KÜSIMUS

Kas kasutada täisvere ülekande tegemist või eraldi komponentide ülekannet parema ravitulemuse saamiseks kõigil massiivse transfusioonivajadusega patsientidel ?	
SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saamiseks kõigil massiivse transfusioonivajadusega patsientidel
SEKKUMINE:	täisvere ülekande tegemist
VÕRDLUS:	eraldi komponentide ülekannet
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	suremuse % (30 päeva); veretoodete (erütrotsüütide suspensioon, plasma, trombotsüütide konsentratsioon); suremus (%, haiglas), kasutatud verekomponentide maht (ühik); suremuse % (30 päeva); kasutatud verekomponentide maht (L) ; suremuse % (30 päeva); suremuse %; suremuse % (30 päeva); suremuse % (24h ja 28 päeva); suremuse % (4h 24h, 30 päeva); suremus % (6 h, 24 h, 30 päeva) ; suremus (24h ja 30 päeva); verekomponentide kasutamine (ühik); kasutatud verekomponentide kogus esimese nelja tunni jooksul; kasutatud verekomponentide kogus esimese 24 h jooksul; kasutatud verekomponentide maht esimese 72 tunni jooksul; verekomponentide kasutamise maht (24h jooksul ja kokku); haiglas ja intensiivravi osakonnas viibimise kestus (päevades); haiglas ja intensiivravi osakonnas viibimise kestus (päevades);
KONTEKST:	Kas kõigil massiivse transfusioonivajadusega patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks teha täisvere ülekanne või eraldi komponentide ülekanne?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Täisveri on nn loomulik veredoos, mis annetatakse doonori poolt vereloovutusel ja mis sisaldab kõiki vere koostisosi. Täisveri on lähtematerjaliks verekomponentide valmistamisel. Üleminek komponentteraapiale algas 1970- ndatel kui täisverest hakati valmistama erütrotsüütide suspensiooni, värskelt külmutatud plasmat, krüopretsipitaati ja trombotsüütide kontsentraati.Komponentteraapia eeliseks loeti pikenenud säilivusaega ning võimalust manustada patsiendile seda, millest tal puudus oli. (transfusioonmeditsiin.ee) Mujal maailmas on massiivse transfusiooni korral hakatud järjest enam (taas)kasutama külma täisvere (säilitamine +2…+6°C) ülekannet, kuid Eestis kasutatakse seda hetkel veel tagasihoidlikult. Kliiniline küsimus esitatakse, et selgitada külma täisvere võimalikke eelised eraldi komponentide manustamise ees.	**10. Kas kõigil massiivse transfusioonivajadusega patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks teha täisvere ülekanne või eraldi komponentide (värskelt külmutatud plasma, tööstuslikult inaktiveeritud plasma, krüopretsipitaat, fibrinogeeni kontsentraat, trombotsüütide kontsentraat, erütrotsüütide suspensioon)ülekanne?** **täisvere ülekande tegemine on sekkumine ja eraldi komponentide ülekanne on võrdlus** Ameerika Ühendriikides on sertifitseeritud täisvere säilivus kuni 35 päeva +4°C juures.

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ keskmine ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Eesti koostatava ravijuhendi „Transfusioonravi juhend (I osa*). Äge verejooks ja massiivne transfusioon; patsiendi operatsioonile eelnev ambulatoorne ja perioperatiivne käsitlus.“ 10. kliinilisele küsimusele: "Kas kõigil massiivse transfusioonivajadusega patsientidel tuleks parema ravitulemuse saamiseks teha täisvere ülekanne või eraldi komponentide (värskelt külmutatud plasma, tööstuslikult inaktiveeritud plasma, krüopretsipitaat, fibrinogeeni kontsentraat, trombotsüütide kontsentraat, erütrotsüütide suspensioon) ülekanne?" vastuse saamiseks uuriti kahte ülemaailmselt tunnustatud ravijuhendit: · *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) poolt koostatud "Blood transfusion" (2015)* · *The National Blood Authority (NBA) poolt koostatud "Patient Blood Management (PBM) Guidelines" (2011* Kummaski ravijuhendis ei ole uuritud täisvere kasutamist massiivse transfusioonivajadusega patsientidel, kuid kuna Austraalia juhendis on uuritud teiste komponentide kasutamist massiivse transfusiooni korral täiendati ja korrati nende otsingustrateegiat.	

Aluseks võeti otsingustrateegia, mille abil sooviti saada vastus küsimusele: *"In patients with critical bleeding requiring massive transfusion, what is the effect of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, fibrinogen concentrate, and/or platelet transfusion on patient outcomes?"* , kuid sellele lisati täisvere, tööstuslikult inaktiveeritud plasma kasutaisega seotud otsingusõnad.

Otsinguperioodiks määrati 01.01.2016- 08.09.2021. Kasutades filtreid, sirvides pealkirju ja abstrakte jäi sõelale 10 allikat, millest jäeti pärast täisartiklite tutvumist välja viis.

Töösse kaasati üks süstemaatiline ülevaade (1) ja neli jälgimisuuringut (2, 3, 4, 5), kuid kuna süstemaatiline ülevaade koondas 6 allikat, siis tugineb Eesti juhendi tõendusmaterjal veel ühele randomeeritud uuringule (6) ning viiele jälgimisuuringule (7, 8, 9, 10, 11).

Kaasatud allikatest saadi info suremuse kohta (esimeste tundide, esimese ööpäeva ja esimese kuu jooksul), kasutatud verekomponentide hulga ja haiglas (ning intensiivravi osakonnas) viibimise kestuse kohta.

Kõikidest kaasatud allikatest selgusid statistiliselt olulised erinevused kahe uurimisrühma (täisvere ülekanne või eraldi komponentide ülekanne) vahel järgmiste tulemusnäitajate põhjal:

SUREMUS:

- täisvere uuringrühmas olijatel on väiksem tõenäosus surra kui eraldi komponentide ülekande uuringrühmas OR = 0,096 (95% CI 0,02 kuni 0,53) p=0,008 (täisveri + erütrotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma võrreldi erütsotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma (n=488) (Nessen SC, 2013)
- statistiliselt oluliselt väiksem suremuse % täisvere ülekande uuringrühmas on ilmnenud (Spinella PC, 2009) jälgimisuuringus (täisvere rühmas 5%; eraldi komponentide rühmas 18%; p= 0,002) (mitteleukoreredutseeritud täisveri + erütrotsüütide suspensioon + plasma VS afereesi trombotsüütide kontsentraat + erütrotsüütide suspensioon + plasma (n=354))
- sama olulise tulemuse on saanud ka (Hazelton JP, 2019), leides, et 4h jooksul on täisvere ülekande rühmas suremus 2,2% ning eraldi komponentide rühmas 8,8% (p=0,039), kuid see erinevus ei selgu pikema ajaperioodi põhjal. (erütrotsüütide suspensiooni + plasma + trombotsüütide kontsentratsiooni ülekanne VS külma täisvere + erütrotsüütide suspensiooni + plasma + trombotsüütide kontsentratsiooni ülekanne (n=273))

KASUTATUD VEREKOMPONENTIDE MAHT/KOGUS:
(11) leidsid, et eraldi komponentide rühmas kasutati statistiliselt oluliselt vähem (p=≤ 0,001) verekomponente kui täisvere rühmas (täisveri + erütrotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma võrreldi erütsotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma (n=488)):
• täisvere rühmas ERS kasutamine: 12,7 ühikut
• eraldi komponentide rühmas ERS kasutamine: 4,7 ühikut
• täisvere rühmas värskelt külmutatud plasma kasutamine: 10 ühikut
• Eraldi komponentide rühmas värskelt külmutatud plasma kasutamine: 2,6 ühikut

(9) jälgimisuuringus selgus vastupidine tulemus: täisvere ülekande uuringrühmas kasutati vähem verekomponente, vastavalt 5,7 L ja 6,8 L (p=0,03) (mitteleukoreredutseeritud täisveri + erütrotsüütide suspensioon + plasma VS afereesi trombotsüütide kontsentraat + erütrotsüütide suspensioon + plasma (n=354)

Sama kinnitab kahe verekomponendi kasutamise põhjal (2) jälgimisuuring:
erütrotsüütide suspensiooni ülekanne:
• täisvere ülekande rühmas 4 (1–8)
• eraldi komponentide rühmas 6 (3–12)
p= 0,003
värskelt külmutatud plasma ülekanne:
• täisvere ülekande rühmas 4 (4–6)
• eraldi komponentide rühmas 5 (2–10)
p= 0,01
Statistiliselt olulised erinevused ei selgunud täisvere ülekande kasutamise, trombotsüütide kontsentraadi ülekande, krüopretsipitaadi ülekande osas ega kokku tarvitatud toodete arvu põhjal.
(erütrotsüütide suspensiooni + plasma + trombotsüütide kontsentratsiooni ülekanne VS külma täisvere + erütrotsüütide suspensiooni + plasma + trombotsüütide kontsentratsiooni ülekanne (n=273)

Samuti (3) uuring (täisvere ülekande rühm VS erütrotsüütide suspensiooni + plasma + trombotsüütide kontsentratsiooni ülekande rühm (n=184)):

verekomponentide kasutamise maht (mediaan, ml)

- täisvere ülekande rühmas 3757 ml (1710 kuni 25,487)
- eraldi komponentide rühmas 5335 ml (2784 kuni 21,190)
- p=0,016

	verekomponentide kasutamise arv esimese 24h jooksul: • täisvere ülekande rühmas 8 (3–68) • eraldi komponentide rühmas 15 (7-61) • p=0,001 **HAIGLAS VIIBIMISE KESTUS** Statistiliselt olulisi erinevus kahe uuringrühma vahel haiglas viibimise ja intensiivravi osakonnas viibimise kestuse osas ei leitud.	

Soovimatu mõju
Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Suur ○ keskmine ○ Väike ● Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	**MASSIIVSE TRANSFUSIOONI VAJADUS:** Nessen jt 2013 uuringust on välja tulnud ka see, et täisvere ülekande uuringrühmas on massiivse transfusiooni tõenäosuse protsent 52,1% ning eraldi komponentide rühmas 11,6%. Antud erinevus on statistiliselt olulise kaaluga. (täisveri + erütrotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma võrreldi erütsotsüütide suspensioon + värskelt külmutatud plasma (n=488) (11)	Nessen jt *uncrossmatched Type O FWB*

Tõendatuse kindlus
Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Kliinilise küsimuse kontekstis sai haarata analüüsi peamiselt jälgimisuuringud, nt tagasivaatavad ja edasivaatavad uuringud ning nende kvaliteet on automaatselt kehvem kui juhuslikustatud kontrolliga uuringutel. Üldine tõendatuse tase varieerus väga madalast madalani.	

Väärtushinnangud
Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi tõendusmaterjali patsientide väärtushinnangute kohta ei otsitud.	

Mõjude tasakaal
Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ● soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Suremus on üldmõistes soovimatu mõju, kuid kuna seda juhtub mõlemas uuringurühmas paratamatult, siis ei saa seda selgelt soovimatu mõjuna võtta. Lisaks, need tulemusnäitajaid, mille põhjal on leitud statistiliselt oluline erinevus uuringurühmade vahel, kinnitavad, et kui kasutada täisvere ülekannet väheneb suremuse protsent.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ suur kulu ○ keskmine kulu ○ mittearvestatav kulu ja sääst ● keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Hetkel on kasutatakse täisvere toodet, mis on üle Eesti kättesaadav. PERH vereteenistus töötab välja metoodikat, kuidas saaks Eestis kasutada ka mujal maailmas kasutatavat 0 tiitrilist täisverd. Nende hinnangul ei tohiks uute filtreerimissüsteemi kasutamine lisakulu tooma.	Hetkel on uus täivere toode arendamisel.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad	Ressursside kulu kohta täiendavat tõendusmaterjali ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ● kaasatud uuringud puuduvad	Täiendavaid uuringuid täisvere ülekande kulutõhususe kohta ei otsitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ● tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Täisveri on kättesaadav igas haiglas. Patsientide võrdsed võimalused pigem suurenevad, kui tekib võimalus spetsiifilise kontsentraadi asemel kasutada ühte kontrollitud toodet.	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tõenäoliselt on sekkumise soovitamine vastuvõetav kõigile osapooltele.	doonorlus (mehed)

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tõenäoliselt on sekkumise soovitamine teostatav, kuna muudatused on juba töös.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	**jah**		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	**Suur**		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	**Tühine**		Varieerub	Ei oska öelda

TÕENDATUSE KINDLUS	**Väga madal**	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	**oluline ebakindlus või varieeruvus puudub**			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	**soosib sekkumist**	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	**keskmine sääst**	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			**kaasatud uuringud puuduvad**
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	**kaasatud uuringud puuduvad**
VÕRDSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	**tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust**	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	**Pigem jah**	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	**jah**		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	**Nõrk soovitus sekkumise poolt**	Tugev soovitus teha
○	○	○	●	○

JÄRELDUSED

Soovitus

35. Ägeda verejooksuga patsiendil, kellele on näidustatud massiivne transfusioon, kaaluge madala anti-A ja anti-B tiitriga 0 grupi täisvere ülekande kasutamist.
Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Põhjendus

Tõendus pärines ühel süstemaatilisel ülevaatel (72), mis koondas ühe juhuslikustatud kontrollrühmaga uuringu (73) ja viie jälgimisuuringu (74 75 76 77 78) tulemused, ning lisaks veel neljal jälgimisuuringul (79 80 81 82). Kaasatud allikad on avaldatud viimase viie aasta jooksul ning muid uuringuid täisvere kohta, lisaks madala anti-A ja anti-B tiitriga 0 grupi täisvere ülekande kasutamise kohta, ei leitud. Leitud uuringud viitavad, et uuendatud põhimõtetel kogutav filtreeritud täisvere toode on populaarsust kogumas.
Madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisvere kasutamise eelis selgus eraldi verekomponentide ülekannetega võrreldes suremuse (76 78 82), kasutatud verekomponentide arvu (76 79) põhjal. Ühes uuringus leiti vastupidine tulemus – eraldi komponentide ülekannet saanud patsientidel kasutati statistiliselt oluliselt vähem verekomponente (78). Statistiliselt olulisi erinevusi ei selgunud täisvere ülekande, trombotsüütide kontsentraadi ega krüopretsipitaadi ülekande osas ega kasutatud toodete koguarvu põhjal (79)(75 80) ja lisaks eelnevale veel haiglas viibimise kestuse osas (75 80). Kuna tegu oli valdavalt jälgimisuuringutega, hinnati tõendusmaterjali kvaliteet väga madalaks.
Töörühm andis tõendusmaterjalile tuginedes nõrga soovituse. Kuigi tõendusmaterjali hulgas oli kolm uuringut, milles tuli välja täisvere kasutamise eelis suremuse põhjal, ei ole töörühm kindel, et madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisverd peaks alati eelistama eraldi verekomponentide ülekandele. Lisaks ei pruugi madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-grupi täisveri olla alati kättesaadav. Madala anti-A ja anti-B tiitriga 0-veregrupi täisveri valmistatakse nii RhD-positiivsetelt kui -negatiivsetelt doonoritelt kogutud verest, seega võib suhteline kasutamise vastunäidustus ülekandeks olla tingitud patsiendi vanusest, soost või patsiendil leiduvatest erütrotsütaarsetest antikehadest. Elupäästvas situatsioonis vastunäidustusi ei ole.

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Avery P, Morton S,Tucker H,Green L,Weaver A,Davenport R. Whole blood transfusion versus component therapy in adult trauma patients with acute major haemorrhage. . Emerg Med J; 2020.
2. Gallaher JR, Dixon A,Cockcroft A,Grey M,Dewey E,Goodman A,Schreiber M. Large volume transfusion with whole blood is safe compared with component therapy. J Trauma Acute Care Surg; 2020.
3. Yazer MH, Freeman A,Harrold IM,Anto V,Neal MD,Triulzi DJ,Sperry JL,Seheult JN. Injured recipients of low-titer group O whole blood have similar clinical outcomes compared to recipients of conventional component therapy: A single-center, retrospective study.. Transfusion. ; 2021.
4. Shea SM, Staudt AM,Thomas KA,Schuerer D,Mielke JE,Folkerts D,Lowder E,Martin C,Bochicchio GV,Spinella PC. The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. . Transfusion; 2020.
5. Hazelton JP, Cannon JW,Zatorski C,Roman JS,Moore SA,Young AJ,Subramanian M,Guzman JF,Fogt F,Moran A,Gaughan J,Seamon MJ,Porter J. Cold-stored whole blood: A better method of trauma resuscitation?. J Trauma Acute Care Surg; 2019.
6. Cotton BA, Podbielski J,Camp E,Welch T,del Junco D,Bai Y,Hobbs R,Scroggins J,Hartwell B,Kozar RA,Wade CE,Holcomb JB. Early Whole Blood Investigators. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. Ann Surg; 2013.
7. Jones AR, Frazier SK. Increased mortality in adult patients with trauma transfused with blood components compared with whole blood. J Trauma Nurs; 2014.
8. Yazer MH, Jackson B,Sperry JL,et al.. Initial safety and feasibility of cold-stored uncrossmatched whole blood transfusion in civilian trauma patients. J Trauma Acute Care Surg; 2016.
9. Spinella PC, Perkins JG,Grathwohl KW,et al.. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries.. J Trauma; 2009.
10. Perkins JG, Cap AP,Spinella PC,et al.. Comparison of platelet transfusion as fresh whole blood versus apheresis platelets for massively transfused combat trauma patients (CME).. Transfusion; 2011.
11. Nessen SC, Eastridge BJ,Cronk D,et al. Fresh whole blood use by forward surgical teams in Afghanistan is associated with improved survival compared to component therapy without platelets.. Transfusion; 2013.