

Der er kun sparsom evidens for blodtransfusion til ikkeblødende kritisk syge patienter

Lars Broksø Holst¹ & Anders Perner²

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, og

2) Intensiv Terapiafsnit, Abdominalcentret, Rigshospitalet

Transfusion af saltvand, adenin, glukose og mannitol (SAGM) benyttes ofte i behandlingen af kritisk syge patienter, der er indlagt på en intensivafdeling [1]. I internationale studier er det vist, at 40-50% af alle intensivpatienter får SAGM-transfusioner, og mere end 90% af blodtransfusionerne administreres til ikkeblødende patienter med et gennemsnit på fem portioner SAGM pr. patient [2-4].

Forbruget af SAGM på danske intensivafdelinger er på samme niveau og er beskrevet i et nyere kohortestudie. Niogtres ud af 132 (52%) patienter med septisk shock på seks intensivafdelinger i Østdanmark fik SAGM-transfusion inden for det første indlæggelsesdøgn [5].

Blodtransfusion har traditionelt været opfattet som en virksom behandling til patienter med anæmi – især til patienter med kliniske tegn på nedsat vævsoxygenation. Ny viden om transfusion har sat fokus på immunmodulerende egenskaber af blod og på lagringens virkninger på blodets iltbærende egenskaber som mulig forklaring på de potentielt skadelige virkninger på kritisk syge recipienter. Derfor er diskussionen om, hvorvidt den samlede virkning af blodtransfusion er gavnlig, hvilke hæmoglobinniveauer der er optimale for ikkeblødende patienter, og præcis hvilke kritisk syge patienter der kan have gavn af SAGM, fortsat aktuel. Denne statusartikel beskriver virkninger og

bivirkninger ved SAGM-transfusion til ikkeblødende kritisk syge patienter og diskuterer den aktuelle evidens og de aktuelle rekommandationer på området.

PATOFYSIOLOGI

Blod administreres for at øge hæmoglobinkoncentrationen og dermed blodets iltbærende kapacitet. Her ved øges det globale ilttilbud (DO_2), men det er uvist, om det perifere ilttilbud øges som resultat heraf. Hos forskellige grupper af kritisk syge patienter, herunder patienter med septisk shock, er det vist, at DO_2 øges efter blodtransfusion, men at iltforbruget (VO_2) ikke nødvendigvis øges [6]. En mulig fortolkning af disse data er, at transfunderede erythrocytter ikke afgiver ilt så godt som genuine celler, og der er på denne baggrund blevet stillet spørgsmålstegn ved den ønskede virkning af transfusion på vævsiskæmi [7].

Storage lesion

Hos den kritisk syge kan den i forvejen heterogene kapillære perfusion som følge af perifer stase og shunt forværres efter blodtransfusion. Den mulige årsag hertil er sammenfaldende med den potentielt manglende virkning af transfusion, nemlig kombinationen af ændret mikrocirkulation og kvalitative ændringer i blodet som følge af lagring. De biokemiske og morfologiske ændringer, der opstår i erythrocytten og dens medie, når den lagres ex vivo, kaldes samlet for *storage lesion*. Morfologisk sker der under lagringen en korpuskular omdannelse af erythrocytten, hvilket samlet fører til, at lagrede erythrocytter har nedsat evne til at navigere i mikrocirkulationen og nedsat evne til at frigive oxygen til perifere væv [8].

Transfusionsrelateret akut lungeskade

Ved transfusion påvirkes recipientens immunsystem af forekomsten af antistoffer, leukocytter, cytokiner, histaminer, komplement og leukocytantigener i blodets lagringsmedie. Dette kan resultere i transfusionsreaktioner såsom transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI), der er resultat af en reaktion mellem recipientens leukocytantistof og donorleukocytantigen. TRALI viser sig klinisk ved akut (< 6 timer) indsættende hypoksæmi og lungeødem betinget af immunmedieret øget vaskulær permeabilitet. Inci-



I øjeblikket er der få data, der tyder på, at blodtransfusion gavner den kritisk syge ikkeblødende patient med hæmoglobin > 4,5 mM.

densen er i udenlandske undersøgelser anslået til 8% blandt kritisk syge, og mortaliteten er ca. 40% [9].

Transfusionsassocieret cirkulatorisk overbelastning

En anden og hyppigere forekommende transfusionskomplikation er transfusionsassocieret cirkulatorisk overbelastning (TACO), hvis kliniske billede til forveksling ligner TRALI. Tilstanden skyldes hurtig og massiv transfusion til patienter med nedsat kardiell reserve, hvilket kan resultere i hydrostatisk lungeødem betinget af cirkulatorisk overbelastning [10].

Transfusionsrelateret immunmodulation

Efter blodtransfusion forekommer en transfusionsrelateret immunmodulation (TRIM), som potentielt har sammenhæng med, hvor længe blodet har været lagret [11]. Der er data, som indikerer, at TRIM kan medføre øget forekomst af infektioner og multiorgan-svigt og deraf forværret udkomme hos kritisk syge patienter [12]. Der er dog fortsat usikkerhed om, hvorvidt brugen af leukocytdepleteret blod medfører en reduktion af disse komplikationer.

KLINISKE STUDIER AF BLODTRANSFUSION TIL KRITISK SYGE PATIENTER

I en Cochrane-oversigt fra 2002 [13] fandt man ti randomiserede studier med i alt 1.780 patienter, hvor virkningen af liberal versus restriktiv transfusionsstrategi blev undersøgt. Generelt var den metodologiske kvalitet af forsøgene lav, og kun i to studier var intensivpatienter inkluderet. Størstedelen af data (80%) stammede fra TRICC-studiet, et randomiseret klinisk forsøg (RCT), hvori man undersøgte blodtransfusioners effekt på mortaliteten hos intensivpatienter [14]. I forsøget blev 838 kredsløbsstabile intensivpatienter randomiseret til enten en transfusions-trigger på 4,4 mM (restriktiv) eller 6,2 mM (liberal). Der var ikke forskel i det primære effektmål – 30 dages mortalitet – mellem de to grupper, men hospitalmortaliteten var højere i den liberalt transfunderede gruppe. Prædefinerede subgruppeanalyser viste en lavere mortalitet i gruppen af yngre (alder < 55 år) og mindre kritisk syge patienter (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) 2-score < 20), som blev restriktivt transfunderet. Endelig havde de liberalt transfunderede signifikant flere kardiopulmonale komplikationer under intensivindlæggelsen end dem i den restriktive gruppe. Resultaterne af TRICC-studiet bør fortolkes med forbehold, idet inklusionsmålet på 1.600 patienter ikke blev nået, en del hjertesyge patienter blev ekskluderet, og der blev anvendt ikkeleukocytdepleteret blod.

I et andet randomiseret forsøg undersøgte man virkningen af målrettet behandling af patienter med



FAKTABOKS

40-50% af alle intensivpatienter modtager saltvand, adenin, glukose og mannitol (SAGM)-transfusioner.

90% af blodtransfusioner anvendt på intensivafdelinger administreres til ikkeblødende patienter med et gennemsnit på fem portioner SAGM pr. patient.

Virkningen af blodtransfusion til den kritisk syge ikkeblødende patient er uvis og udgør et klinisk dilemma.

Potentialet for bivirkninger er reelt.

Der er behov for store randomiserede multicenterforsøg, hvori man kan fastlægge blodtransfusionsvirkninger på mortalitet og morbiditet hos de sygeste intensivpatienter.

sepsis og svært kredsløbssvigt i de første seks timer efter hændelsen i en skadestue i Detroit [15]. I forsøget blev 263 patienter randomiseret til enten kontrolbehandling eller en kompleks protokol med væske – og inotropibehandling og blodtransfusion til hæmatokrit > 30% ved vedvarende hypoperfusion. Der var en imponerende mortalitetsreduktion i interventionsgruppen, men samlet blev der ikke givet særlig meget blod til denne gruppe af primært medicinske sepsispatienter. Det er derfor mindre sandsynligt, at det gunstige udfald med den komplekse protokol kan tilskrives blodtransfusion.

I en systematisk oversigt fra 2008 analyserede man de observationelle studier, hvori man har undersøgt blodtransfusions virkning på mortalitet og morbiditet blandt forskellige grupper af kritisk syge [16]. I 42 ud af de 45 inkluderede studier blev der påvist negative virkninger af blod, i to studier var effekten neutral, og kun i én subgruppe i et studie var der påvist positiv virkning af transfusion. Denne subgruppe bestod af ældre patienter med ikkerekulariseret myokardieinfarkt. Samlet konkluderede forfatterne af den systematiske oversigt, at blodtransfusion var associeret med øget mortalitet (oddsratio (OR): 1,7; 95% konfidensinterval (KI): 1,4-1,9) og morbiditet i form af infektion (OR: 1,8; 95% KI: 1,5-2,2) og akut respiratorisk distressyndrom (ARDS) (OR: 2,5; 95% KI: 1,6-3,3). Efter publiceringen af denne er der kommet resultater fra yderligere et retrospektivt kohortestudie, hvori man undersøgte sammenhængen mellem anæmi, blodtransfusion og mortalitet blandt 1.833 kirurgiske patienter [17]. En multivariabel analyse viste, at blodtransfusion var associeret med lavere mortalitet. Fortolkningen af kohortestudierne er kompleks, da det fortsat er usikkert, om mortalitetsanalyserne kan korrigeres tilstrækkeligt for forskelle i sygdomsgrader mellem transfunderede og ikke-transfunderede patienter. Ligeledes er det usikkert, om årsagerne til og konsekvenserne af anæmi kan differentieres fra de mulige virkninger og bivirkninger af blodtransfusion.



TABEL 1

Transfusionsrekommandationer til kritisk syge patienter uden igangværende blødning.

	Transfusionsgrænse, mM	Transfusionsmål, mM
Kritisk syge uden tegn på akut blødning	Hb < 4,5	Hb 4,5-5,5
Kritisk syge med kronisk hjertesygdom		
Kritisk syge under mekanisk ventilation		
Patienter med sepsis uden tegn på hypoperfusion		
Septisk shockerede patienter med central venøs saturation < 70% på trods af væske- og inotropibehandling ^a	Hb 5-6	Hb >6,0
Kritisk syge med akut myokardieinfarkt eller ustabil angina		

Hb = hæmoglobin.

a) Kilde: [18]

AKTUELLE REKOMMANDATIONER

Blodtransfusion til kritisk syge patienter uden blødning er generelt rekommanderet ved hæmoglobin < 4,5 mM i henhold til American College of Critical Care Medicine [18]. I den akutte behandling af patienter med svær sepsis/septisk shock anbefales blodtransfusion som et supplement til væsketerapi og vasoaktive stoffer. Surviving Sepsis Campaign anbefaler, at der i den tidlige fase (< 6 timer) gives blod indtil hæmatokrit på > 30% (ca. 6 mM), hvis patienten efter væskeresuscitation og eventuelle inotropika ikke har opnået en central venøs ilt saturation > 70%. Efter initial resuscitation gives blod ved hæmoglobin < 4,5 mM til et niveau på 4,5-5,6 mM [19] (Tabel 1).

De danske retningslinjer blev formuleret af Sundhedsstyrelsen i 2007, og man anbefaler i overensstemmelse hermed SAGM-transfusion ved hæmoglobin < 4,5 mM og til patienter i den initiale fase af septisk shock eller med hjerte/lungesygdomme ved hæmoglobin < 6,0 mM. Hos patienter med hæmoglobin 4,5-6,0 mM må beslutningen om transfusion hvile på den kliniske tilstand hos den enkelte patient [20].

SAMMENFATNING

Blodtransfusion til kritisk syge ikkeblødende patienter udgør et klinisk dilemma. Blodtransfusion anvendes hyppigt, men virkningen er fortsat uvis, og potentialet for bivirkninger er reel. De nuværende nationale og internationale rekommandationer er primært baseret på et enkelt RCT med metodologiske begrænsninger, observationelle studier og normalfysiologiske principper og tradition.

Samlet er der i øjeblikket kun få data, der tyder på, at blodtransfusion gavner den kritisk syge ikkeblødende patient med hæmoglobin > 4,5 mM. Omvendt indikerer det eneste større randomiserede forsøg, at der er subgrupper af patienter, som skades af blodtransfusion.

En restriktiv transfusionsstrategi til behandling af anæmi hos den kritisk syge ikkeblødende patient uden akut iskæmi synes indikeret, sikker og veltålt til hæmoglobin 4,5-5,5 mM. Sammenhængen mellem blodtransfusion og mortalitet og morbiditet hos patienter med svær sepsis/septisk shock eller akut iskæmisk hjertesygdom er fortsat uafklaret. Et hæmoglobinniveau på 5-6 mM hos disse patienter synes acceptabelt, baseret på den aktuelle viden.

Der er behov for store randomiserede multicenterforsøg, hvori man kan fastlægge blodtransfusions virkninger på mortalitet og morbiditet hos de sygeste intensivpatienter, herunder patienter med septisk shock, svær hypoksi og myokardieiskæmi. Kun resultaterne af sådanne forsøg kan skabe den evidens, der skal vejlede klinikerne til sikker behandling af anæmi hos kritisk syge patienter.

KORRESPONDANCE: Lars Broksø Holst, Vingårds Alle 60, 2900 Hellerup.
E-mail: larsbjoh@dadlnet.dk

ANTAGET: 9. december 2010

FØRST PÅ NETTET: 11. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* 2004;271:777-81.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. The CRIT study: anaemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39-52.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
- Perner A, Carlsen S, Marcussen K et al. Septisk shock på intensivafdeling. *Ugeskr Læger* 2010;172:1206-10.
- Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of RBC transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20:255-68.
- Tinmouth A, Fergusson D, Hébert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;46:2014-27.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Pariello JE et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport and survival. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98.
- Benson A, Moss M, Silliman C. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009;147:431-43.
- Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:109-13.
- Vandromme M, Mcgwin Jr, Weinberg J. Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? *Scand J Trauma* 2009;17:35.
- Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent J. 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.
- Hill SR, Carless PA, Henry DA et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogenic red cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;10:CD002042.
- 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.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74.
- Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S et al. Anemia and blood transfusion in surgical intensive care. *Critical Care* 2010;14:R92.
- Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009;37:3124-57.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning om Blodtransfusion. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.