anledningarna till detta är sannolikt flera, där en bidragande orsak kan vara att det inte rör sig om en alldeles homogen patientgrupp. Patientpopulationen spänner över ett stort åldersintervall med en varierande förekomst av skörhet, komorbiditeter och polyfarmaci. Även om incidensen för höftfraktur är som högst vid drygt 80 års ålder så stiger incidensen snabbt redan från 65 års ålder (25) och den ökade andelen "äldre äldre" i samhället medför en ökande andel patienter >90 år. (26)

Innebär en restriktiv transfusionsstrategi ökad risk för patienter med höftfraktur?

Den stora farhågan med att behandla patienter med höftfraktur enligt en restriktiv transfusionsstrategi är att riskerna för komplikationer som hjärt-kärlhändelser, fördröjd mobilisering eller postoperativ mortalitet ska öka. Detta eftersom det handlar om en patientgrupp bestående av en stor andel sköra patienter med små marginaler och en hög förekomst av komorbiditeter, vilket kan påverka förloppet. Sett ur ett historiskt perspektiv är de transfusionsgränser som numera ofta rekommenderas (11) i många fall betydligt lägre än vad som tidigare varit klinisk praxis på många kliniker under lång tid och för att ändra på ett väl inarbetat sätt att tänka kring blodtransfusion till denna patientgrupp krävs rimligen god evidens för att det inte innebär oacceptabla risker för patienten.

I en metaanalys publicerad av Cochrane Library av Brunskill et al. 2015 (4) analyserades sex separata studier avseende utfall vid transfusionsstrategier specifikt vid höftfrakturkirurgi med totalt 2722 patienter. Likt ovan nämnda metaanalys från Cochrane Library 2021 sågs inte heller vid denna metaanalys någon säker skillnad i utfall mellan restriktiva (oftast 80 g/liter) och liberala (oftast 100

g/liter) transfusionsstrategier. Man kunde inte påvisa någon skillnad i mortalitet vid 30 eller 60 dagar. Det fanns heller ingen skillnad i funktionell återhämtning efter 60 dagar mätt som förmåga att gå 3 meter utan mänskligt stöd. För övriga utfallsmått kunde man inte heller finna evidens för någon säker skillnad men med lägre bevisstyrka än för ovanstående. Dessa utfall var tromboembolism, stroke, sårinfektion och pneumoni, där det för samtliga dock fanns en tendens för bättre utfall vid restriktiv strategi, samt nydiagnostiserad hjärtsvikt där man i stället såg en tendens för bättre utfall vid liberal strategi. Man kunde också se en tendens, dock med mycket svagt vetenskapligt stöd, för en lägre risk för hjärtinfarkt vid liberal strategi, vid antagande om en illustrativ baseline-risk för hjärtinfarkt på 24 av 1000 patienter i den restriktiva gruppen skulle man se en till 15 färre hjärtinfarkter i gruppen som behandlats enligt liberal transfusionsstrategi.

I en annan metaanalys av Potter et al. publicerad i "Anaesthesia", även den från 2015 (27), där man undersökte sambandet mellan pre-existerande anemi och mortalitet vid höftfrakturkirurgi fann man evidens för ett sådant samband (relativ risk 1,64). Däremot fanns inget samband mellan postoperativ blodtransfusion och mortalitet. Man såg en ökad risk för hjärtinfarkt vid restriktiv transfusionsstrategi (95% CI 1.01–2.77, $p = .05$) (39/1110 patienter i restriktiv grupp jämfört med 23/1107 patienter i liberal grupp) men för övrigt ingen skillnad i utfall i någon parameter. I artikelns diskussionsavsnitt resonerar man att om blodtransfusion var ofarligt ("not harmful"), och om det finns ett samband mellan preoperativ anemi och ökad mortalitet, vilket även tidigare studier visat, så borde man också se minskad mortalitet vid behandling med blodtransfusion. Detta samband har man dock inte kunnat påvisa och anledningen till det är oklar. Eftersom sambandet mellan preexisterande anemi och ökad mortalitet bedöms som starkt vid höftfrakturkirurgi rekommenderar man framtida observationsstudier att redovisa resultat justerat för hemoglobinvärde vid inskrivning och att framtida RCTs stratifierar grupp fördelning efter hemoglobinvärde vid inskrivning samt att man riktar studier specifikt mot patienter som uppvisar preexisterande anemi.

I en övergripande systematisk översikt och metaanalys (28) från 2016 av Hovaguimian et al. publicerad i "Anesthesiology" undersöktes utfall vid restriktiv kontra liberal transfusionsstrategi generellt i flera olika sammanhang, bland annat i samband med hjärtkirurgi på patienter med hjärt-kärlsjukdom och äldre som genomgått ortopedisk kirurgi (oavsett operationsindikation). I subanalysen för äldre som genomgått ortopedisk kirurgi oavsett typ av operation bedömde man att restriktiva transfusionsstrategier var förknippade med flera olika typer av händelser som exempelvis akut njursvikt och hjärtinfarkt med upp till 40% ökad risk. Tröskeln för vad som bedömdes som ett "event" var dock låg och man värderade inte svårighetsgraden av dessa händelser. Exempelvis har man i en av de ingående studierna studerat ST-sträckor på telemetri postoperativt där sju personer av 130 som behandlats enligt restriktiv strategi hade intermittenta förändringar som skulle kunna stämma med myocardiemi, att jämföra med en person av 130 i den liberala gruppen. Flera av studierna som man inkluderade var också relativt gamla redan när artikeln skrevs och man har i analysen också bland annat inkluderat en studie där man använt högre transfusionsgränser än brukligt, där den restriktiva transfusionsstrategin i princip motsvarar en liberal strategi i de flesta andra studier (Hb 97g/liter respektive Hb 113/liter).

I den senaste systematiska översikts- och metanalytiska artikeln som undersökt blodtransfusion specifikt i samband med höftfrakturkirurgi, publicerad 2019 av Zhu et al. (29), som involverade 3575 patienter från sju RCT:s och två retrospektiva kohortstudier sågs liknande resultat som i ovan nämnda metaanalyser publicerade i Cochrane och Anesthesia, d.v.s. ingen skillnad i utfall för de flesta utfallsmått. Dock fann man även i denna metaanalys ett signifikant samband mellan en restriktiv transfusionsstrategi och risk för akut koronart syndrom samt, möjligen något oväntat, ett signifikant samband mellan liberal transfusionsstrategi och cerebrovaskulära händelser som till exempel stroke.

2019 publicerade JAMA (The Journal of the American Medical Association) nya rekommendationer för "Patient Blood Management" (PBM) (30) framtagna utifrån den senaste forskningen och granskade av en expertpanel. För patienter som genomgår kirurgi för höftfraktur rekommenderas här att använda en restriktiv transfusionsstrategi med transfusionsgräns 80 g/liter, eftersom man inte kunnat påvisa några säkra hållpunkter för sämre utfall i utfallsmått som till exempel mortalitet eller funktionsåterhämtning. Dock påtalar man att det fortfarande finns en osäkerhet i det vetenskapliga underlaget när det gäller risken för akuta koronara syndrom och man efterlyser utvidgad kartläggning av området.

I riktlinjerna från brittiska Association of Anaesthetists 2020 (31) väljer man att lägga större vikt vid Hovaguimians metaanalys från 2016 (28) och med hänvisning till den, och vad de bedömer som oklarheter i evidensläget, rekommenderas högre transfusionsgränser, Hb 90 g/liter för hjärtfriska och 100 g/liter för patienter med känd hjärt-kärlsjukdom.

I AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) riktlinjer för "Management of Hip Fractures in Older Adults" från 2022 (32) har man likt JAMA utifrån evidensläget valt att rekommendera att avstå från blodtransfusion hos asymtomatiska patienter med Hb >80 g/liter om inte särskilda skäl föreligger.

De flesta enskilda kliniska- och randomiserade kontrollerade prövningar som publicerats på området de senaste 20 åren ligger förstås i linje med ovanstående resultat, det vill säga små eller obefintliga skillnader i utfall mellan liberal och restriktiv transfusionsstrategi i samband med höftfrakturkirurgi (eftersom de till stora delar ligger till grund för de systematiska översikterna, metaanalyserna och riktlinjerna), men enskilda studier har i undantagsfall påvisat samband mellan liberal transfusionsstrategi och bättre utfall för enstaka undersökta parametrar. Dessa studier har dock i flera fall haft tveksam studiedesign och/eller utförts på små patientpopulationer. Ett exempel på detta är en frekvent citerad artikel av Foss et al 2008 (33) där man publicerade att man funnit hållpunkter för ett sämre utfall för patienter med postoperativ anemi avseende mobiliseringsgrad de första dagarna efter operation och drog slutsatsen att en liberal transfusionsstrategi var att föredra ur det hänseendet. Denna studie var dock ej randomiserad, hade ingen kontrollgrupp och byggde på en design med stor risk för bias. Samma forskargrupp publicerade ett år senare en RCT med 120 patienter och en liknande frågeställning men ett annat studieupplägg och man kunde då inte längre se några skillnader i mobiliseringsförmåga. (34) I en annan ofta citerad RCT med 284 patienter från 2015 av Gregersen et al. (35) där man tittat på utfall vid restriktiv respektive liberal transfusionsstrategi hos äldre som antingen bor i seniorlägenhet/serviceboende (sheltered housing) eller äldreboende (nursing home) fann man signifikans för ett bättre utfall för 30-dagarsmortalitet i "per-protocol"-analysen vid liberal transfusionsstrategi. Dock fanns inte denna skillnad när man analyserade grupperna separat (nursing home residents och sheltered housing residents) och det fanns heller ingen skillnad i "intention to treat"-analysen. Man såg inte heller någon skillnad i mortalitet vid 90 dagar totalt men i subanalysen för patienter boende på äldreboende fanns signifikans för ökad risk för mortalitet vid en restriktiv transfusionsstrategi. Tvärtom avled färre i seniorlägenhet/serviceboende-gruppen med en restriktiv strategi men skillnaden här var inte signifikant. Vad som dock utmärker denna studie mest är att man använt helt andra definitioner för restriktiv och liberal strategi än vad som är brukligt där man dragit gränsen vid 97 g/liter för restriktiv strategi och 113 g/liter för liberal strategi, vilket ju förstås påverkar generaliserbarheten. Att redovisa blandade resultat enligt både "per-protocol" och "intention to treat", och att välja ut och lägga tyngd på de analyser som fallit ut med statistisk signifikans, är också ett tveksamt tillvägagångssätt.

Finns det några fördelar med en restriktiv transfusionsstrategi?

Att behandla enligt en restriktiv transfusionsstrategi ger en dokumenterad och signifikant minskning av antalet blodtransfusioner, både vad gäller antalet patienter som erhåller en blodtransfusion och hur

många enheter som transfunderas totalt. I en metaanalys publicerad av Cochrane 2016 där man jämförde transfusionsgränser för ett blandat patientunderlag sågs att en restriktiv transfusionsstrategi i snitt minskade antalet enheter blod per transfunderad patient med 1,3 (9). När man i en annan metaanalys tittade på blodtransfusioner bland patienter som genomgick ortopedisk kirurgi fann man att sannolikheten att få en blodtransfusion minskade med nära hälften och att patienterna i snitt fick nära en enhet blod mindre vid användande av en restriktiv transfusionsstrategi jämfört med en liberal strategi. (36) I JAMAs Patient Blood Management-sammanställning från 2019 fann man att 42,6% färre patienter med höftfraktur erhöll perioperativ blodtransfusion vid användning av en restriktiv transfusionsgräns. (30) Att transfundera färre patienter med färre enheter blod minskar förstås risken för att komplikationer associerade med blodtransfusion ska uppstå. Flera av biverkningarna och komplikationerna till blodtransfusion är i sig relativt milda och liknar många gånger vanliga komplikationer till kirurgi eller anestesi. Dyspné, hypoventilation med hypoxi, hemodynamisk instabilitet eller postoperativ feber är exempel på mycket vanliga postoperativa symtom som samtliga också är tänkbara biverkningar till blodtransfusion och det finns därför en betydande förväxlingsrisk. Utöver detta finns också de ekonomiska och blodresursmässiga aspekterna, där minskad användning av blodtransfusioner ger en positiv effekt på bägge.

Retrospektiva studier har visat att blodtransfusion är en oberoende riskfaktor för både morbiditet och mortalitet vid höftfrakturkirurgi (37, 38), även om det förstås är svårt att uttala sig om kausalitet vid den typen av studier.

Blodtransfusion anses vara immunsupprimerande/immunmodulerande (23) och förknippat med en ökad infektionsrisk vid ortopedisk kirurgi och detta anges som ett skäl att minska antalet blodtransfusioner. Bland annat har man visat att blodtransfusion är en riskfaktor för postoperativ infektion när man studerat utfallet för drygt 34 000 ryggkirurgipatienter från 8 kohorter (OR 2,99, 95% CI 1.95 to 4.59), dock med stor spridning mellan de olika ingående studierna. (39) En annan metaanalys där man studerat sambandet mellan restriktiva transfusionsstrategier hos ortopedpatienter och infektionsrisk genom analys av 8 RCT:s med totalt 3588 patienter fann en lägre, men ej signifikant, infektionsrisk för patienter som handlagts enligt en restriktiv transfusionsstrategi jämfört med mer liberala strategier. (40) I ingen av de i den här litteraturgenomgången granskade artiklarna har man funnit en signifikant lägre risk för infektion vid användning av en restriktiv transfusionsstrategi, även om flera har visat en sådan tendens. I den reviewartikel av Potter et al. från 2015 som studerat anemi och blodtransfusioner hos höftfrakturpatienter från 2015 beräknar författarna vad som skulle krävas för en chans att hitta signifikanta skillnader mellan grupperna. Även vid generösa antaganden om nyttoeffekter för patienterna avseende minskad infektionsrisk skulle det krävas mycket stora underlag på många tusen patienter i respektive grupp för att statistiskt kunna påvisa några signifikanta skillnader mellan grupperna eftersom infektion relativt sett endast drabbar en liten del av patienterna oavsett frekvens av blodtransfusion. (27) I de studier som har gjorts är den faktiska incidensen av infektioner lägre än vad man utgått från i det ovan nämnda räkneexemplet vilket innebär att populationsunderlaget sannolikt skulle behöva vara ännu större i ett "real world scenario". En metaanalys av risken för infektion vid liberal transfusionsstrategi bland ortopediska patienter 2021 (41) kunde inte påvisa någon statistiskt signifikant ökad risk vid användning av liberal transfusionsstrategi, även om det fanns en ökad tendens för infektion. Dock var det totala patientunderlaget i de tio inkluderade artiklarna endast 3938 och utifrån resonemanget ovan var detta sannolikt alldeles för få patienter för att kunna påvisa statistisk signifikans.

Blodtransfusion har i en metaanalys också visats vara en riskfaktor för postoperativt delirium (POD) i samband med höftfraktur. (42) Man studerade här frekvens av postoperativt delirium hos höftfrakturpatienter i 44 olika studier innefattande 104 572 patienter i relation till ett flertal olika

faktorer som till exempel ålder, ASA-score, BMI och demens. I analysen för sambandet mellan blodtransfusion och POD var RR 1.41 (95% CI: 1.22-1.63) och med tanke på populationens storlek är detta samband sannolikt starkt. Huruvida det är ett orsakssamband eller ej är svårare att uttala sig om utifrån studiens upplägg.

Hur arbetar vi idag?

Den rådande kliniskspecifika rutinen för handläggning av patienter med höftfraktur "Höftfraktur; perioperativ smärtlindring, vätske- och syrgasbehandling" på Verksamhet Geriatrik, Mölndals sjukhus, rekommenderar transfusionsgräns 90 g/L oavsett pre-, intra- eller postoperativt läge. Det saknas rekommendation om att väga in patientens aktuella status, läkemedelsbehandlingar, komorbiditeter eller typ av frakturskada/operationsmetod vid ställningstagande till blodtransfusion. Som tidigare nämnts rekommenderas numera transfusionsgräns 70 g/L för stabila patienter i Sahlgrenska Universitetssjukhusets sjukhusövergripande rutin "Indikationer för erytrocyttransfusioner och perioperativ transfusionsstrategi" om särskilda skäl inte föreligger. Enligt ovanstående litteraturgenomgång saknas dock stöd för en så låg transfusionsgräns i befintlig forskning på den specifika patientgruppen. Däremot har man inte kunnat påvisa ett säkert bättre utfall för höftfrakturpatienter vid högre transfusionsgräns än 80 g/l med undantag för möjligt ökad risk för kardiovaskulär händelse. Som beskrivits ovan finns däremot flera fördelar med en mer restriktiv hållning till behandling med blodtransfusioner.

Enligt rådande kliniskspecifik rutin rekommenderas alltså transfusionsgräns 90 g/liter för patienter som vårdas för höftfraktur men det är inte känt vid vilka Hb-nivåer som blodtransfusioner ordinerar i praktiken eller vilka överväganden som görs i samband med dessa ordinationer. Det är inte heller känt i hur stor utsträckning som den aktuella kliniskspecifika rekommendationen följs.

Frågeställning

- Hur stor del av de postoperativa blodtransfusionerna som ges på kliniken ges enligt kliniskspecifika (transfusionsgräns 90 g/L) respektive SU-övergripande riktlinjer (transfusionsgräns 70 om det inte finns specifika undantagsskäl)?
- Hur stor andel av patienterna som transfunderas har känd ischemisk hjärtsjukdom och/eller uppvisar tecken på cirkulatorisk svikt i samband med transfusionstillfället?
- Hur stor andel av patienterna som erhöll en eller flera blodtransfusioner vid Hb 80–89 postoperativt uppvisade tecken till cirkulatorisk svikt och/eller hade dokumenterad ischemisk hjärtsjukdom?
- Finns tydliga ordinationer i läkemedelsmodulen?
- I vilken utsträckning motiveras och dokumenteras blodtransfusioner i journaltext?

Metod

För att kartlägga arbetet med blodtransfusioner på kliniken genomfördes en stickprovskontroll av samtliga patienter som vårdats för höftfraktur på VO Geriatrik, Mölndals sjukhus, under 90 slumpvis utvalda datum 2021. 981 patienter vårdades för höftfraktur på kliniken under 2021 och utifrån det beräknades knappt 250 patienter identifieras genom detta urval. Under begreppet höftfraktur inkluderades diagnoskoder för såväl cervikal femurfraktur (S720), pertrokantär femurfraktur (S721) och subtrokantär femurfraktur (S722). Patienterna identifierades via diagnosregistrering i Sahlgrenska Universitetssjukhusets (SU) administrativa bokningssystem "Elvis". För samtliga identifierade patienter registrerades om de erhållit blodtransfusion någon gång under förloppet genom kontroll i "InterInfo", vilket är SU:s system för återrapportering av transfunderade blodkomponenter. För de patienter som erhållit blodtransfusion kontrollerades när i förloppet detta skett. För patienter som endast erhållit blodtransfusion pre- eller intraoperativt dokumenterades hur många komponenter som transfunderats och vid hur många tillfällen det skett. Eftersom pre- och intraoperativ transfusion ofta sker på andra grunder än postoperativ transfusion, exempelvis preoperativ anemi med förväntad perioperativ blodförlust eller intraoperativ blödning mätt i milliliter, gjordes ingen analys av Hb-värden för dessa transfusionstillfällen. För de patienter som erhållit blodtransfusion postoperativt kontrollerades vid vilket Hb-värde man valt att transfundera genom kontroll i laboratorieanalyssystemet "LabBest". För dessa patienter kontrollerades också om man motiverat beslutet att transfundera i journaltext, om patienten uppvisat tecken till cirkulatorisk svikt (CS), definierat som takykardi och eller hypotoni och eller hypoxi och eller ortostatism/vasovagala reaktioner, i registrerade mätvärden eller om det fanns uppgifter om befintlig ischemisk hjärtsjukdom (IH) definierat som tidigare hjärtinfarkt, angina pectoris eller "kronisk ischemisk hjärtsjukdom" genom journalgenomgång i SU:s journalsystem "Melior". Statistisk analys och signifikansberäkningar gjordes med Chi2-test och Fischer's Exact Test.

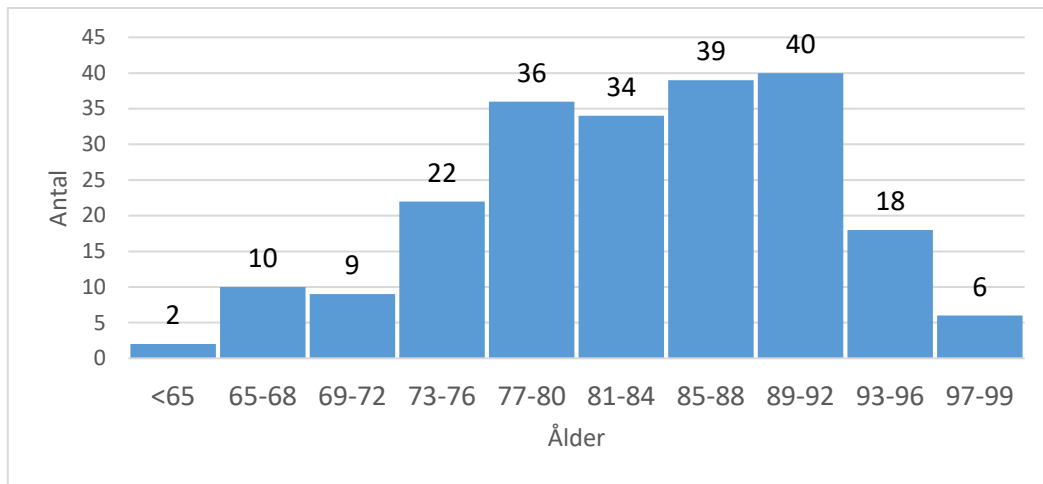
Resultat

216 patienter som vårdats på kliniken för höftfraktur med inskrivningsdatum någon av de slumpvis utvalda 90 dyggen under 2021 identifierades. Patientpopulationens karaktäristika avseende antal, ålder, kön och frekvens av blodtransfusioner presenteras i Tabell 1.

	Totalt	Män	Kvinnor
Antal patienter (%)			
Totalt antal patienter	216 (100)	62 (28,7)	154 (71,3)
Vårdavdelning 234	116 (53,7)	35	81
Vårdavdelning 235	101 (46,3)	27	74
Antal transfunderade patienter (%)			
Totalt antal transfunderade patienter	112 (100)	22 (19,6)	90 (80,4)
Vårdavdelning 234	55 (49,1)	8	47
Vårdavdelning 235	56 (50,9)	14	42
Ålder			
Medel (SD)	83,5 (8,1)	82,2 (8,2)	83,9 (8,0)
Frakturtyp antal			
Cervikal femurfraktur	107	31	76
Pertrokantär femurfraktur	92	26	66
Subtrokantär femurfraktur	17	5	12
Antal transfusioner/frakturtyp (%)			
Cervikal femurfraktur	45 (42,0)	15 (14,0)	30 (28,0)
Pertrokantär femurfraktur	55 (59,8)	7 (7,6)	48 (52,2)
Subtrokantär femurfraktur	12 (70,6)	0 (0,0)	12 (70,6)
Antal patienter som transfunderades postoperativt (%)	63 (100)	13 (20,6)	50 (79,4)
Antal patienter med dokumenterad IH vid postoperativ transfusion (% av totalt antal postoperativt transfunderade)	15 (23,8)	5 (7,9)	10 (15,8)
Antal patienter med dokumenterad CS vid postoperativ transfusion (% av totalt antal postoperativt transfunderade)	23 (36,5)	3 (4,8)	20 (31,7)

Tabell 1: Antal patienter fördelat på kön, ålder, frakturtyp och transfusionsfrekvens.

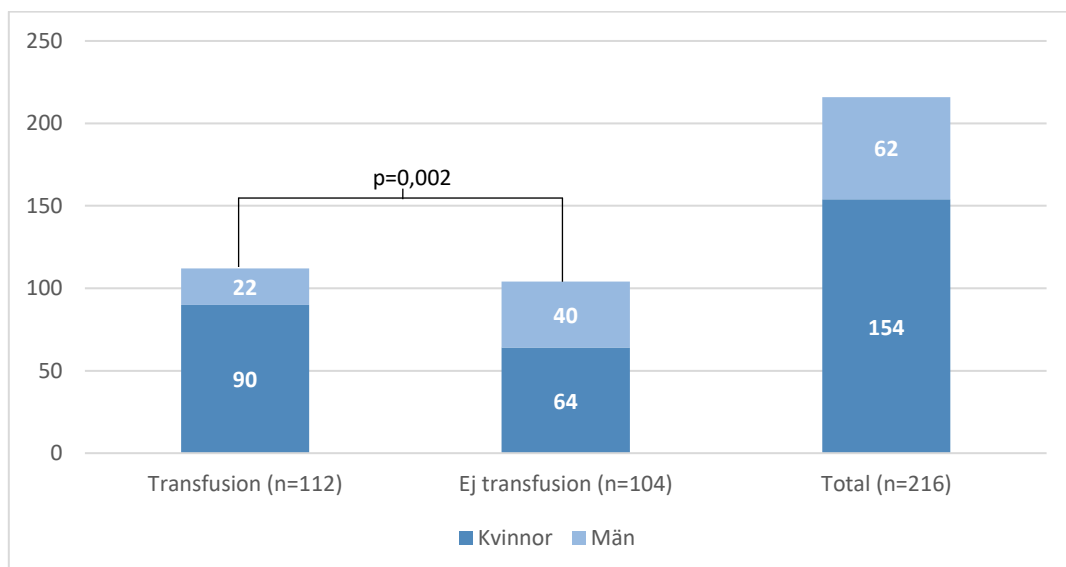
Åldersfördelningen visas i Figur 1.



Figur 1: Åldersfördelning av patientunderlaget

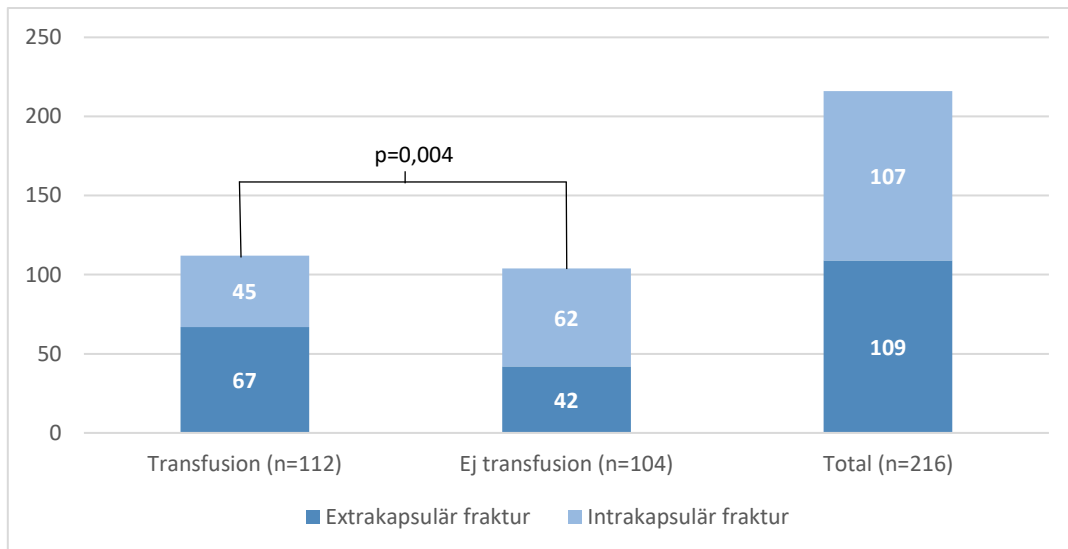
Av 216 patienter erhöll 112 (51,9%) blodtransfusion någon gång under vårdtiden, 49 (22,7%) endast pre/intraoperativt, 38 (17,6%) endast postoperativt och 25 (11,6%) både pre-/intra- och postoperativt. Totalt gavs 220 enheter erythrocyter vid 140 tillfällen vilket ger att i genomsnitt 1,6 enheter gavs per tillfälle. 28 (13,0 %) patienter fick fler än 2 E erythrocyter under vårdförloppet och fem (2,3%) patienter fick fler än 2 E erythrocyter vid samma transfusionstillfälle. Som mest gavs 4 enheter vid samma tillfälle (kontinuerligt under 12 timmar). Endast en patient erhöll blodtransfusion vid mer än ett tillfälle postoperativt.

Drygt 70% av den totala patientpopulationen och 80% av de transfunderade patienterna var kvinnor. Skillnaden mellan könen i sannolikhet att transfunderas var statistiskt signifikant med en ökad relativ risk för kvinnor att erhålla transfusion på 1,65 (RR 1,65 (95% CI 1,15 - 2,36, X2 p=0,002)).



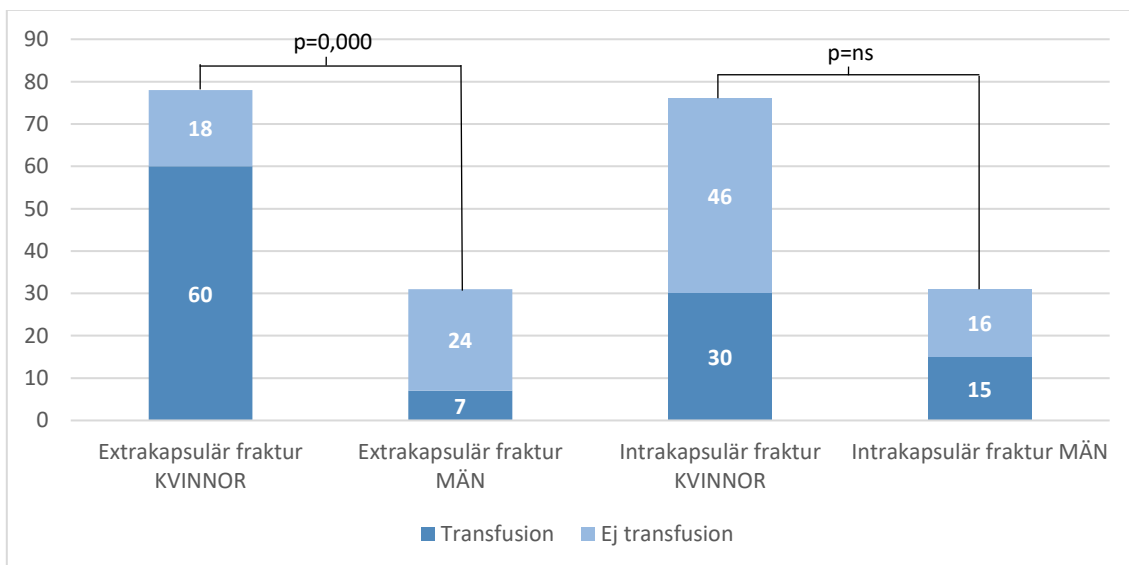
Figur 2: Jämförelse av transfusionsfrekvens mellan könen. Relativ risk för blodtransfusion bland kvinnor var 1,65 (p=0,002).

42,1% (45/107) av patienterna med cervikal femurfraktur erhöll transfusion, att jämföra med 65,2% (60/92) av patienterna med pertrokantär fraktur och 58,8% (10/17) av patienterna med subtrokantär fraktur. Sammantagen relativ risk för transfusion vid extrakapsulär (per- och subtrokantär) fraktur jämfört med intrakapsulär (cervikal) fraktur var 1,46 (95% CI 1,12–1,91, X2 p=0,004).



Figur 3: Jämförelse av transfusionsgräns mellan frakturtyper. Sammanlagd relativ risk för transfusion vid extrakapsulär fraktur var 1,46 ($p=0,004$).

Sorterat på frakturtyp och kön sågs att två tredjedelar (60/90) av kvinnorna som erhållit transfusion vårdades för en extrakapsulär fraktur och den relativa risken att transfunderas som kvinna med extrakapsulär fraktur var nästan dubbelt så hög jämfört med kvinnor med intrakapsulära frakturer (RR 1,95 (95% CI 1,44–2,64, $X^2 p=0,000$)). För männen gällde det omvända förhållandet, endast en tredjedel (7/22) av männen som erhöll blodtransfusion hade en extrakapsulär fraktur och ingen av de 5 män med subtrokantär fraktur erhöll blodtransfusion överhuvudtaget, att jämföra med samtliga av de 12 kvinnorna. Den relativa risken att som man transfunderas för en extrakapsulär fraktur jämfört med en intrakapsulär fraktur var hälften så stor (RR 0,47 (95% CI 0,22–0,98, $X^2 p=0,034$)). Den relativa risken för att erhålla blodtransfusion bland kvinnliga patienter med extrakapsulär fraktur var mer än tre gånger högre än hos männen med extrakapsulär fraktur (RR 3,41 (95% CI 1,76–6,61, $X^2 p=0,000$)). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i transfusionsfrekvens mellan kvinnor och män vid intrakapsulära frakturer (RR 0,82 (95% CI 0,52–1,29, $X^2 p=0,397$)).

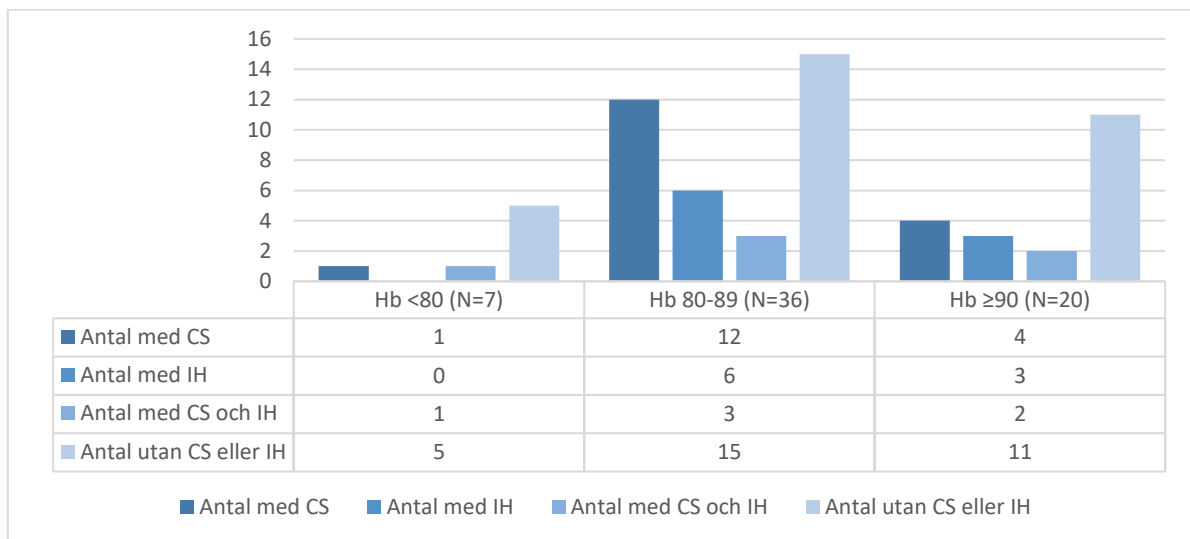


Figur 4: Transfusionsfrekvens vid extra- respektive intrakapsulär fraktur uppdelat på kvinnor och män. Relativ risk för transfusion för kvinnor jämfört med män med extrakapsulär fraktur var 3,41 ($p=0,000$). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan könen i transfusionsfrekvens vid intrakapsulär fraktur.

Vid analys av när i förloppet de patienter med extrakapsulära frakturer transfunderades sågs en tendens till att kvinnor i större utsträckning än män transfunderades preoperativt men denna skillnad var inte signifikant (RR 1,60 (95% CI 0,64–3,99, X2 p=0,222)), möjligen på grund av att antalet män i analysen var så få.

Totalt 63 patienter erhöll transfusion postoperativt på vårdavdelning. Det genomsnittliga Hb-värdet vid postoperativ transfusion var 86,7 g/liter (SD +/-6,18) och medianvärdet var Hb 86. Sju patienter (11%) erhöll transfusion vid Hb <80 g/liter och endast en patient transfunderades vid ett Hb-värde <70 g/liter. 43 (68%) patienter transfunderades postoperativt vid Hb <90.

20 patienter (32%) erhöll transfusion trots Hb ≥90 och hos hälften av dessa (tio patienter, 16%) saknades kliniska hållpunkter för CS, sedan tidigare känd IH eller motivering av transfusionen i journaltext. I fem av fallen motiverades blodtransfusion i journaltext vid transfusion vid Hb ≥90, till exempel med "förväntad ytterligare Hb-sänkning". Sex av dessa 20 patienter (30%) uppvisade möjliga tecken till CS, att jämföra med 15 av 36 patienter (41,7 %) med Hb 80–89 och två av sju patienter (29%) med Hb <80. Motsvarande jämförelse för förekomst av IH var fem av 20 patienter (25%) i gruppen som transfunderats vid Hb ≥90, nio av 36 patienter (25 %) med Hb 80–89 och en av sju patienter (14%) med Hb <80. Sammantaget motiverades beslut till postoperativ blodtransfusion i journalen vid 16 tillfällen.



Figur 5: Antal patienter med CS och/eller känd IH vid tid för transfusion fördelat på Hb-intervall.

Totalt 36 patienter erhöll postoperativ blodtransfusion vid Hb 80–89. 21 patienter (58,3%) i gruppen erhöll transfusion trots frånvaro av tecken till CS. I 15 fall (41,7 %) transfunderades patienter i denna grupp trots frånvaro av både tecken till CS och tidigare känd IH.

För patienterna som erhöll blodtransfusion postoperativt (på vårdavdelning) fanns korrekta ordinationer i Meliors läkemedelsmodul för samtliga.

Diskussion

Analys av litteraturgenomgången

Det senaste dryga decenniet har alltmer evidens framkommit till stöd för en restriktiv transfusionsstrategi även för höftfrakturpatienter. De flesta studier som undersökt detta har definierat restriktiva strategier till transfusionsgräns Hb 80 g/liter och även om man inte sett några stora skillnader i utfall vid jämförelse av restriktiva strategier mot liberala strategier, oftast definierade som transfusionsgräns Hb 100 g/liter, finns fortfarande vissa oklarheter i evidensläget, framför allt när det gäller tendensen till ökad risk för kardiovaskulära händelser man sett i enskilda studier. Frågan är om denna potentiellt ökade komplikationsrisk väger tyngre än de potentiella fördelar en mer restriktiv hållning till blodtransfusioner kan innebära. För andra parametrar där man befarat ett sämre utfall för patienter som handlagts enligt restriktiva transfusionsstrategier, inkluderande övrig morbiditet, mortalitet och försämrad postoperativ mobiliseringsförmåga, har man inte kunnat påvisa detta när man studerat stora material. Det finns också flera argument för en restriktiv hållning till blodtransfusioner. Blodtransfusion innebär risker för både blodgivare och –mottagare. Blodkomponenter är en begränsad resurs. Blodtransfusion kan ha en immunsupprimerande effekt vars konsekvenser kan vara svåra att förutsäga i det perioperativa förloppet. Blodtransfusion är associerat med ökad infektionsrisk. Många av de komplikationer som är associerade med blodtransfusion är i sig relativt milda och kan vara svåra att identifiera vilket medför att underrapporteringen för flertalet av dessa komplikationer misstänks vara stor. Flera av dessa komplikationer delar också symtombild med vanligt förekommande kirurgi- och anestesiasassocierade komplikationer, till exempel respiratorisk svikt, hemodynamisk instabilitet, ödem (både centrala och perifera) och postoperativ feber. Rimligen försvårar det perioperativa förloppet vid höftfraktur identifiering av blodtransfusionsassocierade komplikationer ytterligare och man kan också utgå från att risken för att drabbas av sådana komplikationer är högre bland höftfrakturpatienter, som ju ofta i utgångsläget redan är präglade av skörhet och nedsatt allmäntillstånd och därmed också mindre motståndskraftiga. På grund av patientgruppens utsatta läge, där små marginaler, ofta uttalad preexisterande sjukdomsburda samt den belastning och somatiska stress som höftfraktur med efterföljande kirurgi innebär, skulle även en liten tilläggsstressor, som till exempel en mild transfusionsreaktion, kunna få betydande konsekvenser. Något som stödjer detta resonemang är Potter et al:s observation där man konstaterar att blodtransfusion till anemiska patienter inte ledde till minskad mortalitet, trots att tidigare studier visat ett starkt samband mellan anemi och ökad mortalitet vid höftfraktur (27). Om blodtransfusion alltid medför nyttoeffekter skulle man förvänta sig att mortaliteten minskade när anemi korrigerades. Kanske är anledningen att anemi kan vara ett av flera tecken till långt progredierad skörhet och att patientgruppen därför kan ha svårt att tillgodogöra sig de positiva effekter som blodtransfusioner är ämnade att medföra. Kanske kan frånvaron av skillnader i utfall för nästan samtliga undersökta variabler när man jämfört liberala och restriktiva transfusionsgränser vid höftfrakturkirurgi till någon del förklaras av lägre frekvens av transfusionsrelaterade komplikationer eller belastningseffekter bland patienter som handlagts enligt en restriktiv strategi.

Historiskt har man ofta applicerat liberala transfusionsstrategier vid handläggning av patientgruppen utifrån uppfattningen att sköra och multisjuka äldre tål låga Hb-värden sämre än yngre och att anemi ger ökad risk för bland annat postoperativ morbiditet samt längre tid till mobilisering. Ur denna litteraturgenomgång framkommer dock belägg för att en restriktiv transfusionsstrategi i samband med höftfrakturkirurgi i de allra flesta fall inte varken förlänger tid till mobilisering eller ökar risken påtagligt för sämre utfall vad gäller nästan samtliga undersökta parametrar utom möjligen för kardiovaskulära händelser. Tyvärr saknas subanalyser avseende om någon patientgrupp i större utsträckning drabbats av kardiovaskulära händelser, när i tidsförloppet de skett eller om det funnits samband med exempelvis preexisterande anemi eller kronisk ischemisk hjärtsjukdom. I en "feasability trial" från 2021

(43) undersöktes möjligheterna att designa en prospektiv randomiserad studie som specifikt undersöker risken för en kliniskt relevant hjärthändelse vid restriktiv respektive liberal transfusionsstrategi vid höftfraktur avseende genomförbarhet och möjlighet att finna signifikanta resultat. Man bedömde att en sådan studie skulle vara genomförbar och tillföra viktig kunskap till området.

Med tanke på patientgruppens heterogenitet med spridning över ett stort åldersspann, som sträcker sig från ofta relativt friska framför allt kvinnor i 65-årsåldern med postmenopausal osteoporosfraktur till multisjuka personer >90 år med multipla komplicerande faktorer, finns sannolikt vinster med att i större utsträckning individualisera handläggningen utifrån ålder, aktuellt status, belastning av komorbiditeter samt riskvärdering för anemi- (och kanske transfusions-) relaterade komplikationer. Att endast utgå från ett uppmätt Hb-värde vid ställningstaganden för eller emot blodtransfusion, utan att detta sätts i ett sammanhang, riskerar att leda till både över- och underbehandling av postoperativ anemi. Flera av studierna och metaanalyserna som ligger till grund för litteraturgenomgången efterlyser också en mer individanpassad handläggning.

Utifrån det nya evidensläget som framkommit de senaste åren har institutioner som till exempel JAMA och AAOS ändrat sina rekommendationer till transfusionsgräns 80 g/liter till för övrigt stabila höftfrakturpatienter, dock med uppmaning om att iaktta särskild försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, vilket förstås ger tyngd åt ovanstående slutsatser.

Analys av den kliniska undersökningen

Av 216 inkluderade patienter erhöll 112 (51,8%) blodtransfusion en eller flera gånger under förloppet. Detta är möjligen något färre än förväntat och kan bero på viss underrepresentation i det aktuella urvalet men den sanna frekvensen ligger sannolikt inte alltför långt ifrån detta förhållande. I genomsnitt gavs 1,6 E erythrocyter per transfusionstillfälle vilket stämmer väl med det förväntade. Lika förväntat sågs en ökad risk för blodtransfusion bland de extrakapsulära (per- och subtrokantära) frakturerna där knappt två tredjedelar erhöll transfusion, att jämföra med endast en dryg tredjedel av patienterna med intrakapsulära (cervikala) femurfrakturer (RR 1,46, p=0,004).

Könsfördelningen i patientpopulationen var ojämn med kraftig övervikt för kvinnligt kön. Det är sedan tidigare känt att kvinnligt kön är en stark riskfaktor för höftfraktur (44) och den ojämn fördelningen är i sig inte oväntad. Däremot sågs en statistiskt signifikant skillnad i frekvens av blodtransfusion där kvinnor generellt hade en betydligt ökad risk, hela 65%, att erhålla blodtransfusion jämfört med män. Ytterligare ett oväntat fynd var att extrakapsulära frakturer och kvinnligt kön var förknippat med högre frekvens av blodtransfusioner jämfört med de intrakapsulära frakturerna, men när samma jämförelse gjordes på män sågs det motsatta förhållandet där manligt kön var förknippat med betydligt lägre frekvens av transfusion vid extrakapsulära frakturer jämfört med intrakapsulära frakturer. Den relativa risken att få blodtransfusion vid extrakapsulär fraktur hos kvinnor var mer än tre gånger så hög jämfört med män med extrakapsulära frakturer. Anledningen till detta är oklar. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i transfusionsfrekvens mellan könen vid intrakapsulära frakturer. Således förklaras rimligen hela den förhöjda transfusionsrisken generellt för kvinnor i det här materialet av den kraftigt ökade risken för blodtransfusion vid extrakapsulära frakturer.

Hb-medelvärdet vid postoperativ transfusion var 86,7 g/liter och antalet patienter som transfunderades postoperativt var 63. Som förväntat erhöll en liten andel av patienterna, sju av 63 (11%), transfusion vid Hb <80 g/liter. Endast två av dessa uppvisade kliniska tecken till CS. Något mer anmärkningsvärt var att 20 patienter (32%) erhöll transfusion trots Hb ≥90 och bland hälften av dessa saknades såväl hållpunkter för CS, känd IH och motivering till transfusion i journaltext. 6 av 20 patienter i denna subgrupp uppvisade vitalparametermässiga hållpunkter för CS, vilket möjligen skulle kunna

motivera transfusion vid avsaknad av andra anledningar till avvikande vitalparametrar. I gruppen som transfunderats postoperativt mellan Hb 80–89 g/liter, och som alltså möjligen inte varit aktuella för transfusion vid användning av en restriktiv transfusionsstrategi jämfört med nuvarande rutin, fanns 36 patienter. 21 av dessa (58%) transfunderades trots avsaknad av kliniska hållpunkter för CS. 15 av 36 (41,7 %) fick transfusion trots avsaknad av såväl CS som känd IH.

Varken den aktuella definitionen av CS eller av IH skulle innebära tvingande indikation för blodtransfusion. Anemi är endast en av flera möjliga anledningar till påverkan på vitalparametrar som blodtryck, puls eller syrgasmättnad och dessa parametrar används i denna undersökning endast som indikator för när blodtransfusion skulle *kunna* vara indicerad. Andra vanliga anledningar till påverkan på dessa parametrar är till exempel infektion, kroniska luftvägssjukdomar eller biverkningar till anestesi-/analgesirelaterade läkemedel och i de fallen är blodtransfusion sällan en rekommenderad behandling. Sedan tidigare dokumenterad kronisk ischemisk hjärtsjukdom är inte heller nödvändigtvis alltid förknippad med akut förhöjd kardiovaskulär risk då det exempelvis kan innefatta gamla diagnoser hos revaskulariserade patienter med välinställd läkemedelsbehandling. Hade man tillämpat en restriktiv transfusionsstrategi med individanpassade ställningstaganden till transfusion vid låga Hb-värden utifrån det aktuella materialet hade den totala frekvensen av blodtransfusioner minskat påtagligt. Om man hade låtit kliniska hållpunkter för CS vid Hb ≥ 80 g/liter vara avgörande vid ställningstagande för eller emot postoperativ blodtransfusion (Ej hållpunkter för CS vid Hb ≥ 80 g/liter = Ej transfusion, Hållpunkter för CS vid Hb ≥ 80 g/liter = Transfusion, Hb < 80 = Transfusion) hade 35 färre patienter utifrån det aktuella materialet erhållit postoperativa transfusioner, en minskning med över hälften (RR 0,44 (95% CI 0,34–0,59)). Detta stämmer väl med vad som observerats i tidigare studier.

Andra metoder att minska behovet av blodtransfusion vid perioperativ anemi hos höftfrakturpatienter

Även om det inte varit detta projekts primära fokusområde är det svårt att avhålla sig från att avsluta med några kommentarer om ett par relaterade områden. Att minska antalet perioperativa blodtransfusioner måste nödvändigtvis inte endast innebära att sänka transfusionsgränser. Två alternativa tillvägagångssätt skulle kunna vara att förebygga perioperativ blödning och/eller stimulera blodbildningen för att kompensera för förlorad blodvolym. Om man kan minska behovet av att korrigera anemi skulle det såklart minska antalet blodtransfusioner. En del i detta handlar förstås också om kirurgitekniciska aspekter men de senaste åren har också intresset för kompletterande farmakologisk behandling perioperativt ökat.

Tranexamsyra

En av dessa kompletterande metoder är pre-/intraoperativ behandling med tranexamsyra för att förebygga intra- och postoperativ blödning. Potter et al:s reviewartikel från 2015 (27) innehöll en subanalys för perioperativ användning av tranexamsyra i samband med höftfrakturkirurgi och i deras material minskade antalet blodtransfusioner med 37% (RR 0,63, 95% CI 0,48–0,84) utan att risken för komplikationer eller mortalitet påverkades. Genomsnittsvårdtiden minskade också med 1,5 dygn i snitt för gruppen som behandlades med tranexamsyra. Dock var det totala antalet patienter som studerats avseende detta relativt lågt, ca 270 patienter. 2022 kom ytterligare en reviewartikel (45) som byggde på 9 studier med totalt ca 900 patienter och undersökte sambandet mellan tranexamsyra och perioperativ blödning hos patienter med pertrokantär fraktur. Även här fann man signifikanta skillnader till fördel för tranexamsyra innefattande minskad perioperativ blodförlust (MD = -219,42; 95% CI, -299,80 to -139,03; $p < 0,001$), högre genomsnittligt postoperativt Hb-värde dag 3 (MD = 5,75; 95% CI, 1,26 to 10,23; $p = 0,01$), minskad transfusionsfrekvens (RR = 0,64; 95% CI, 0,49–0,85; $p = 0,002$) samt minskad genomsnittlig vårdtid (MD = -0,67; 95% CI, -1,12 to -0,23; $p = 0,003$). Ingen skillnad i risk

för perioperativa komplikationer, morbiditet på lång sikt eller mortalitet kunde identifieras under uppföljningstiden på ett år. En annan reviewartikel på ämnet som även den publicerades 2022 (46) byggde på 14 RCT:s med ca 2300 höftfrakturpatienter oavsett frakturtyp fann liknande resultat men med något mindre skillnader mellan grupperna, sannolikt på grund av att man även inkluderat cervikala (intrakapsulära) frakturer som ju är förenade med en lägre perioperativ blödningsbenägenhet. Sedan tidigare finns också stora RCT:s där man studerat risk och nytta med tranexamsyra i andra sammanhang. Ett exempel på en sådan RCT är Shakur et al:s placebokontrollerade multicenterstudie som publicerades i Lancet 2010. (47) Man undersökte där effekterna av tranexamsyra hos traumapatienter med signifikant blödning. Drygt 20 000 patienter inkluderades och man såg signifikant minskning av både "all cause" mortalitet (RR 0,91, 95% CI 0,85–0,97; p=0,0035) och blödningsrelaterad mortalitet (RR 0,85, 95% CI 0,76–0,96; p=0,0077) utan hållpunkter för ökad risk för vare sig tromboemboliska eller andra komplikationer, även om man poängterar att studien i första hand var designad för att studera utfallet av blödningsrelaterade händelser.

Intravenöst järn och erythropoetin

Andra alternativ eller komplement till blodtransfusion är perioperativ intravenös järnsubstitution samt erythropoesstimulerande behandling med erythropoetin (EPO). Bägge behandlingsformerna har använts till patienter med preoperativ anemi vid elektiv ortopedisk kirurgi, där det finns möjlighet att starta behandling i god tid inför operation, men till dessa behandlingars nackdel i ett akutkirurgiskt sammanhang talar förstas tidsfaktorn då varken järninfusion eller EPO-behandling ger en omedelbar höjning av Hb-värdet. Det har visats att Hb-värdet stiger med 10 g/liter på 7 dagar hos patienter med höftfraktur vid administrering av intravenöst järn och tidigare studier har visat att Hb stiger ca 20 g/liter på en månad vid administrering av intravenöst järn till patienter med järnbristanemi. (48) Vad gäller intravenös järnsubstitution har det också funnits farhågor om ökad risk för biverkningar med till exempel ökad infektionsrisk och anafylaxi.

Trots den fördröjda effekten är det inte uteslutet att det finns en roll för både järninfusion och EPO vid höftfrakturkirurgi. I en reviewartikel från 2015 (49) som undersökte risk förenad med intravenös järntillförsel kunde man inte påvisa någon ökad risk alls för allvarliga biverkningar med intravenöst järn jämfört med placebo eller oralt järn (RR, 1,04; 95% CI, 0,93-1,17 $I^2=9\%$) och det fanns ingen ökad risk för andra biverkningar som medförde att behandlingen behövde avbrytas. I vissa avseenden var intravenöst järn förenat med färre komplikationer, exempelvis bland hjärtsviktspatienter. Infektionsrisken ökade inte heller. Man beskriver också att moderna järnberedningar är betydligt mindre förknippade med allvarliga komplikationer. Anafylaxi är till exempel främst förknippat med järndextran (Cosmofer) vilket sällan används längre. En annan reviewartikel från 2022 (48) studerade järninfusioner bland geriatriska höftfrakturpatienter specifikt. I analysen fann man att perioperativ järninfusion var förenat med ett signifikant minskat antal blodtransfusioner per patient (MD = -0,29, 95% CI -0,51,-0,06; p = 0,01), kortare vårdtid (MD = -0,68; 95% CI -0,98 - -0,38; p=0,00001) och minskad risk för nosokomial infektion (OR = 0,66; 95% CI 0,46–0,94; p=0,02). Man såg ingen skillnad i andra komplikationer eller mortalitet och inte heller någon signifikant skillnad i Hb-värde vid utskrivning vilket bedöms bero på för kort uppföljningstid.

Även EPO har studerats i höftfraktursammanhang. 2010 publicerades en RCT (50) på patienter med pertrokantära frakturer. Gruppen som fick EPO perioperativt erhöll i genomsnitt en enhet erythrocyter mindre postoperativt (p=0,34, tyvärr inget redovisat konfidensintervall) och hade också signifikant högre Hb-värden dag 7 postoperativt utan att man kunde se någon ökad frekvens av komplikationer. Det finns också en RCT från 2016 (51) där man studerade kombinationsbehandling med intravenöst järn och EPO hos höftfrakturpatienter men i denna studie fann man inga signifikanta skillnader för

behovet av postoperativa blodtransfusioner. Däremot sågs signifikant högre Hb-värden, både vid utskrivning och efter 60 dagar, hos gruppen med aktiv behandling. Ingen ökad biverknings- eller komplikationsfrekvens observerades. För varken järn- eller EPO-behandling är den optimala tidpunkten för behandlingsstart klarlagd. Det finns heller inte någon etablerad konsensus för preparatval, dosering eller vilka patienter som ska behandlas och samtliga dessa påverkar rimligen behandlingsresultatet.

Slutsatser

Blodtransfusion är en central och livräddande behandling vid omhändertagandet av höftfrakturpatienter. I patientgruppen finns en hög förekomst av skörhet och multisjuklighet, associerat med små marginaler och stor risk för perioperativa komplikationer. Förekomsten av anemi i patientgruppen är betydande, både som komponent i befintlig multisjuklighet och som komplikation till frakturskada och kirurgi. Dock finns flera fördelar med att undvika övertransfusion. I andra sammanhang har evidens för allt lägre transfusionsgränser framkommit de senaste åren men den optimala transfusionsgränsen för höftfrakturpatienter är fortfarande omdiskuterad.

I litteraturgenomgången som gjorts som en del av det här projektet har en stor del av all tillgänglig forskning på området granskats och det nuvarande samlade evidensläget måste utifrån detta bedömas vara att en restriktiv transfusionsstrategi med transfusionsgräns Hb 80 g/liter i de allra flesta fall är säker och inte förenad med påtagligt ökad komplikationsrisk för patientgruppen. Dock finns en viss riskökning för kardiovaskulära händelser som till exempel hjärtinfarkt vid användning av restriktiv transfusionsstrategi hos höftfrakturpatienter. Högst sannolikt är det de med störst riskfaktorer för sådana händelser som i störst utsträckning drabbas vid restriktiv transfusionsgräns, även om det inte belagts med säkerhet. Inom patientpopulationen finns en betydande heterogenitet även på andra plan, vilket talar för ett behov av att individualisera handläggningen.

I den kliniska undersökningen framkom att en stor del av patienterna som erhållit postoperativ transfusion inte hade någon sedan tidigare dokumenterad kardiovaskulär sjuklighet och uppvisade heller inga tecken till cirkulatorisk påverkan i samband med transfusionen. Flera hade också fått blodtransfusion trots Hb >90 g/liter, många gånger helt utan motivering till detta i journaltext. Hade man, utifrån ett fiktivt scenario, i stället applicerat en restriktiv transfusionsstrategi med transfusionsgräns Hb 80 g/liter och gjort undantag för patienter som uppvisat tecken till cirkulatorisk påverkan hade antalet patienter som transfunderats postoperativt minskat med mer än hälften i det aktuella materialet. Min egen slutsats är således att det skulle vara möjligt att minska antalet blodtransfusioner påtagligt genom att arbeta mer personcentrerat och individualisera beslut om postoperativ blodtransfusion hos dessa patienter för att minska risken för både under- och överbehandling och utan att äventyra patientsäkerheten.

Även om det inte var det här projektets huvudsakliga ändamål är det svårt att låta bli att snegla på andra metoder att förebygga blodtransfusion än att sänka transfusionsgränsen. Tre allt mer beforskade områden är perioperativ blödningsprofylax med tranexamsyra samt perioperativ järninfusion och erythropoetinbehandling. Ingen av dessa ter sig vara förenad med en ökad komplikationsrisk. För tranexamsyra har det framför allt funnits en oro för ökad frekvens av tromboemboliska händelser men en sådan risk verkar inte finnas. I andra sammanhang har man sedan tidigare visat på en kraftigt blödningsreducerande effekt i samband med kirurgi och allt mer forskning har kommit även på höftfrakturpatienter och visat på mycket goda resultat med minskad blödningsvolym och därmed minskat transfusionsbehov samt kortare vårdtider. Både järn och EPO har visat kunna höja Hb-värdet signifikant postoperativt, men med fördröjning. Järn är mer beforskat perioperativt och har inte visat på några ökade risker. Även här ses ett minskat transfusionsbehov, lägre risk för nosokomiala infektioner och kortare vårdtid för höftfrakturpatienter som erhållit järninfusion perioperativt. Dock finns oklarheter i evidens bland annat kring när i vårdförloppet behandlingen ska ges men rimligen är svaret på detta så tidigt som möjligt, med tanke på latensen mellan behandlingsstart och kliniskt mätbar effekt. Vad gäller perioperativ behandling av EPO kan man anta att resultatet blir bäst om man fokuserar på att behandla patienter med förmodat nedsatt endogen erythropoetisk aktivitet, till exempel patienter med känd njursvikt. I dessa kompletterande behandlingar finns möjlighet att förebygga perioperativa blödningar, minska risken för både intra- och

postoperativa blodtransfusioner och andra komplikationer som till exempel nosokomiala infektioner och i och med detta också korta vårdtiden samt åstadkomma en snabbare höjning av Hb-värdet postoperativt, till synes utan några risker för ökad biverknings- eller komplikationsfrekvens. I att kombinera dessa behandlingar parallellt med en restriktiv personcentrerad transfusionsstrategi finns potential att minska transfusionsfrekvensen hos höftfrakturpatienter dramatiskt.

Referenslista

1. Cheng MH, Chang SF. Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(5):529-36.
2. A G, Yano S, Sheik AM, Yu A, Okuyama K, Takeda M, et al. Effect of Multimorbidity on Fragility Fractures in Community-Dwelling Older Adults: Shimane CoHRE Study. *J Clin Med*. 2021;10(15).
3. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):295-9.
4. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, et al. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
5. Puckeridge G, Terblanche M, Wallis M, Fung YL. Blood management in hip fractures; are we leaving it too late? A retrospective observational study. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):79.
6. Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, Kellum JA. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1236-45.
7. Yang X, Qin Z, Li Y, Deng Y, Li M. Hypotension following hip fracture surgery in patients aged 80 years or older: A prospective cohort study. *Heliyon*. 2022;8(8):e10202.
8. Kristiansson J, Olsen F, Hagberg E, Dutkiewicz R, Nellgård B. Prolonged vasopressor support during hip-fracture surgery is a risk factor for enhanced mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(1):46-54.
9. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(12).
10. Agneta Wikman ME, Karl-Åke Jansson, Anders Jeppsson, Jan va der Linden, Stefan Lindgren, Maria Nilsson, Beatrice Aspevall. Transfusionsstrategi – att ge blod på rätt indikation. *Läkartidningen*. 2020,117:FSSU.
11. Swedish Blood Alliance - Patient Blood Management 2022 [Available from: <https://transfusion.se/pbm-patient-blood-management/>].
12. Lekman I. Indikationer för erytrocyttransfusioner och perioperativ transfusionsstrategi 2022 [Available from: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su9771-677637494-322/surrogate/Indikationer%20f%c3%b6r%20erytrocyttransfusioner%20och%20perioperativ%20transfusionsstrategi.pdf>].
13. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events. *Clin Lab Med*. 2021;41(4):669-96.
14. Newman BH. Donor reactions and injuries from whole blood donation. *Transfus Med Rev*. 1997;11(1):64-75.
15. Mohammad R, Abedi MP, Jesper Bengtsson, Sofia Frändberg, Maria Remes, Karin Schneider, Virginia Strineholm. Hemovigilans i Sverige 2021. 2021.
16. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother*. 2008;35(5):346-53.
17. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388(10061):2825-36.
18. Loza-Correa M, Kou Y, Taha M, Kalab M, Ronholm J, Schlievert PM, et al. Septic transfusion case caused by a platelet pool with visible clotting due to contamination with *Staphylococcus aureus*. *Transfusion*. 2017;57(5):1299-303.

19. Funk MB, Lohmann A, Guenay S, Henseler O, Heiden M, Hanschmann KM, et al. Transfusion-Transmitted Bacterial Infections - Haemovigilance Data of German Blood Establishments (1997-2010). *Transfus Med Hemother*. 2011;38(4):266-71.
20. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol*. 2013;160(4):434-44.
21. Bruno DS, Herman JH. Acute Hypotensive Transfusion Reactions. *Laboratory Medicine*. 2006;37(9):542-5.
22. Yoon U, Abdullah M, Elia E, Herman J. Intraoperative Diagnosis and Management of Acute Hypotensive Blood Transfusion Reaction (AHTR): A Report of Two Cases. *Am J Case Rep*. 2018;19:1283-7.
23. Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(21):1836-44.
24. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, Cohen JL, Oakes MH, Rub ZT, et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224488.
25. Pillai A, Franki V, Shenoy R, Hadidi M. Age related incidence and early outcomes of hip fractures: a prospective cohort study of 1177 patients. *J Orthop Surg Res*. 2011;6:5.
26. Intiso D, Di Rienzo F, Grimaldi G, Lombardi T, Fiore P, Maruzzi G, et al. Survival and functional outcome in patients 90 years of age or older after hip fracture. *Age Ageing*. 2009;38(5):619-22.
27. Potter LJ, Doleman B, Moppett IK. A systematic review of pre-operative anaemia and blood transfusion in patients with fractured hips. *Anaesthesia*. 2015;70(4):483-500.
28. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2016;125(1):46-61.
29. Zhu C, Yin J, Wang B, Xue Q, Gao S, Xing L, et al. Restrictive versus liberal strategy for red blood-cell transfusion in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16795.
30. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *Jama*. 2019;321(10):983-97.
31. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(2):225-37.
32. O'Connor MI, Switzer JA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Hip Fractures in Older Adults. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(20):e1291-e6.
33. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing*. 2008;37(2):173-8.
34. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krashennikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion*. 2009;49(2):227-34.
35. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. *Acta Orthop*. 2015;86(3):363-72.
36. Mitchell MD, Betesh JS, Ahn J, Hume EL, Mehta S, Umscheid CA. Transfusion Thresholds for Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(12):3815-21.
37. Shin HJ, Kim JH, Han SB, Park JH, Jang WY. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for 1-year mortality in elderly patients undergoing femoral neck fracture surgery: Retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):e21897.
38. Greenhalgh MS, Gowers BTV, Iyengar KP, Adam RF. Blood transfusions and hip fracture mortality - A retrospective cohort study. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;21:101506.

39. He YK, Li HZ, Lu HD. Is blood transfusion associated with an increased risk of infection among spine surgery patients?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16287.
40. Teng Z, Zhu Y, Liu Y, Wei G, Wang S, Du S, et al. Restrictive blood transfusion strategies and associated infection in orthopedic patients: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2015;5:13421.
41. Wang Y, Chen J, Yang Z, Liu Y. Liberal blood transfusion strategies and associated infection in orthopedic patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24430.
42. Wu J, Yin Y, Jin M, Li B. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(1):3-14.
43. Gillies MA, Ghaffar S, Moppett IK, Docherty AB, Clarke S, Rea N, et al. A restrictive versus liberal transfusion strategy to prevent myocardial injury in patients undergoing surgery for fractured neck of femur: a feasibility randomised trial (RESULT-NOF). *Br J Anaesth*. 2021;126(1):77-86.
44. Alpantaki K, Papadaki C, Raptis K, Dretakis K, Samonis G, Koutserimpas C. Gender and Age Differences in Hip Fracture Types among Elderly: a Retrospective Cohort Study. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(2):185-90.
45. Jiang J, Xing F, Zhe M, Luo R, Xu J, Duan X, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid for patients with intertrochanteric fractures treated with intramedullary fixation: A systematic review and meta-analysis of current evidence in randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:945971.
46. Miangul S, Oluwaremi T, El Haddad J, Adra M, Pinnawala N, Nakanishi H, et al. Update on the efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2022.
47. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
48. Cao MM, Chi JY, Zhang YW, Sheng RW, Gao W, Zhao YK, et al. The Efficacy and Safety of Intravenous Iron in Geriatric Hip Fracture Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2022;46(11):2595-606.
49. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):12-23.
50. Kateros K, Sakellariou VI, Sofianos IP, Papagelopoulos PJ. Epoetin alfa reduces blood transfusion requirements in patients with intertrochanteric fracture. *J Crit Care*. 2010;25(2):348-53.
51. Bernabeu-Wittel M, Romero M, Ollero-Baturone M, Aparicio R, Murcia-Zaragoza J, Rincón-Gómez M, et al. Ferric carboxymaltose with or without erythropoietin in anemic patients with hip fracture: a randomized clinical trial. *Transfusion*. 2016;56(9):2199-211.