

Blodtransfusion aldrig helt biverkningsfri

Filtrerade erytrocytkoncentrat bör användas

I en randomiserad multicenterstudie från Kanada fann man att en restriktiv strategi avseende blodtransfusion är åtminstone lika bra, om inte bättre, än en liberal transfusionsstrategi när det gäller svårt sjuka patienter. Mortaliteten var lägre när en restriktiv strategi för blodtransfusion tillämpades.

I en randomiserad studie från Nederländerna har man dessutom funnit en korrelation mellan mortalitet och leukocytinnehåll i transfusionsblod.

Kort historik om riskerna

Vid blodtransfusion överförs biologisk vävnad från en individ till en annan, vilket alltid medför en potentiell risk för mottagaren. Under första hälften av 1900-talet var det framför allt blodgruppsserologiska orsaker till mortalitet och morbiditet i samband med transfusion, men efter upptäckten av ABO- och Rh-systemen framstod överförande av smittämnen från blodgivaren som det största problemet.

Under 1960- och början av 1970-talet förekom flera fall av hepatit B hos patienter som erhållit blodtransfusion. Smittkällan kunde spåras till blodgivare. Detta ledde till införande av HBsAg-screening av blodgivare, varefter transfusion ansågs vara så riskfri att blodtransfusion gavs på vida indikationer.

Detta förändrades dock abrupt i början av 1980-talet, då spridningen av HIV-virus blev uppenbar. Även upptäckten några år senare av hepatit C-virus, som kunde överföras med transfusion och orsaka kronisk hepatit och levercirros, medförde en rädsla för blodtransfusion.

Författare

AGNETA SHANWELL

med dr, överläkare, klinikchef för transfusionsmedicin, LabMedicin, Huddinge sjukhus.

I dagsläget har vi kontroll över dessa sjukdomars spridning via transfusion. Det finns inget känt fall av HIV-1-smitta i Sverige orsakad av blodtransfusion efter det att obligatorisk screening av blodgivare infördes i december 1985. Det finns inte heller något rapporterat fall av transfusionsöverförd hepatit C sedan andra generationens test infördes i Sverige 1992.

Beträffande hepatit B förekommer ett till två fall per år där transfusionsöverförd smitta ej med säkerhet kan utslutas.

Ingen rapporteringskyldighet

Det föreligger ingen central rapporteringsskyldighet avseende bakteriekontamination av blodkomponenter. Undertecknad känner till fem fall av sepsis på grund av bakterier i trombocyt-koncentrat (inget dödsfall); det har antytts att idag är bakterier i trombocyt-koncentrat den vanligaste orsaken till transfusionsorsakad mortalitet [MA Blajchman, European Congress of the International Society of Blood Transfusion, Jerusalem, 1999].

Man kan tryggt säga att blodtransfusion aldrig förr har varit så säker som idag, men kan vi nöja oss med det?

Kanadensisk studie

I en nyligen publicerad artikel i New England Journal of Medicine beskrivs en randomiserad studie från Kanada som visar att svårt sjuka patienter som transfunderades liberalt har en sämre 30-dagars överlevnad än patienter med en striktare transfusionsindikation [1].

Den kanadensiska studien, Canadian Critical Care Trials (CCCT), är en prospektiv, randomiserad multicenterstudie som utförts för att utvärdera den på intensivvårdsavdelningar (IVA) gällande praxis beträffande indikation för blodtransfusion. Vuxna patienter med ett hemoglobinvärde (Hb) lägre än 90 g/l som förväntades stanna mer än

Antal leukocyter i erytrocytkoncentrat

Antalet leukocyter i en blodkomponent varierar och beror dels på blodgivarens blodstatus, dels på hur blodkomponenten har framställts. I genomsnitt innehåller en enhet helblod (450 ml) ca 2×10^9 leukocyter.

I USA och Kanada tar man normalt inte bort leukocyterna ur erytrocytkoncentrat, och där innehåller en enhet ca 2×10^9 leukocyter.

I Europa, däremot, tar man bort ca 60 procent av leukocyterna när man framställer blodkomponenter; här innehåller ett erytrocytkoncentrat ca $0,8 \times 10^9$ leukocyter. Filtrerade erytrocytkoncentrat innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter oavsett om leukocytfiltreringen sker i samband med framställningen på blodcentralen (pre-storage) eller vid transfusionen (bedside).

ett dygn på IVA inkluderades i studien. Exklusionskriterier var pågående blödnings, kronisk anemi ($Hb < 90$ g/l minst en månad före inläggning på sjukhuset), graviditet eller medverkan i andra studier. Även hjärndöda och moribunda patienter uteslöts.

838 patienter randomiserades i två grupper. I grupp A fick patienterna erytrocytkoncentrat så att Hb-värdet låg mellan 100 och 120 g/l (420 patienter). I grupp B gavs erytrocytkoncentrat så att Hb-värdet låg mellan 70 och 90 g/l (418 patienter). Mortalitet, oavsett orsak, inom 30 dygn efter randomisering mättes. Även mortalitet, oavsett orsak, inom 60 dygn under vårdtiden på IVA och under hela sjukhusvistelsen registrerades.

Studien var väl upplagd och utförd. Bortfallet var endast 1 procent av de randomiserade patienterna. Av logistiska skäl var studien inte blind. De randomiserade grupperna var jämförbara beträffande kön, ålder, initialt Hb-värde,

antal erhållna blodtransfusioner före randomisering, primär diagnos, samtida andra svåra sjukdomar, infektioner, hjärtsjukdomar, organsvikt och farmakologisk support.

Patienter i grupp B erhöill färre enheter erytrocytkoncentrat ($2,6 \pm 4,1$; medelvärde ± 1 standarddeviation) än patienterna i grupp A ($5,6 \pm 5,3$; $P < 0,01$), vilket medförde ett Hb-värde på $85 \pm 0,7$ g/l i grupp B, $107 \pm 0,7$ g/l i grupp A ($P < 0,01$). Antal transfunderade erytrocytkoncentrat var 54 procent mindre i grupp B.

Även om skillnaden i mortalitet efter 30 dagar inte var statistiskt signifikant var den totala sjukhusmortaliteten signifikant lägre i grupp B än i grupp A (22,2 procent jämfört med 28,1 procent; $P = 0,05$). Subgruppsanalyser visade att bland patienter som inte var lika svårt sjuka, och bland patienter yngre än 55 år, löpte patienterna i grupp B hälften så stor risk att dö inom 30 dagar som patienterna i grupp A ($P = 0,01$ respektive $P = 0,03$).

Författarna drar slutsatsen att en restriktiv transfusionspolicy är bättre, eller åtminstone lika bra, som en liberalare, och rekommenderar att Hb-värdet hos IVA-patienter bör hållas mellan 70 och 90 g/l.

Immunmodulerande effekt

Det har påvisats att blodtransfusion har en immunmodulerande effekt. Detta beskrevs 1973 av Opelz och medarbetare, som visade att njurtransplantat hade en bättre överlevnad om recipienten hade fått blod (helblod) före transplantationen [2].

Allogen blodtransfusion medför en generell uppreglering av det humoral immunförsvaret och en nedreglering av det cellulära. Ökad antikroppsproduktion mot HLA klass I-antigen och minskad hudhypersensitivitet, minskad T-cellsproliferation och minskad NK-cellsfunktion har påvisats hos transfunderade patienter och i djurexperiment [3].

” Det finns också möjlighet att minska antalet blodtransfusioner utan att ändra på indikationerna för transfusion. Enligt min åsikt bör större ansträngningar göras för att tillämpa och utveckla kirurgisk teknik som minimerar blödningens storlek och därmed även transfusionsbehovet. Det finns också flera läkemedel som kan användas för att stoppa blödningar och minska blödningens storlek.

Dessa förändringar tros vara orsak till de experimentella och epidemiologiska observationer som visar att allogen blodtransfusion är associerad med förbättrad överlevnad av organtransplantat [2], ökad frekvens av postoperativa bakterieinfektioner [4], ökat återfall i malign sjukdom [5] samt minskad risk för habituell abort [6]. Flera kliniska studier visar samband mellan allogen blodtransfusion och ökad frekvens av postoperativa bakteriella infektioner, eller återfall i malign sjukdom, men det finns även studier som inte kan visa ett sådant samband [5, 7-8].

I djurförsök är det däremot entydigt visat att blodtransfusion medför en ökad risk för malignitet, och att effekten av transfusion beror på allogena leukocyter i transfunderat blod [9].

Man kan inte av CCCT-studien utesluta att mortaliteten kan ha påverkats av övervätskning eller sämre cirkulation av blod på grund av ökad viskositet till följd av det högre Hb-värdet. En annan förklaring till den högre mortaliteten skulle kunna vara att den orsakades av immunologiska effekter på grund av

ANNONS

ANNONS

allogen transfusion. Data som stöder detta antagande finns i en nederländsk studie [10].

Den nederländska studien

I den nederländska studien påverkades morbiditet och mortalitet av leukocyter i transfusionsblod. Man hade i en randomiserad prospektiv studie kartlagt infektionsfrekvensen efter transfusion med erythrocytkoncentrat respektive filtererat erythrocytkoncentrat i samband med hjärtkirurgi [10].

Patienterna skulle inte ha fått transfusion de närmast föregående sex månaderna. 944 vuxna patienter som skulle genomgå hjärtkirurgi randomiserades i tre grupper. En grupp fick ofiltrerat erythrocytkoncentrat, en grupp fick erythrocytkoncentrat som var filtererat på blodcentralen i samband med framställningen (prestorage) och en tredje grupp fick erythrocytkoncentrat som filterades i samband med transfusionen (bedside). 30 patienter exkluderades (19 på grund av nyligen genomgången blodtransfusion, 11 på grund av utebliven operation). Studien omfattade alltså 914 patienter.

Resultatet från randomiseringen var okänt för både kirurg och anestesilog. Indikation för transfusion var att försöka hålla Hb-värdet >96 g/l. Det som mättes i första hand var postoperativ infektion och nytillkomna HLA-antikroppar (primära slutmåtpunkter), i andra hand (sekundära slutmåtpunkter) mortalitet, sjukhusvårdens längd och andra postoperativa komplikationer. Patienterna i de tre grupperna var jämförbara med avseende på kliniska variabler.

Bakteriella postoperativa infektioner var vanligare i gruppen som fått ofiltrerat erythrocytkoncentrat: 23,0 procent jämfört med 16,9 respektive 17,9 procent i de två grupperna som fick filterade erythrocytkoncentrat. Skillnaden var inte statistiskt signifikant i »intention to treat»-analysen ($P=0,13$), men i subgruppsanalys av patienter som

fått >3 enheter erythrocytkoncentrat var skillnaden signifikant ($P=0,04$).

Mortalitet inom 60 dagar efter kirurgi visade signifikant skillnad mellan de tre grupperna (7,8 procent i gruppen med ofiltrerat erythrocytkoncentrat jämfört med 3,6 respektive 3,3 procent i grupperna med filterade erythrocytkoncentrat; $P=0,019$). En hög signifikans påvisades hos patienter som avled av icke kardiologisk orsak ($P=0,001$).

Antalet blodtransfusioner visade en klar doseffekt beträffande postoperativ mortalitet inom alla tre grupperna. I dessa analyser framkom dock ingen skillnad mellan erythrocytkoncentrat som filterats vid framställning respektive vid transfusion.

Kliniska studier behövs

De båda tidigare refererade studierna är väl upplagda och genomförda av välrenommerade forskargrupper, men de statistiskt signifikanta resultaten bygger till stor del på subgruppsanalyser, och resultaten behöver bekräftas ytterligare. Det behövs randomiserade kliniska studier för att klargöra hur morbiditet och mortalitet påverkas av transfusion.

Beslut att transfundera erythrocyter bör vara en klinisk bedömning snarare än baserat på ett enskilt Hb-värde. Det finns data som antyder att ökat systemiskt syrgasavgivande med olika behandlingsmetoder, även innefattande blodtransfusion, minskar mortaliteten hos svårt hjärtsjuka patienter. Beslut att transfundera erythrocyter till svårt sjuka patienter bör därför även inkludera en hjärt-kärlbedömning [11].

Den nedre säkra Hb-gränsen för transfusion hos olika patientkategorier behöver fastställas genom randomiserade studier.

Transfusionsstrategi

Nyttan av blodtransfusion vid massiva blödningar och vid grav anemi är uppenbar, men transfusion kan aldrig bli

hundraprocentigt biverkningsfri och det är viktigt att inte transfundera »i onödan». Blod är dessutom en bristvara och bör därför ej överutnyttjas. I CCCT-studien minskade blodåtgången med hälften i gruppen med restriktiv transfusionspolicy.

I avvaktan på randomiserade studier som fastställer indikationer för blodtransfusion bör man enligt de kanadensiska författarna ha en restriktiv attityd till transfusion.

Det finns också möjlighet att minska antalet blodtransfusioner utan att ändra på indikationerna för transfusion. Enligt min åsikt bör större ansträngningar göras för att tillämpa och utveckla kirurgisk teknik som minimerar blödningens storlek och därmed även transfusionsbehovet. Det finns också flera läkemedel som kan användas för att stoppa blödningar och minska blödningens storlek. Exempel på sådana preparat är desmopressin (DDAVP), tranexamsyra och aprotinin [12-14].

Det finns dessutom möjlighet att med hjälp av erytropoietin höja den endogena erythrocytproduktionen och därigenom minska behovet av transfusion, en metod som används vid bl a renal anemi.

Preoperativ autolog blodgivning kan användas i selekterade fall, liksom peroperativ blodgivning för att sänka hematokriten. Vid större operativa ingrepp kan olika typer av blodåtergivning i samband med operation övervägas [15].

Stora fördelar med filterade erythrocytkoncentrat

Resultaten i dessa studier ger vid handen att blodtransfusion kan orsaka ökad risk för mortalitet. Denna ökade mortalitet kan troligen undvikas/reduceras genom att leukocyterna filteras bort från transfusionsblodet.

Filterade erythrocytkoncentrat har även andra fördelar. Genom att konsekvent använda filterade blodkomponenter kan man förhindra transfusions-

överförd (CMV) [1], transfusioner talet patienter på grunda minska an fraktära [19]. Någon trerade enda skäl nenter filter Att leukoc kostar ca 2 hus har se erythrocytk dan våren ponenter i senaste ha infört ell att införa blodkomp hundra pro Någon visar att nadseffekt ra alla eryt centrät fin min perso är att filtre användas tion för föreligger

Referens

1. Hébert P, Blajchman H, Hall J, Marshall G, Arello G, center, controlle of transfu ments in N Engl J Med 1999; 340: 409.
2. Opelz G, Mickey PI. Effect ent kid

cytomegalovirusinfektion minska antalet febrila reaktioner [17], minska andrar som blir HLA-immuniserad av transfusion [18] samt let patienter som blir reot trombocytransfusioner

edicinsk nackdel med filtrocytkoncentrat finns ej; varför inte alla blodkomposas är den högre kostnaden. filtrera en blodkomponent 0 kronor. På Huddinge sjukn 1997 ca 95 procent av alla centralt filterats, och se-999 filtreras alla blodkomödra Stockholm. Under det året har flera andra sjukhus

planerar filtrerade enter till ent.

udie som är kost- t att filtre- rocytkon- s ej, men iga åsikt t blod bör r indika- ansfusion

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidsskrifter och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

- 101: 299-308.
4. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-6.
5. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med*. 1994; 118: 371-9.
6. Unander AM. The role of immunization treatment in preventing recurrent abortion. *Transfus Med Rev* 1992; 6: 1-16.
7. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; 84: 1703-21.
8. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion of white-cell-containing allogeneic blood components and postoperative wound infection: effect of confounding factors. *Transfus Med* 1998; 8: 29-36.
9. Bordin JO, Bardossy L, Blajchman MA.

Growth enhancement of established tumors by allogeneic blood transfusion in experimental animals and its amelioration by leukodepletion: The importance of the timing of leukodepletion. *Blood* 1994; 84: 344-8.

10. Van de Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97: 562-8.

11. Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1618-23.

12. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The

14. Green D, Wong CA, Twardowski P. Efficacy of hemostatic agents in improving surgical hemostasis. *Transfus Med Rev* 1996; 10: 171-82.
15. Socialstyrelsen. Rapport om autolog transfusion. Autolog transfusion och andra möjligheter att minimera allogen blodtillförsel. SoS-rapport 1995:14.
16. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603.
17. Sirchia G, Rebulla P. Evidence-based medicine: the case for white cell reduction. *Transfusion* 1997; 37: 543-9.
18. Oksanen K, Kekomäki R, Ruutu T, Koskimies S, Myllylä G. Prevention of alloimmunization in patients with acute leukemia by use of white cell-reduced blood components – a randomized trial. *Transfusion* 1991; 31: 588-94.
19. Saarinen UM, Kekomäki R, Siimes MA, Myllylä G. Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leukocyte-free blood components. *Blood* 1990; 75: 512-7.