

# Blodtransfusion ved større ortopædkirurgiske operationer

Øivind Jans<sup>1,3</sup>, Henrik Kehlet<sup>1,3</sup> & Pär I. Johansson<sup>2</sup>

Flere både akutte og elektive ortopædkirurgiske indgreb er forbundet med et betydeligt blodtab. Beslutningen om perioperativ transfusion med røde blodlegemer (RBC) er derfor en hyppig klinisk problemstilling. Perioperativ transfusion kan genoprette blodets iltbærende kapacitet, men er forbundet med en række omkostninger og risici [1]. Der har over en årrække været et dalende forbrug af RBC ved blandt andet total hoftealloplastik (THA), men Danmark er fortsat det land i verden, der transfunderer flest røde blodlegemer pr. indbygger og med en overordentlig stor centervariation i transfusionsraterne ved en række ortopædkirurgiske indgreb, herunder THA [2]. Denne statusartikel vil derfor kort resumere de nuværende kliniske retningslinjer samt evidensen for blodtransfusion ved større ortopædkirurgiske indgreb med fokus på hofte- og knækirurgi og mortalitet, morbiditet samt funktionelle endemål. Studier, der omhandler større traumer med kritisk blødning, diskuteres ikke.

## NUVÆRENDE KLINISKE RETNINGSLINJER

I Sundhedsstyrelsens transfusionsretningslinjer anbefales transfusion med RBC ved hæmoglobin (Hb) < 4,5 mmol/l hos hjerterask og ved Hb < 6,0 mmol/l hos patienter med iskæmisk hjertesygdom [3]. Disse transfusionsretningslinjer er i overensstemmelse med internationale vejledninger, men der foreligger kun få randomiserede studier, i hvilke man har undersøgt effekten af en given transfusions-trigger på *outcome*. I en Cochraneanalyse fra 2002 identificerede man ti randomiserede studier, der evaluerede effekten af en liberal versus en restriktiv transfusionsstrategi og konkluderede, at en restriktiv Hb-baseret transfusions-trigger på ~ 4,5 mmol/l nedsatte omfanget af blodtransfusion og var lige så sikker som en liberal strategi mht. postoperativ mortalitet og morbiditet hos ikke hjertesygge patienter [4]. Størstedelen af de inkluderede studier var dog behæftede med metodiske svagheder, stor heterogenitet, og mere end 80% af vægten i det statistiske materiale stammede fra et enkelt studie, der var udført på intensivpatienter [5]. Dette »landmark«-studie er til dato det eneste store, velgennemførte studie, i hvilket man har evalueret effekten af en restriktiv versus en liberal transfusions-

strategi. I studiet randomiserede man 838 intensivpatienter til en transfusions-trigger på enten 4,5 eller 6,0 mmol/l og fandt ingen gavn af en liberal transfusions-trigger. Tværtimod viste subgruppeanalyser en lavere mortalitet i den restriktivt transfunderede gruppe hos patienter med en *acute physiological assessment and chronic health evaluation* (APACHE-II)-score < 20 eller en alder < 55 år. Dette studie danner grundlag for flere transfusionsretningslinjer i dag, herunder Sundhedsstyrelsens transfusionsvejledning, men det er klart, at evidensen fra dette studie, der blev udført på intensivpatienter ikke uproblematisk lader sig overføre til en elektiv eller akut ortopædkirurgisk patientpopulation.

Udviklingen inden for en række ortopædkirurgiske indgreb, herunder hofte- og knæalloplastik går i dag går mod et multimodalt optimeret patientforløb med en opioidbesparende smertebehandling, optimeret væsketerapi samt tidlig mobilisering [6]. Disse accelererede forløb har nedbragt liggetiden betydeligt samt reduceret antallet af postoperative komplikationer ved en række kirurgiske indgreb blandt andet inden for ortopædkirurgien [7]. En sådan *fast-track*-patientpopulation er typisk ældre og har en vis grad af komorbiditet, herunder hjertesygdom, men mobiliseres allerede på operationsdagen med tilstræbt tidlig genoptagelse af funktioner og fysioterapi. Ortopædkirurgiske patienter er derfor særligt sårbare overfor et nedsat funktionsniveau, der er betinget af postoperativ anæmi, og en anbefaling af en given transfusions-trigger bør være baseret på studier, der er rettet specielt mod denne patientgruppe.

## RANDOMISEREDE STUDIER

En søgning på MEDLINE udført i marts 2010 med søgetermerne *blood transfusion* eller *erythrocyte transfusion* og *arthroplasty* eller *hip fracture* identificerede fem randomiserede studier, i hvilke man evaluerede en restriktiv versus en liberal transfusionsstrategi hos ortopædkirurgiske patienter (Tabel 1). I to studier evaluerede man patienter med hoftefraktur, og i tre studier evaluerede man patienter, der fik enten THA eller total knæalloplastik (TKA). I fire af de fem studier fandt man, at en restriktiv transfusions-trigger nedsatte mængden af transfusion, men der var bety-

## STATUSARTIKEL

1) Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, Rigshospitalet, 2) Blodbanken, Rigshospitalet, og 3) Lundbeckfond Center for Fast-track Hofte- og Knækirurgi



Tidlig mobilisering af patient efter indsættelse af primær total hoftealloplastik.

delig heterogenitet i forhold til intervention (transfusions-*trigger*) samt de evaluerede endemål. I et nyere studie af *Foss et al* randomiserede man 120 hoftefrakturpatienter til transfusion ved en Hb på enten 6,0 eller 5,0 mmol/l. Man fandt ingen forskel i postoperativ mobiliseringsevne, men der var signifikant flere kardiovaskulære hændelser og en højere mortalitet i den restriktivt transfunderede gruppe [8]. I et ældre studie med 80 hoftefrakturpatienter fandt man ingen forskel i mortalitet eller evnen til at gå tre meter 60 dage postoperativt hos restriktivt versus liberalt transfunderede patienter [9]. Dette studie danner baggrund for et netop afsluttet, men endnu upubliceret stort randomiseret multicenterstudie, i hvilket man evaluerer restriktiv versus liberal transfusion hos patienter med kardielle risikofaktorer, der opereres for hoftefraktur.

*Grover et al* randomiserede 260 TKA- og THA-patienter til enten liberal eller restriktiv transfusion og vurderede effekten på postoperativ stum myokardiel iskæmi. Man fandt ingen forskel mellem disse grupper, men studiet havde ikke tilstrækkelig statistisk *power*, da det kun lykkedes at rekruttere 260 af de

planlagte 660 patienter [10]. *Lotke et al* randomiserede 152 TKA-patienter til at modtage to portioner præoperativt doneret autologt blod enten liberalt (umiddelbart postoperativt) eller restriktivt (når Hb faldt til under 5,6 mmol/l). Studiet rapporterede en lavere incidens af ikkekirurgiske postoperative komplikationer og en bedre fysioterapiscor på tredje postoperative dag i den liberalt transfunderede gruppe, men den anvendte fysioterapiscor var ikke valideret og baserede sig på fysioterapeutens vurdering af patientens mobiliseringsevne på en subjektiv rangskala fra et til fem [11]. Desuden inkluderede studiet 25 patienter, der ikke donerede blod præoperativt, og blandt hvem 26% modtog allogen transfusion. Alle disse patienter blev inkluderet i den restriktive transfusionsgruppe. Studiet har derfor betydelige metodiske svagheder. *So-Osman et al* har gennemført et randomiseret forsøg, i hvilket 603 TKA- og THA-patienter på tre kirurgiske centre blev randomiseret til en restriktiv risikoafhængig transfusions-*trigger* (Hb 6,4-9,7 mmol/l) versus »standard transfusionsterapi« [12]. Endemålene var indlæggelsestid, forsinket mobilisering og postoperative komplikationer. Fra studiet rapporterede man en udtalt variation i »standard transfusionsterapi« blandt de tre deltagende hospitaler. Dette resulterede i en manglende forskel i interventionsfaktoren (mængden af blodtransfusion) i de to randomiserede grupper. Studiet er derfor ikke egnet til at vurdere effekten af en given transfusions-*trigger* ved alloplastikkirurgi.



TABEL 1

Oversigt over publicerede randomiserede studier, i hvilke man sammenligner transfusionsstrategier ved større ortopædkirurgi.

Reference	Indgreb	n	Transfusions-trigger (liberal versus restriktiv)	Effekt (restriktivt transfunderede)
<i>Carson et al</i> , 1998 [9]	Hoftefraktur	80	Hb-baseret (6,0 mmol/l) versus symptomatisk eller Hb-baseret (5,0 mmol/l)	↓ Transfusionsbehov → 60-dages-mortalitet → Evne til at gennemføre tre meters gang 60 dage postoperativt
<i>Lotke et al</i> , 1999 [11]	TKA	152	Umiddelbar postoperativ transfusion af to enheder PAB versus Hb-baseret (5,6 mmol/l)	↓ Transfusionsbehov ↑ Postoperative komplikationer ↓ Mobiliseringsevne vurderet tre dage postoperativt
<i>Grover et al</i> , 2006 [10]	TKA og THA	260	Hb-baseret (6,0 mmol/l) versus Hb-baseret (5,0 mmol/l)	↓ Transfusionsbehov → Indlæggelsestid → Incidens af postoperativ stum myokardiel iskæmi
<i>Foss et al</i> , 2009 [8]	Hoftefraktur	120	Hb-baseret (6,0 mmol/l) versus Hb-baseret (5,0 mmol/l)	↓ Transfusionsbehov → Postoperativ mobiliseringsevne ↑ Postoperativ mortalitet og morbiditet
<i>So-Osman et al</i> , 2010 [12]	TKA og THA	603	Standard care versus Hb-baseret <i>trigger</i> justeret for patientrisiko (Hb 6,4-9,7 mmol/l)	→ Transfusionsbehov → Postoperative komplikationer

Hb = hæmoglobin; THA = total hoftealloplastik; TKA = total knæalloplastik; PAB = præoperativt doneret autologt blod.

## OBSERVATIONELLE STUDIER

I flere observationelle studier har man studeret effekten af postoperativ anæmi samt blodtransfusion ved ortopædkirurgi. *Wu et al* udførte en stor retrospektiv opgørelse blandt 310.311 mænd > 65 år, der gennemgik større nonkardiel kirurgi, og fandt en positiv korrelation mellem præoperativ anæmi og øget tredjedagesmortalitet, men ingen sammenhæng mellem præoperativ transfusion per se og forværret *outcome*. Resultatet var det samme, når de 57.636 patienter, der undergik ortopædkirurgi, blev analyseret separat [13].

Tilsvarende fandt *Carson et al* ingen sammenhæng mellem præ- eller postoperativ transfusion og halvfemsdagesmortalitet i en stor retrospektiv opgørelse af 8.787 hoftefrakturpatienter [14]. Modsat har man fra et nyere dansk studie rapporteret en positiv korrelation mellem transfusion og 90-dages-mortalitet hos THA-patienter [15]. I flere opgørelser har man rapporteret en positiv korrelation mellem perioperativ transfusion og postoperativ sårinfektion [16], men i en nylig prospektiv opgørelse af 910 TKA-patienter fandt man ingen sammenhæng mellem

transfusion og sårinfektion [17]. Fra enkelte studier har man rapporteret en positiv korrelation mellem postoperativ anæmi og dårligere funktionelle endemål. Lawrence *et al* fandt i en retrospektiv opgørelse en direkte korrelation mellem postoperativ Hb og gangdistance ved udskrivelsen hos 5.793 patienter, der var opereret for hoftefraktur [18]. Ligeledes fandt Foss *et al* en korrelation mellem postoperativ Hb-niveau og mobiliseringsevne i en prospektiv opgørelse af 487 patienter med hoftefraktur [19], og i et mindre studie på 79 THA-patienter fandt man en positiv korrelation mellem udskrivelses-Hb og livskvalitet to måneder postoperativt [20]. Alle disse observationelle studier har dog metodiske svagheder i form af heterogenitet og manglende oplysninger om *fast-track*-regi og fysioterapi efter udskrivelsen.

## DISKUSSION

Som det fremgår af ovenstående, findes der kun enkelte randomiserede studier, i hvilke man har evalueret effekten af en given transfusionsstrategi ved ortopædkirurgi, hvoraf man i tre [9, 10, 12] ikke fandt forskel i morbiditet ved en liberal versus en restriktiv transfusions-trigger, mens man i to andre [8, 11] fandt en nedsat postoperativ morbiditet og en bedre postoperativ mobiliseringsevne hos liberalt transfunderede patienter. Samtlige studier var dog af begrænset størrelse og/eller behæftet med betydelige metodiske svagheder, og kun studiet af Foss *et al* var udført i et standardiseret, optimeret patientforløb [8]. Fra enkelte observationelle studier har man rapporteret en sammenhæng mellem postoperativ Hb og bedre funktionelle endemål. En sådan sammenhæng kan potentielt have stor betydning ved *fast-track*-kirurgi, hvor tidlig postoperativ mobiliseringsevne er en hjørnesteen.

Der er derfor behov for randomiserede studier med et stort antal patienter, der evaluerer effekten af forskellige transfusionsstrategier i et procedurespecifikt standardiseret setup på operationer med højt transfusionsbehov så som THA og pertrokantær hoftefraktur. Sådanne studier bør evaluere funktionelle endemål, og de bør designes, så det kan identificeres, om en evt. gavnlig effekt af en liberal transfusionsstrategi er størst hos »risikopatienter« med høj alder eller med bestående hjertesygdom.

Der er i et dansk multicentersamarbejde planlagt et stort randomiseret studie, i hvilket man vil undersøge effekten af en liberal versus en restriktiv transfusions-trigger ved THA i et *fast-track*-forløb [7]. Indtil resultatet af et sådant studie foreligger, må det anbefales at følge Sundhedsstyrelsens transfusionsvejledning i forbindelse med perioperativ transfusion ved ortopædkirurgi [3].



## FAKTABOKS

Total hoftealloplastik (THA), total knæalloplastik (TKA) og operation for hoftefraktur er associeret med blødning og transfusionsbehov.

Transfusionsraterne varierer betydeligt mellem danske hospitaler ved THA og TKA.

Postoperativ anæmi kan potentielt forsinke tidlig mobilisering efter kirurgi.

Danmark er det land i verden, der gennemfører flest blodtransfusioner pr. indbygger.

Der findes kun få randomiserede studier, i hvilke man har undersøgt effekten af transfusion ved ortopædkirurgi.

**KORRESPONDANCE:** Øivind Jans, Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, 4074, Rigshospitalet, 2100 København Ø. Email: oevind.jans@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 21. juli 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 18. oktober 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

1. Stainsby D, Jones H, Asher D *et al*. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20:273-82.
2. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S *et al*. [Transfusion practice in total hip arthroplasty in Danish departments of orthopaedic surgery]. *Ugeskr Læger* 2009;171:973-7.
3. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. København, 2007 <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=114821> (1. maj 2010).
4. Hill SR, Carless PA, Henry DA *et al*. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002042.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA *et al*. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
6. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
7. Kehlet H, Søballe K. Fast-track hip and knee replacement – what are the issues? *Acta Orthop* 2010;81:271-2.
8. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS *et al*. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion* 2009;49:227-34.
9. Carson JL, Terrin ML, Barton FB *et al*. A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 1998;38:522-9.
10. Grover M, Talwalkar S, Casbard A *et al*. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang* 2006;90:105-12.
11. Lotke PA, Barth P, Garino JP *et al*. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. *J Arthroplasty* 1999;14:647-50.
12. So-Osman C, Nelissen R, Te SR *et al*. A randomized comparison of transfusion triggers in elective orthopaedic surgery using leukocyte-depleted red blood cells. *Vox Sang* 2010;98:56-64.
13. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG *et al*. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007;297:2481-8.
14. Carson JL, Duff A, Berlin JA *et al*. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998;279:199-205.
15. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S *et al*. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:167.
16. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97:1180-95.
17. Basora M, Pereira A, Soriano A *et al*. Allogeneic blood transfusion does not increase the risk of wound infection in total knee arthroplasty. *Vox Sang* 2010;98:124-9.
18. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE *et al*. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003;43:1717-22.
19. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008;37:173-8.
20. Conlon NP, Bale EP, Herbison GP *et al*. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg* 2008;106:1056-61.