

Transfusion av äldre blod- produkter kan utgöra en risk

Kunskapsläget om lagring och transfusionsrelaterade skador är oklart

FREDRIK TORNOVIST, doktorand, AT-läkare, Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus, Lund

KERSTIN IVARSSON, med kand, Lunds universitet

MARIA DAHLSTRÖM FRANSSON, med kand, Lunds universitet

ANNE-CHRISTINE SCHMIDT-MELBYE, överläkare, Labmedicin Skåne, VO transfusion och immunologi

LARS ALGOTSSON, med dr, överläkare, Lunds universitet; VO thoraxkirurgi, anestesi och thoraxintensivvård, Skånes universitetssjukhus, Lund

ULF SCHÖTT, docent, överläkare, Lunds universitet; VO intensiv- och perioperativ vård, Skånes universitetssjukhus, Lund
ulf.schott@skane.se

Lagring av erytrocytkoncentrat, plasma och trombocyter på blodcentraler medger ökad tillgång till blodkomponenter för akuta och elektiva transfusioner. I dag fraktioneras helblod i komponenterna erytrocyter, plasma och trombocyter samt leukocytbefrias inom ett dygn efter tappning. Erytrocyter och färskplasma lagras i 2–6 °C upp till 42 respektive 14 dagar. Trombocyter lagras vid 22 °C upp till 7 dagar. Färskfrusen plasma kan lagras upp till 3 år (frys till minst -25 °C) [1].

Frågan är dock hur länge det är möjligt att lagra blod som är både säkert och funktionellt. Laborativa studier visar att blodkomponenter som förvaras under lång tid före transfusion uppvisar förändringar. Resultaten av denna ex vivo-forskning av äldre datum är tämligen okontroversiella och finns sammanfattade i flera översiktsartiklar [2-4]. Dessa förändringar, »storage lesions«, fortsättningsvis benämnda lagringslesionser, kan påverka blodkomponenternas hållbarhet och möjligen deras funktion [5-7]. Det diskuteras om transfunderat blod (erytrocyter, plasma och trombocyter) också kan ge upphov till transfusionsrelaterad immunmodulation (TRIM), ett begrepp som innefattar både nedsatt och ökat immunsvär [8].

Forskningsläget är dock osäkert. Många av lagringslesions- och TRIM-studierna uppvisar brister, och det saknas större randomiserade, kontrollerade kliniska studier som ger evidens för inverkan av lagringslesionser och TRIM på morbiditet och mortalitet. I nuläget dominerar forskningen av retrospektiva kohortstudier, ofta behäftade med oklarheter om tex hur blodkomponenter framställts, antalet transfunderade enheter, varierande ålder på dessa och riskfaktorer hos patienterna [9]. Det råder brist på studier där patienter enbart fått äldre eller yngre blodkomponenter. Det är också svårt att jämföra utgången för olika patienter som inte från början haft

jämförbara hälsolägen [10, 11]. Vi har därför gjort en litteraturgenomgång kring olika blodkomponenters lagringslesionser och TRIM med koppling till perioperativ vård och intensivvård bland vuxna patienter.

Blodkomponenternas ålder tycks ha betydelse

Två stora retrospektiva amerikanska studier som omfattar ca 6 000 respektive 5 000 patienter som genomgått hjärtkirurgi respektive hade diagnosen allvarlig kardiovaskulär sjukdom antyder ökad mortalitet hos patienter som transfunderats med äldre blod [11, 12]. Studien av Koch et al har dock kritiserats för metodologiska fel. Kritikerna menar bla att deras uppdelning i blod lagrat 15 dagar eller mer respektive 14 dagar eller mindre inte ger två distinkt skilda lagringstider för jämförelse [9]. Det kan också diskuteras hur generaliserbara resultaten i studien är då patientgruppen som undersöktes hade hög medelålder och genomgick kirurgi som krävde kardiopulmonell bypass, vilket i sig är en extrem situation för patienterna [13].

Äldre blodprodukter har visats öka både mortaliteten och risken för multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) hos barn. Gauvin et al [14] har gjort en multinationell randomiserad studie på 455 pediatrika IVA-patienter där de jämförde det transfunderade blodets ålder och utfallet hos patienterna. De såg ökad mortalitet och MODS hos de patienter som fick blod äldre än 21 dagar. Patienter som fick blod äldre än 14 dagar hade ingen ökad mortalitet, däremot ökad risk för MODS. Risk för djup ventrombos och mortalitet efter multiorgan-svikt har också setts hos traumapatienter som fått äldre blod [15]. En stor skandinavisk epidemiologisk studie på 387 130 patienter med mycket varierande diagnoser visade dock ingen ökad risk med äldre blod (30–42 dagar) [16].

Lagring och kvalitet på erytrocytkoncentrat

Flera studier visar att erytrocyternas kvalitet försämras under lagring [17-20]. Under lagringstiden genomgår erytrocyterna en serie biokemiska/metabola, biomekaniska och oxidativa förändringar som, enligt vissa författare, skulle kunna påverka den kliniska utgången [5-7]. En del studier talar dock emot konsekvenser av blodets förändrade egenskaper. Henkelman et al [21] drar i sin studie slutsatsen att de biokemiska och mekaniska förändringarna hos lagrade röda blodkroppar inte påverkar cellernas förmåga att deformeras och aggregera. Yap et al kan inte påvisa något samband mellan transfunderat äldre blod och tidig mortalitet, njursvikt, pneumoni och behov av intensivvård eller intubering [22]. Här kan invändas

SAMMANFATTAT

Erytrocyter lagras rutinmässigt upp till 42 dagar, men funktionsförmågan försämras av lagringslesionser.

Flera retrospektiva studier antyder ökad mortalitet och multiorgan-svikt hos patienter som transfunderats med äldre blod. Både lagringslesionser och transfusionsrelaterade immunmodulerande (TRIM) mekanismer kan ha betydelse.

Blodtransfusion i sig oavsett ålder kan också innebära en risk, och det är viktigt att

undvika onödiga transfusioner.

Blod är en bristvara, och att reservera färskare blodkomponenter för vissa patienter kan vara svårt i dagsläget. Autotransfusion kan ha fördelar.

Kunskapsläget om lagringslesionser och TRIM är inte optimalt. Prospektiv forskning kring användning av blodkomponenter relaterad till lagringstid inom anestesi och intensivvård behövs.

att även patienter som fått så lite som två enheter blod finns med i undersökningen. Weinberg et al drog i sitt arbete slutsatsen att det krävdes minst tre transfunderade enheter för att uppnå en signifikant skillnad i klinisk utgång mellan patienter som fått färskare blod och patienter som fått äldre blod [6].

Strukturella och biokemiska förändringar kan ge komplikationer som nedsatt mikrocirkulation och leverans av syre, proinflammatoriska konsekvenser och endotelskada [19, 20, 23-25] (Fakta 1). Bland annat ökar lagrade erythrocyter interaktionen med endotelet, och detta förstärks ytterligare av endotoxiner och inflammatoriska cytokiner. Erythrocyternas minskade flexibilitet och ökade interaktion med det vaskulära endotelet försämrar det mikrovaskulära flödet [2, 26]. Den lokala mikrocirkulationen har betydelse för möjligheten att effektivt syresätta vävnaderna [27, 28]. Dessa studier står emellertid inte oemotsagda. Walsh et al fann tex ingen evidens för sämre syresättning i sin prospektiva, dubbelblindade, randomiserade studie, där blod <5 dagar gammalt gavs till vissa patienter och blod >20 dagar gammalt till andra och syresättningen därefter mättes [29].

Lagring och andra konsekvenser

En annan konsekvens av lagring är den minskade halten av 2,3-difosfoglycerat (2,3-DPG). 2,3-DPG försvårar inbindningen av syre till hemoglobin. Syret binder lättast till hemoglobin under högt syrgastrick i lungorna, medan 2,3-DPG möjliggör för syret att avlämnas vid det lägre trycket ute i vävnaderna. Minskningen av 2,3-DPG i erythrocyter som lagrats gör att syrets dissociationskurva förskjuts åt vänster, vilket försvårar syrgasdissociationen till vävnaderna. Vanligtvis tar det cirka ett dygn att återställa halterna av 2,3-DPG efter transfusion, men det kan ta upp till 72 timmar [26, 30].

Under lagringen minskar även halten av adenosintrifosfat (ATP) [31, 32]. ATP påverkar cellmembranens flexibilitet, exponering för fosfatidylserin i det yttre membranet och cellens livsduglighet och har vasodilatatoriska egenskaper, men det är inte säkert att detta påverkar transfusionsresultatet. Till viss del verkar erythrocyterna anpassa sig till sin omgivning under lagringen [21]. Lagring av erythrocyter kan också försämra frisättning av vasodilatatorn NO [33], vilket påverkar erythrocytens deformabilitet, trombocyttaggregation och blodflödesreglering [32]. En annan mekanism är att hemolys ger fritt Hb, som i sin tur binder NO i blodpåsen men även endotelialt frisatt NO och därigenom ger ökad risk för vasokonstriktion efter transfusionen [2]. Bindningen och inaktivering av NO kan också leda till trombos, ökad leukocytadhesion/diapedes, ökad kärlpermeabilitet och proliferation av glatt muskel efter kärlskada [34]. En asiatisk studie visade att hemolysen stadigt ökade under lagringstiden för erythrocyter lagrade i SAGM-lösning (salt, adenin, glukos, mannitol): från 0,1 procent dag 0 till närmare 0,6 procent dag 42 [35].

Djurstudier med färskt och äldre blod

Rigamonti et al [36] har gjort en rättstudie där de tappade djuren på blod och därefter delade upp dem i två grupper: den ena fick tillbaka blodet efter en timme och den andra fick blod som var lagrat i en vecka. Under den veckan uppmättes signifikant sänkt pH, p_aO_2 och ökad p_aCO_2 . Det lagrade blodet visade ingen hemolys in vitro, däremot ändrad morfologi.

Det har även gjorts studier på hamster, där man utsatte djuren för en blödning med 50 procent av blodvolymen och en timmes chock. Därefter transfunderades 25 procent av blodvolymen med blod som hade högt eller lågt partiellt syretryck, 10 respektive 50 mm Hg. Det partiella syretrycket i blodpro-

FAKTA 1. Lagringslesioner hos erythrocyter och mekanismer

- Morfologiska förändringar bla cellerna sämre deformabilitet och endotelinteraktioner.
- Minskad halt av 2,3-DPG försämrar syreavgivningen i vävnaderna (dock reversibelt inom något dygn).
- ATP minskar i blodet och påverkar bla cellmembranen och blodflödesregleringen.
- NO-frisättningen reduceras, vilket bla ger sämre blodflödesreglering och deformabilitet hos erythrocyterna.
- Fritt Hb ökar på grund av hemolys och binder upp NO, vilket bla försämrar blodflödesregleringen.
- pH, laktat och kalium stiger.

Effekterna ökar efter några dagars lagringstid, men de kliniska effekterna är oklara. Adekvata prospektiva, randomiserade, kontrollerade studier saknas.

dukter blir påverkat av 2,3-DPG på så sätt att låga nivåer av 2,3-DPG ger minskat syretryck. Efter transfusionen var det ingen skillnad mellan de två grupperna i arteriellt p_aO_2 , men vävnads- pO_2 , venöst pO_2 och syreupptaget var signifikant högre i gruppen som fick blod med lågt syretryck [37]. Denna studie indikerar att traumapatienter med massiv blödning skulle få ökad vävnadssaturation av äldre blodprodukter!

Fördelar med leukocytbefriade blodkomponenter

Erythrocyterna leukocytbefrias regelmässigt före lagring [38]. Det finns vetenskapligt stöd för denna behandling. Risken att överföra cytomegalovirus (CMV) vid transfusion med leukocytreducerat blod är visserligen försvinnande liten, men en CMV-infektion kan i värsta fall leda till döden för immunosupprimerade patienter, vilket är en viktig anledning till leukocytreducering av blodkomponenter [39]. Risken för HLA-immunisering minskar också drastiskt [40].

Immunmodulatoriska effekter, tex minskning av proinflammatorisk tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) och därtill ökning av antiinflammatoriska IL-10, dämpas om blodet leukocytreduceras före lagring [41]. Matrixmetallproteaser ackumuleras bland erythrocyter vid lagring och kan ge upphov till proinflammatoriska reaktioner hos neutrofila granulocyter. Även denna effekt kan minskas genom leukocytreducering innan blodkomponenterna lagras [42]. Att risken för allvarliga följder av blodtransfusioner, som organ dysfunktion och ökad mortalitet, reduceras genom leukocytreduceringen i samband med tappning har kunnat visas i djurförsök [43].

Det finns minst en fördel med att leukocytreducera erythrocyterna efter blodlagring (om detta inte gjorts före). In vitro studier visar att polymorfkärniga leukocyter aktiveras med ökad cytotoxicitet och apoptos som följd och att effekten ökar med lång lagringstid (över 21 dagar). Denna effekt har setts minska vid leukocytreducering efter lagring, vilket skulle kunna ha betydelse för risken för immunmodulatoriska effekter [44].

Lagringslesioner hos övriga blodkomponenter

Färskplasma leukocytreduceras före lagring för att minska risken för HLA-immunisering, transfusionsreaktioner och överföring av CMV [45]. Leukocytreducering minskar även halten av cytokiner i färskplasma, medan komplementfaktorerna C3a och SC5b-9 ökar oberoende av filtrering [46]. I färskplasma ses förändrad, främst minskad, förekomst av koagulationsfaktorer och ökad komplement- och kontaktaktivering. Dessa förändringar ses redan efter första lagringsveck-

an [38]. Köldinducerad kontaktaktivering (interna koagulationssystemet) uppträder vid lagring av plasma. C1-esteras-inhibitor, som normalt förhindrar spontanaktivering av komplementsystemet, förbrukas vid lagring. Det har visat sig att denna effekt uppträder tidigare och i större omfattning om plasmagivaren är kvinna, vilket beror på att östrogen uppreglar koagulationsfaktor XII, en komponent i kontaktsystemet [47]. Typen av plasma har också betydelse när det gäller komplementsystemet. Norda et al [48] visade att aferesplasma skiljer sig signifikant från andra former av plasma från dag 0, med högre nivåer av C3a_{desArg}, C3d,g och sC5b9. Med ökad lagringstid avtog denna skillnad, och efter 14 dagar hade nästintill alla andra former av plasma kommit upp i nivå med aferesplasma.

Lagringslesioner kan också uppträda hos trombocyter. Kvaliteten på trombocyterna kan påverkas av om de framställs ur buffy coat-plasma eller centrifugeras och av leukocytfiltertyp. Det finns ökad risk för bakteriell kontamination efter 5 dygns förvaring. Försämrad trombocytfunktion kan ses efter 3–7 dagar [49]. Under hela lagringstiden sker en kontinuerligt ökad trombocytaktivering [50]. Vid neurokirurgiska intensivvårdsavdelningen på Karolinska universitetssjukhuset har man valt att inte använda lagrade trombocyt koncentrat som är äldre än 3 dagar vid traumatiska intracerebrala blödningar [51]. Welsby et al gjorde en retrospektiv studie där de gick igenom ca 3 000 patienter som genomgått koronar bypass-operation och som fått trombocyter av olika ålder. Efter att de kompenserat för antal trombocyter och erythrocyter samt preoperativ mortalitetsrisk kunde de inte hitta någon klinisk association mellan trombocytålder och korttidsutfall [52]. De använde endast trombocyter som var max 5 dagar gamla, och de flesta patienter som ingick i studien fick endast en enhet trombocyter (70 ml) med medianålder 4 dagar. Studien saknade också kontrollgrupp.

Det är viktigt att trombocyterna hålls i rörelse under lagringen, sk agitation. Skripchenko et al gjorde en studie på trombocyt påsar med och utan agitation under olika perioder (24, 48, 72, 96 timmar). De såg ökad koldioxidnivå med sänkt pH, vilket resulterade i apoptos av trombocyterna [53]. Den kliniska effekten av detta utvärderades inte.

Transfusion av färskt helblod

Inom det amerikanska försvaret har helblod använts sedan andra världskriget. Under vissa transfusioner av universalblod (O-Rh-negativt helblod) upptäckte man att det ändå förekom hemolytiska reaktioner. Anti-A var i dessa fall 8 000/enhet. Därför krävdes under Koreakriget att titrarna av anti-A eller anti-B skulle vara låga (<250/enhet) [54]. 1952 gjordes en studie på 60 000 transfusioner av detta lågtiter-O-blod utan att någon hemolytisk reaktion rapporterades [55, 56]. Universalhelblodet gav en långsam men ökad destruktion av mottagarens erythrocyter. Orsaken till detta kan vara de antikroppar som man inte kunde detektera med dåtidens laboratoriemetoder. Flera av patienterna som senare blev transfunderade med sin egen blodgrupp utvecklade en hemolytisk transfusionsreaktion [56].

Transfusion av färskt helblod, som ibland befinner sig utanför givarens och mottagarnas blodomlopp i bara 25 minuter, sker på amerikanska militärsjukhus i olika krigszoner runt om i världen. Detta direkttappade färskta helblod är en effektiv blodkomponent som förbättrar koagulation och syreavgivning vid livshotande blödning [57]. De nackdelar som noterats vid transfusion av färskt, varmt helblod är ökad risk för infektioner och mikrochimärism, dvs att ett litet antal celler med ursprung i en annan individ återfinns hos en bärare. Att in-

fektioner sprids till den transfunderade beror ofta på att de snabbtest som används för att screena blod inte har tillräckligt hög sensitivitet eller specificitet. Israeliska, australiska och amerikanska sjukvårdsmyndigheter har bedömt att fördelarna med färskt helblod överstiger nackdelarna och har därför möjliggjort transfusion av helblod även i civila sammanhang [58, 59]. Utan leukocytreducering kan även mikrochimärism uppträda, och det har inte visat sig ha några fördelar att använda färskt helblod i civila sammanhang när andra blodprodukter finns tillgängliga. Det finns dock en skillnad i tid mellan tappning och transfusion, som i militära sammanhang är under 1 timme och i civila under 1 dygn [59]. En stor prospektiv kontrollerad studie av icke-militära trauman pågår.

Transfusion av autologt blod

Vid autolog transfusion av blodprodukter som tappats omedelbart preoperativt genom normovolemisk hemodilution och återtransfusion i slutskedet av en operation eller direkt postoperativt kan även bättre erythrocytfunktion uppnås. Detsamma gäller autotransfusion av celltvättat blod, då fett och blodplasma separeras från erythrocyterna med hjälp av ultraljudsbehandling och erythrocyterna blandas med koksalt innan de transfunderas tillbaka till patienten, som då får sitt eget färskta blod i retur. Autotransfusion av dränageblod eller, på senare tid, system för perioperativ återgivning av operationsområdesblod är mängd- och tidsbegränsad på grund av risken för kontamination och ökade cytokin-/komplementhalter, däremot har erythrocyterna lägre grad av lagringslesioner [60].

Allogen blodtransfusion och risken för TRIM

Allogen blodtransfusion innebär att mottagaren exponeras för stora mängder främmande antigen i både löslig och cellassocierad form. Detta anses kunna leda till alloimmunisering eller ökad immunologisk tolerans, beroende på hur de egna immuncellerna reagerar på dessa antigener. TRIM-begreppet innefattar alla förändringar som kan ses såväl ex vivo som kliniskt [8]. Allmänt anses uppkomsten av TRIM bero på den samlade effekten av transfusionen, de genetiska förutsättningar och den underliggande sjukdomen [61].

Opelz et al beskrev redan 1973 immunmodulation med minskad rejektion hos njurtransplanterade efter blodtransfusion [62]. Detta har sedan bekräftats av andra [63, 64]. Hurvida transfunderat blod skulle kunna minska förekomsten av autoimmuna reaktioner är inte klarlagt. I en tidig studie antyds ett samband mellan blodtransfusion och färre skov av Crohns sjukdom [65]. I andra studier [66, 67] menar man att skoven i stället kan öka som en effekt av alloimmunisering. Postoperativa bakteriella infektioner och övriga nosokomiala infektioner verkar också kunna öka, liksom risken för multiorgansvikt via proinflammatoriska mekanismer [5, 68-70]. Möjligen kan också en ökad risk för cancerrecidiv föreligga, men mer forskning krävs [71-73] (Fakta 2).

Tänkbara orsaker till TRIM

Blodkomponenternas ålder kan påverka risken för multiorgansvikt och infektioner, troligen via ovanstående mekanismer, som förvärras ju äldre blodprodukter som används. Blodtransfusioner är i sig en oberoende riskfaktor för multiorgansvikt [74]. Transfusion av erythrocyter anses kunna ge immunmodulatoriska effekter genom att neutrofiler aktiveras och ger cytotoxicitet, en effekt som ökar med lagringstiden eftersom apoptosen av polymorfkärniga leukocyter fördröjs [44]. Proinflammatoriska bioaktiva substanser ansam-

FAKTA 2. Risker med TRIM och mekanismerna bakom.

TRIM. Ökat immunsvaret ger alloimmunisering, minskat immunsvaret ger ökad tolerans med möjliga komplikationer sekundärt till erythrocytlagringsskada. Adekvata prospektiva, randomiserade, kontrollerade studier saknas.

- Avstöttningsreaktioner minskar.
- Autoimmuna reaktioner minskar eller ökar.
- Risken för bakteriella infektioner ökar.
- Cancerrecidiv ökar.
- Risken för multiorgansvikt ökar.

Bakomliggande mekanismer är inte helt klarlagda, men de kan vara:

- Neutrofila granulocyter aktiveras och ger ökad cytotoxicitet och apoptos.
- TNF- α minskar och IL-10 ökar, vilket har immundämpande effekt.
- APC inducerar immunsvaret.
- Kvoten mellan T-hjälparceller och suppressorceller minskar.
- NK-cellsfunktionen försämras.
- Mikrochimärism kan ge både immuntolerans och autoimmuna reaktioner.
- Extracellulärt ubikvitin ökar och påverkar apoptos och cytokinfrisättning.

las vid lagring av erythrocyter [32]. En motsatt effekt kan också ses, förekomsten av proinflammatorisk TNF- α reduceras och antiinflammatoriska IL-10 ökar, oavsett om blodet leukocytreducerats eller inte. Detta ger en immundämpande effekt [41].

Transfusion av allogena blodkomponenter exponerar mottagaren för främmande antigener i både löslig och cellassocierad form, vilket kan ge alloimmunisering eller toleransinduktion. Vid transfusion introduceras bl a HLA klass II-antigenpresenterande celler (APC). Immunsvaret beror på hur aktiva dessa APC är, vilka kostimulerande signaler som förekommer samt HLA-kompatibilitet mellan donator och mottagare. Andra mekanismer som kan ligga bakom immunmodulationen är minskad T-hjälparcell/T-suppressorcellskvot och NK-cellsfunktion [75].

Mikrochimärism är en annan möjlig, övergående orsak till TRIM, då leukocyter och dendritiska celler kan stanna kvar hos mottagaren och skapa immuntolerans eller autoimmuna reaktioner. Detta ses efter transfusioner, organtransplantationer och graviditet [75, 76]. Mikrochimärism verkar inte ha något klart samband med rapporterade biverkningar. Trau-

maassocierad mikrochimärism kan finnas kvar år efter en transfusion och kan under rätt förutsättningar utvecklas oberoende av antal vita blodkroppar. Eventuellt har blodets lagringstid betydelse, och det kan finnas ett samband mellan långvarig traumaassocierad mikrochimärism och blod lagrat mindre än 14 dagar och transfunderat inom 48 timmar. Det är dock svårt att veta om patienterna verkligen är mikrochimäriska [77]. Traumaassocierad mikrochimärism kan finnas kvar under lång tid, förmodligen under årtionden. Det verkar dock inte finnas någon ökad risk för kliniska komplikationer, även om data är osäkra [78]. Frekvensen av traumaassocierad mikrochimärism kan vara underskattad, då låga nivåer av mikrochimärism kan öka över tid [79].

Ubikvitin är en annan tänkbar medverkande faktor till uppkomsten av TRIM. Ubikvitin deltar i den intracellulära proteinmetabolismen och finns i erythrocyter. Under lagring frisätts ubikvitin genom hemolys. Ubikvitin har extracellulära uppgifter i immunförsvaret, bl a på apoptos och cytokinfrisättning. Halten av ubikvitin ökar linjärt under lagringstiden [17]. Bevisen för TRIM är osäkra. Många störfaktorer bidrar till motsägelsefulla resultat, och de exakta mekanismerna är inte fastslagna. Ibland är TRIM-effekten knappt märkbar, särskilt i studier med litet patientunderlag [20, 43, 68].

Färskare blodkomponenter till utvalda patienter

Det finns tecken på att massiva transfusioner av äldre blodprodukter kan utgöra en risk [7, 12]. Är det då realistiskt att tänka sig att blodcentralerna leverera enbart färskare blod till de kritiskt sjuka? Troligtvis inte till alla IVA-patienter med tanke på den relativa bristen på blodkomponenter. Det kan dock finnas skäl att reservera färskare blod för särskilt utsatta patientgrupper. Det första dygnet efter transfusionen påverkar erythrocyternas lagringstid deras syresättande förmåga, vilket kan ha betydelse för t ex hjärnskadepatienter [2]. Redan i dag ges färskare blod medvetet till en patientkategori, nämligen patienter på neonatalavdelningar, bl a för att minimera risken för metabol obalans [1, 80-83]. Lagringslesioner och TRIM kan kanske i viss mån förebyggas eller minskas om så färska blodkomponenter som möjligt användas till de patienter som bäst behöver dem. Prospektiva, randomiserade, väldefinierade, kontrollerade och tillräckligt stora studier behövs innan detta görs till rutin.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2011. Recommendation No. R (95) 15.
2. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion*. 2006;46:2014-27.
3. Zubair AC. Clinical impact of blood storage lesions. *Am J Hematol*. 2010;85:117-22.
4. Vandromme MJ, McGwin G Jr, Weinberg JA. Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:35.
5. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg*. 2002;137:711-6.
6. Weinberg JA, McGwin G Jr, Vandromme MJ, et al. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. *J Trauma*. 2010;69:1427-31.
7. Eikelboom JW, Cook RJ, Liu Y, et al. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J*. 2010;159:737-43.
8. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21:327-48.
9. van de Watering L. Pitfalls in the current published observational literature on the effects of red blood cell storage. *Transfusion*. 2011;51:1847-54.
10. Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang*. 2009;96:93-103.
11. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion*. 2009;49:1384-94.
12. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229-39.
13. Adamson JW. New blood, old blood, or no blood? *N Engl J Med*. 2008;358:1295-6.
14. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion*. 2010;50:1902-13.
15. Spinella PC, Carroll CL, Staff I, et al. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care*. 2009;13:R151.
16. Edgren G, Kamper-Jørgensen M, Eloranta S, et al. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (CME). *Transfusion*. 2010;50:1185-95.
17. Patel MB, Proctor KG, Majetschak M. Extracellular ubiquitin increases in packed red blood cell units during storage. *J Surg Res*. 2006;135:226-32.
18. Kamel N, Goubran F, Ramsis N, et al. Effects of storage time and leucocyte burden of packed and buffy-coat depleted red blood cell units on red cell storage lesion. *Blood Transfus*. 2010;8:260-6.
19. Kirkpatrick UJ, Adams RA, Lardi A, et al. Rheological properties and function of blood cells in stored bank blood and salvaged blood. *Br J Haematol*. 1998;101:364-8.
20. Baumgartner JM, Silliman CC, Moore EE, et al. Stored red blood cell transfusion induces regulatory T cells. *J Am Coll Surg*. 2009;208:110-9.