



Hemoglobinløsninger

REDAKSJONELT

SOLHEIM BG

Ett skritt nærmere kunstig blod?

Diaspirinstabilisert humant hemoglobin (diaspirin crosslinked haemoglobin, DCLHb) vurderes nå av European Medicines Evaluation Agency. En eventuell godkjenning av dette første hemoglobinbaserte legemiddel kan foreligge rundt årsskiftet. Samtidig er flere andre hemoglobinløsninger under klinisk utprøving og forventes markedsført de nærmeste år (1-3). I tillegg kan også forbedrede perfluorkarbonbaserte preparater bli aktuelle.

Hemoglobin i løsning dissosierer fra tetramer til dimer som er toksisk og vasoaktiv, og utskilles gjennom nyrene. Dimerene mister 2,3-DPG og oksygen (O_2)-affiniteten øker. I terapeutiske hemoglobinløsninger er molekylet derfor stabilisert i tetramer- eller polymerform og søkt modifisert slik at O_2 -affiniteten blir mest mulig fysiologisk.

DCLHb ble utviklet på 1980-tallet i et prosjekt med det amerikanske forsvar. Det er stabilisert ved introduksjon av en diaspirinbinding mellom alfa-kjedene. Dette sikrer både hemoglobinets tetramere form og den O_2 -affinitet som hemoglobin har ved tilstedeværelse av 2,3-DPG i erythrocytter. Binding av nitrogenoksid (NO) sammen med effektiv endotelner oksygenfrigjøring kan forklare eksperimentelt observert redusert kapillærperfusjon (1, 4). Kliniske studier indikerer imidlertid så langt ikke redusert kapillærperfusjon i vitale organer, men lett blodtrykksstigning med mobilisering av blod pga. en mindre reduksjon av det venøse blodvolum (T. Reppucci, personlig meddelelse).

Andre produsenter har søkt å stabilisere hemoglobin gjennom andre intramolekylære bindinger eller forskjellige former for kryssbinding mellom hemoglobinmolekylene, alternativt polymerisering av disse (1, 3). Molekylvekten varierer fra 70000 til rundt 300000. Tre firmaer har basert seg på humane erythrocytter som råstoff. To har oppnådd gunstige resultater med bovint hemoglobin som råstoff. En annen mulig fremtidig råstoffkilde er transgene dyr. Rekombinant alfa-alfa stabilisert tetramert hemoglobin produseres av *Escherichia coli* med så godt utbytte at det nå planlegges et produksjonsanlegg. Alle produktene viser fysiologisk O_2 -affinitet og binder NO.

Ingen av produktene har så langt vært immunogene eller utløst allergiske reaksjoner. Heller ikke inneholder de blodtypeantigener. Halveringstiden er bare 10-20 timer. Preparatene gjennomgår omfattende virusinaktivering. De affiserer en del klinisk-kjemiske prøver, derfor vil noen analysemetoder måtte modifiseres.

I kliniske studier har hemoglobinløsning vært infundert i konsentrasjoner på 7-10 g/100 ml, og i volumer på 500-1000 ml (til voksne). Kolloidosmotisk tilsvarer løsningene plasma, samtidig transporterer de O_2 uten den viskositet erythrocytter forårsaker. I tillegg til

NO binder hemoglobin endotoksiner effektivt. Forklaringen på mange av de rapporterte bivirkningene under utvikling av preparatene er trolig nettopp kontaminasjon med endotoksiner. Alle produsentene synes nå å ha kontroll med dette problemet.

Hemoglobinløsninger har vært utprøvd på flere områder. Størst erfaring er vunnet i å redusere eller unngå blodtransfusjon innen hjertekirurgi og ved sjokk/traume. Hemoglobinløsningen sikrer da O₂-tilførsel ved lavere hematokrit, har en moderat vasoaktiv effekt og muliggjør oppsamling og vask av pasientens blod for reinfusjon. Skulle allogen blodtransfusjon likevel bli nødvendig, får man tid til immunhematologisk utredning og valg av optimale blodprodukter. Ved multitraumebehandling synes tidlig bruk av hemoglobinløsning å redusere faren for utvikling av alvorlig sjokktilstand (T. Reppucci, personlig meddelelse).

Andre anvendelsesområder for hemoglobinløsninger:

- Ved septisk sjokk, for å binde NO og dekke det ekstremt høye O₂-behovet.
- Ved trombose/infarkt. Ved å tilføre hemoglobinløsning samtidig som pasienten tappes for eget blod, reduseres blodets viskositet mens O₂-transportkapasiteten opprettholdes. Dermed kan O₂-behovet dekkes selv i trombose-/infarktaffiserte områder. Etter vellykket trombolytisk behandling kan så autologe erythrocytter reinfunderes. Foreløpig foreligger et omfattende dyreeksperimentelt materiale; kliniske studier er påbegynt.
- Ved cancerterapi. Vevsperfusjonen er ofte dårlig i svulstvev, og oksygeneringen er lav. I dyreeksperimentelle studier har hemoglobinløsninger bedret vevsoksygeneringen i solide tumorer og økt følsomheten både for strålebehandling og cytostatika (5).
- Ved stimulering av erytropoesen. En interessant uoppklart observasjon ved de kliniske studiene er at hemoglobinløsninger stimulerer erytropoesen (3).

Kan så hemoglobinløsningene i overskuelig fremtid erstatte behovet for erythrocytter? De vil i akutte situasjoner kunne redusere erythrocyttforbruket og endre forbruksmønstrene, men de kan ikke eliminere behovet for blodgivererythrocytter pga. kort halveringstid. Derfor vil erythrocytter fra blodgivere fortsatt være uunnværlige ved store akutte blødninger der man ikke lykkes i å samle opp og reinfundere pasientens egne blodceller og ved kronisk transfusjonsbehov.

Vil hemoglobinløsningene redusere behovet for blodgivere? Også her er svaret i dag nei. Humane erythrocytter representerer fortsatt det viktigste råstoffet. Først ut i neste århundre kan rekombinant hemoglobin bli en vesentlig råstoffkilde. EU-vedtaket som i praksis forbyr legemidler som inneholder bestanddeler fra kveg, sau eller geit utelukker utnyttelse av bovin hemoglobin. Prionfrykten blir også et viktig argument mot introduksjon av hemoglobin fra transgene dyr.

Hva så med prisen? I et høykostland som Norge vil 250 ml importert hemoglobinløsning neppe bli vesentlig dyrere enn én enhet leukocytffiltrerte SAG-erythrocytter (V.K. Garg, foredrag ved 4. International Business Communication Conference: Blood substitutes. The commercial development and clinical application of oxygen carriers, 1996). Derfor vil trolig klinikere og pasienter velge den sikkerhet som ligger i et smittesikkert blodtypeuavhengig preparat fremfor ikke-smittesikrede blodgivererythrocytter. Skal vi imidlertid satse på nasjonal selvforsyning, vil høy norsk pris på erythrocytter øke prisen på hemoglobinløsningen, og valget blir vanskeligere. På den annen side er valg innen transfusjonsmedisinen ofte styrt av ikke-økonomiske krefter (6).

Hvilken videreutvikling kan vi regne med for hemoglobinløsninger? I tillegg til forlenget halveringstid vil trolig tre utviklingsområder utmerke seg:

- Løsninger som er vasoaktivt nøytrale, dvs. ikke binder NO eller fører til O₂-utløst reduksjon av kapillær perfusjon (3).
- Løsninger med forskjellig O₂-affinitet eller varierende evne til å binde CO₂.
- Løsninger som også etterlikner erytrocyttens evne til å fjerne frie radikaler. Kovalent kobling av superoksiddismutase og -katalase til hemoglobin er en mulighet. En annen er polynitroksylhemoglobin, der 16 NO-grupper er bundet kovalent per hemoglobinmolekyl (7). Polynitroksylhemoglobin nøytraliserer frie radikaler, har tetramer struktur og fysiologisk O₂-affinitet, men binder ikke ytterligere NO. Prekliniske studier er lovende, og kliniske studier er planlagt i 1998. Preparatet er spesielt interessant i forbindelse med iskemi og reperfusjon etter trombose/infarkt, der frie radikaler spiller en sentral rolle i vevsskaden.

Det er derfor sannsynlig at Winslow (1) kan få rett når han forutsier at man i tillegg til første generasjon hemoglobinløsninger vil få skreddersydd forskjellige hemoglobinløsninger for ulike kliniske situasjoner.

Bjarte G. Solheim

LITTERATUR:

1. Fricker J. Artificial blood - bad news for vampires? *Lancet* 1996; 347: 1322.
2. Northoff H, Dinkelmann S. Artificial oxygen carriers - state of the art. *Biomedical Progress* 1996; 9: 337-41.
3. Winslow RM. Blood substitutes. *Science and Medicine* 1997; 4: 54-63.
4. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Boventura J et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 1997; 276: 2034-7.
5. Teicher BA. PEG-Hemoglobin: effects on tumor oxygenation and response to chemotherapy and radiation therapy. *Proceedings 5. International Business Communication Conference: Blood substitutes. Latest pre-clinical and clinical developments. Southborough, MA: IBC USA Conferences, 1997.*
6. Solheim BG, Evensen SA. Blodige beslutninger. Mastergradsavhandling. Oslo: Senter for helseadministrasjon, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 1997.
7. Hsia CJC. Polynitroxyl-Hemoglobin (PNH) as an oxygen carrier and ischemic reperfusion therapeutic. *Proceedings 5. International Business Communication Conference: Blood substitutes. Latest pre-clinical and clinical developments. Southborough, MA: IBC USA Conferences, 1997.*

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no