

Transfusjon av «gammelt» bankblod – tid for nytenkning?

Sammendrag

Bakgrunn. Transfusjon av røde blodceller kan være livreddende. Likevel har det vært vanskelig å dokumentere effekten av transfusjoner hos kritisk syke pasienter selv ved hemoglobinkonsentrasjoner under 8 g/100 ml.

Materiale. I artikkelen belyses bakgrunnen for at vi har fått en noe mer restriktiv transfusjonspolitikk de siste ti årene.

Resultater. Det skjer endringer i erythrocytene under lagring, noe som kan medføre at transfusjon av blod over en viss tappealder ikke gir bedret vevsoksygenering.

Fortolkning. En reorganisering av transfusjonstjenesten med samkjøring av store, regionale blodbankområder bør kombineres med lavere holdbarhetsgrense for blod, ned til f.eks. tre uker. Vi foreslår samtidig to kategorier blodbestilling («akutt blødning pågår» og «andre indikasjoner») og to klasser blod (tappealder under og over ti dager).

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Ulf E. Kongsgaard

u.e.kongsgaard@klinmed.uio.no
Anestesiavdelingen
Radiumhospitalet
0310 Oslo

Bjarte G. Solheim

Immunologisk institutt
Rikshospitalet

Hans Erik Heier

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Ullevål universitetssykehus

Blodtransfusjoner har reddet menneskeliv gjennom mange år. Til tross for at risikoen for transfusjonsrelaterte komplikasjoner er lavere nå enn noen gang tidligere, har det de siste 20 år vært et paradigmeskifte i forståelsen av mulige skadelige effekter av allogent blod (ramme 1). Dette har medført at man har lett etter alternativer til allogene transfusjoner og samtidig stilt spørsmål ved indikasjonen for transfusjon av erythrocytter ved spesifikke hemoglobinnivåer.

Blodtransfusjoner

Erythrocyttransfusjon blir brukt for å bedre transporten av oksygen til vevet. Det har imidlertid aldri vært gjort noen prospektive, randomiserte, kontrollerte undersøkelser som har dokumentert effekt eller klart definerte indikasjoner for transfusjon. Det laveste hemoglobinnivå som tolereres for å unngå organdysfunksjon, blir gjerne kalt kritisk hemoglobinnivå. Dette nivået er dårlig definert, og kan kanskje bare defineres for det enkelte organ, spesifikke situasjoner, den aktuelle sykdoms status og ulike aldersgrupper (1, 2).

Ved å transfundere pasienten vil det totale oksygentilbudet øke, men dette gir ingen garanti for at oksygentilførselen til vevet øker. Ved forhøyet hematokrit øker blodets viskositet. Dermed stiger motstanden i karsengen, noe som normalt resulterer i reduksjon av hjertets minuttvolum. Dersom de tilførte erythrocytter har redusert oksygenleverende evne, kan derfor transfusjon resultere i redusert vevsoksygenering. Fordi det i klinisk praksis er problemer med å fastslå adekvat vevsoksygenering, er dokumentasjonen mangelfull på hvor lav hemoglobinkonsentrasjonen kan være i ulike kliniske situasjoner.

! Hovedbudskap

- Dokumentasjonen for bruk av bestemte hemoglobinkonsentrasjoner som transfusjonskriterium er ikke konklusiv
- Kvaliteten med henblikk på oksygenavlevering til vevet er dårligere ved bruk av gammelt blod
- Det finnes et forbedringspotensial av transfusjonstjenesten i Norge i en samkjøring av store, regionale tappeområder kombinert med lavere holdbarhetsgrense for blod
- En løsning med to kategorier blodbestilling (etter indikasjon) og to klasser blod (etter alder) bør vurderes

Transfusjonskriterier

Det er enkelte pasienter som åpenbart trenger erythrocyttransfusjoner for å overleve, fordi hemoglobinkonsentrasjonen blir for lav. Historisk sett har medisineren basert sin beslutning om å transfundere på pasientens hemoglobinnivå, og ofte ble det satt en grense på omkring 10 g/100 ml. Dokumentasjon som støtter denne arbitrære verdien, har ikke vært konklusiv. Det er store ulikheter med hensyn til transfusjonspraksis (3–6). Sannsynligvis kan vi heller ikke bruke samme retningslinjer for «friske» pasienter som for kritisk syke pasienter.

Det foreligger fem randomiserte og kontrollerte studier der man har sammenliknet ulike transfusjonsstrategier hos kritisk syke og perioperative pasienter (7–11). Disse studiene var relativt små, og de gir ikke noe klart svar på når en pasient bør transfunderes. I 1999 publiserte imidlertid Hébert og medarbeidere resultatene fra en stor, randomisert, kontrollert klinisk multisenterstudie der de undersøkte en restriktiv transfusjonsstrategi hos intensivpasienter (12). Hos den «restriktive gruppen», som først fikk blod ved et hemoglobinnivå på 7 g/100 ml eller lavere, ble det funnet en ikke-signifikant tendens til lavere 30-dagersmortalitet og en signifikant lavere total sykehusrelatert mortalitet sammenliknet med den «liberale gruppen», som fikk blod ved hemoglobinnivå på 10 g/100 ml. Pasientene i den

«restriktive gruppen» mottok 54 % mindre blod.

Denne undersøkelsen konkluderte med at en restriktiv strategi i det minste er sammenliknbar med en liberal strategi hos kritisk syke pasienter. Det var videre lavere tendens til flerorgansvikt i den «restriktive gruppen». Blodet som ble gitt i denne undersøkelsen, var ikke leukocytffiltrert. Det var ingen opplysninger om alder på blodet som ble transfundert.

Transfusjon av «gammelt» blod

Det er kommet flere publikasjoner som har vist at transfusjon av gammelt blod ikke har gitt bedre vevsoksygenering. Transfusjon til rotter med blod lagret under standardbetingelser i 28 dager økte hemoglobinkonsentrasjonen, men korrigerte ikke vevshypoksi, i motsetning til blod som var fem dager gammelt (13). Dette funnet kunne imidlertid ikke bekreftes i en annen dyremodell (14). Redusert kapillær perfusjon i tarmmucosa etter transfusjon med gammelt blod er funnet av flere forfattere (15, 16). I en oversiktsartikkel trekker Spahn (17) frem 17 studier der oksygentilbud og -forbruk ble undersøkt etter at pasienter var transfundert med 1–2 enheter erythrocytter. 15 av disse studiene viste at oksygentilbudet økte, mens forbruket bare gikk opp i fire. Tre retrospektive studier har funnet en assosiasjon mellom alder på transfundert blod og antall dager i intensivavdeling eller mortalitet/morbidityet (18–20).

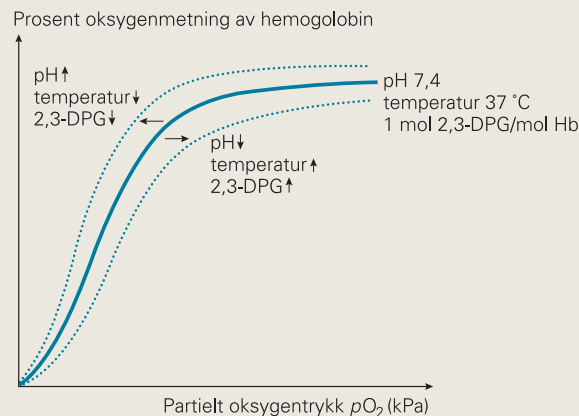
Lagret blod kan derfor resultere i en indirekte skade gjennom dårlig oksygenavlevering, ved at erythrocyttene er stive og ikke kommer gjennom små kapillærer, eller ved skadelige substanser dannet under lagringen. Erythrocyttransfusjon kan derfor paradoksalt nok resultere i vevshypoksi. Dette betyr at allogene blodtransfusjoner kan ha negative effekter, stikk i strid med forventningene.

Endringer i erythrocyttene ved lagring

Holdbarhetsgrensen for erythrocytter er bestemt ut fra kravet om 75 % overlevelse i sirkulasjonen 24 timer etter transfusjon. I løpet av de siste 30 år har innføring av nye tappeløsninger og nye conserveringsløsninger økt holdbarheten fra tre uker til 5–6 uker (21). Overlevelse etter 24 timer gir imidlertid ikke noe svar på erythrocyttens funksjon ved transfusjon eller noe godt bilde av de skadene erythrocyttene påføres under lagring.

Under lagringen skjer det en rekke endringer (22). Noen er reversible, andre irreversible. Na-K-pumpen i erythrocyttmembranen har en annen likevekt ved 4 °C enn ved

Figur 1



Oksygen-hemoglobin-dissosiasjonskurver. Pga. den sigmoidale kurven kan små endringer i partielt oksygentrykk føre til store endringer i dissosiasjon av oksygen fra hemoglobin. Ved redusert pH, høyere temperatur eller økt mengde 2,3-DPG får vi et høyreskift av dissosiasjonskurven, noe som resulterer i større dissosiasjon av oksygen ved normalt partielt oksygentrykk i vevene. Ved hevet pH, senket temperatur eller redusert 2,3-DPG-innhold oppstår venstreskift, og mindre oksygen frigjøres ved normalt partielt oksygentrykk i vev

37 °C. Dette fører til at ekstracellulært kalium (K) stiger til ca. 30 mmol/l i løpet tre uker. Transfusjon av gamle erythrocytter kan derfor føre til hyperkalemi. Etter transfusjon blir imidlertid det intracellulære kaliumnivået normalisert, og en forbigående hypokalemi kan da observeres noen timer etter massive transfusjoner. Hemoglobinet oksygenbærende kapasitet, eller bindingsaffiniteten til O₂, er grafisk representert ved et sigmoidalt forhold mellom hemoglobinmet-

Ramme 1 Risiko ved blodtransfusjon

- Hemolytisk reaksjon (forbytning)
- Smitte
- Allergiske reaksjoner
- Påvirkning av immunsystemet?
- Transplantat-mot-vert-reaksjon

Ramme 2 Alternativer til allogene blodtransfusjoner

- Autodonasjon
- Hemodilusjon
- Autotransfusjon
- Erythropoietin/jern
- Anestesteknikk
- Kirurgisk teknikk
- Medikamenter
- Kunstige oksygentransporterende løsninger

ning og O₂-partialtrykk. Denne kurven påvirkes av flere forhold (fig 1). Konsentrasjonen av 2,3-difosfoglyserat (2,3-DPG) faller til under 10 % i løpet av to ukers lagring, og oksygenfrigivelsen til vevene halveres (23).

Fall av intracellulært adenosintrifosfat (ATP) i løpet av de første 2–3 ukene kan resultere i redusert fleksibilitet i erythrocyttmembranen. Dermed kan i verste fall stive erythrocytter kompromitere mikrosirkulasjonen. Både 2,3-DPG- og ATP-nivået normaliseres i løpet av ca. 24 timer etter transfusjon. Slik vil en vesentlig del av erythrocyttens oksygenavleverende evne og fleksibilitet restitueres. Både 2,3-DPG- og ATP-nivået påvirkes av tappe- og conserveringsløsningenes sammensetning, og nye løsninger under utvikling synes å være vesentlig bedre til å opprettholde nivået (23, 24).

I tillegg til de reversible forandringene foregår det under lagring en gradvis degradering

av cellemembranproteiner, noe som kompromitterer oksygenfrigjøringen (25). En annen viktig irreversibel endring i cellemembranen er at fosfatidylserin bytter plass fra innsiden til utsiden. Dette er en normal prosess ved apoptose og fører til nedregulering av det innate immunsvaret. Fosfatidylserin påvises i økende mengder på erythrocytt- og trombocyttoverflaten under lagring, noe som kan forklare immunhemmende effekter av transfusjoner også etter leukocytffiltrering (26) (J.B. Gorlin, personlig meddelelse). Membranendringene og lavt ATP-nivå resulterer også i økt hemolyse og redusert osmotisk resistens. Fritt hemoglobin kommer dermed ut i plasma og kan pga. svært høy affinitet for nitrogenoksid (27) føre til kar-kontraksjon og kompromittere mikrosirkulasjonen.

Hvorfor kan vi ikke bare få «nytt blod»?

Logistiske og beredskapsmessige forhold

Jo større en blodbank er, desto lettere kan den rotere lageret og redusere lagringstiden. En fire måneders undersøkelse ved Bærum sykehus viste at over 80 % av de transfunderte erythrocyttene var ≥ 16 dager gamle, mens 14 % var 11–15 dager og bare 5 % 1–10 dager (Ø. Flesland, personlig meddelelse). Ved Blodbanken i Oslo var på den annen side hele 71,5 % av erythrocyttene (1 171 enheter) yngre enn ti dager gamle 6.3. 2002. Dette illustrerer hvordan det er mulig å holde mengden gamle erythrocytter lav på i en stor blodbank med høy aktivitet.

Økonomi

En enhet SAG-blodceller koster i dag fra Blodbanken i Oslo kr 1 190, andre blodbanker beregner opptil kr 1 300. Utdateringen er gjennomgående lav ved store blodbanker, men ofte høyere ved de små (28). Innføring av lavere holdbarhetsgrense vil med dagens blodbankstruktur nødvendigvis føre til høyere utdateringsfrekvens og således øke prisen på blodproduktene. Prisøkningen må søkes minimalisert, bl.a. gjennom organisatoriske tiltak.

Hva kan vi forbedre?

Reorganisering av blodbankene

En mulig forbedring ville være en reorganisering av transfusjonstjenesten ved at de mindre blodbankene endres til rene tappestasjoner for region- og sentralsykehus. Der hvor tappestedene fortsatt skal yte blodbankservice for sykehuset, kunne så blodproduktene roteres ukentlig. En slik samkjøring av store regionale tappeområder burde kombineres med redusert holdbarhetsgrense for blod, ned til f.eks. tre uker.

Prioritering av pasientgrupper

Siden en vesentlig del av erytrocyttenes oksygenleverende evne og fleksibilitet restitueres i løpet av ca. 24 timer etter transfusjon, er det viktig å prioritere pasienter med akutt behov for funksjonelle erytrocytter når det gjelder blodposens alder. Dette kan gjøres ved innføring av to kategorier ved blodbestilling:

- Akutt blødning pågår
- Andre indikasjoner

Dette burde resultere i at vi gir det nyeste blodet til de mest kritisk syke pasientene. Blodet inndeles i to klasser, f.eks. med tappealder under og over ti dager. Står man overfor en akutt, stor blødning på operasjonsstuen med behov for multitransfusjoner, ville det være ideelt å gi det nyeste blodet akkurat på de tidspunktene der man har sikre tegn på kompromittert organfunksjon pga. redusert oksygentransportkapasitet. Dette er ikke mulig å gjennomføre i praksis.

En løsning med to kategorier blodbestilling og to klasser blod, som skissert over, burde derimot være gjennomførbart. Hos pasienter med lavt hemoglobinnivå som skal gjennomgå større kirurgiske inngrep der man forventer store blodtap, kan det for øvrig være riktig å gi blodtransfusjon 24 timer preoperativt, slik at erytrocyttene restitueres før operasjonen. En slik strategi kan riktignok medføre at enkelte pasienter får unødvendige transfusjoner, noe som er betenkelig all den tid en blodtransfusjon ikke er helt uten risiko.

Alternativer til blodtransfusjon

Erytrocyttransfusjoner vil også i fremtiden være nødvendig og livreddende. På grunn av potensiell risiko forbundet med transfusjoner, samt ressursbegrensning og kostnader, bør man imidlertid alltid vurdere alternativer til allogene transfusjoner der det er mulig. I ramme 2 er listet enkelte strategier som kan være aktuelle for å oppnå «blodsparing». Det er utenfor formålet med denne artikkelen å gå i detaljer for hver av disse metodene. Kort nevnes at preoperativ tapping og lagring frarådes (29). Hemodilusjon med tapping av blod ved innledning av operasjon er aktuelt hvis hemoglobinnivået er høyt. Peroperativ autotransfusjon kan sannsynligvis brukes i større grad. Preoperativ optimalisering av hemoglobinet gjennom jerntilførsel og riktig kosthold er alltid viktig. Erytropoietin kan vurderes hos noen pasientgrupper (30).

Hemoglobinløsninger basert på humant råstoff vil trolig falle altfor dyrt, og de bovint baserte vil vi neppe komme til å bruke i Europa. Derimot kan fluorokarboner bli et alternativ, spesielt ved «forsterket hemodilusjon», som beskrevet av Keipert & Stehling (31).

Konklusjon

Blod er en viktig ressurs som vi er forpliktet til å forvalte på skikkelig måte. Vi må leve med en situasjon der vi ikke bare kan transfundere «nytt» blod, selv om vi vet at kvaliteten med henblikk på oksygenavlevering til

vevet er dårligere ved bruk av «gammelt» blod. En reorganisering med samkjøring av store, regionale tappeområder burde kombineres med lavere holdbarhetsgrense for blod, ned til f.eks. tre uker. En løsning med to kategorier blodbestilling og to klasser blod bør vurderes. Med dagens tappe- og preserveringsløsninger for røde blodceller vil det være naturlig å skille mellom røde blodceller som er under og over ti dager gamle. En mer bevisst holdning til transfusjonskriterier og mer utbredt bruk av alternativer til blodtransfusjon vil også kunne bidra til redusert behov for transfusjoner.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1999; 27: 2194–200.
3. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European countries. *Transfus Med* 1994; 4: 247–9.
12. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled, clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409–17.
17. Spahn DR. Benefits of red blood cell transfusion: where is the evidence? *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine* 1999; 1: 6–10.
18. Martin CM, Sibbald WJ, Lu X, Hébert P, Schweitzer I. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. *Clin Invest Med* 1994; 17: 24.
19. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfusion in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1256–1.
28. Flesland Ø, Bergan TO, Ørjasæter H. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2000. Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin. Oslo: Norges Røde Kors Blodprogram, 2001.
29. Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2001; 41: 1459–62.
30. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 2346–50.
31. Keipert P, Stehling L. Augmented acute normovolemic hemodilution: using a perfluorochemical-based intravenous oxygen carrier to decrease allogeneic blood transfusion in elective surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2001; 3: 11–6.