

Carson JL, Terrin ML, Noveck H et al for the FOCUS Investigators. LIBERAL OR RESTRICTIVE TRANSFUSION IN HIGH-RISK PATIENTS AFTER HIP SURGERY. NEJM 2011; 365: 2453-62

► Vuoden vaihteessa julkaistun FOCUS-tutkimuksen ("Transfusion Trigger Trial for FUNCTIONAL OUTCOMES in CARDIOVASCULAR Patients UNDERGOING SURGICAL Hip Fracture Repair") hypoteesina oli, että korkeampi hemoglobiinitavoite lonkkamurtumaleikkauksen jälkeen edistäisi suuren riskin potilaiden kuntoutumista ja vähentäisi sairastavuutta ja kuolleisuutta.

Tutkimukseen rekrytoitiin 2016 potilasta, joilla kolmen päivän kuluessa leikkauksesta hemoglobiini (Hb) laski alle 100 g/l, ja joilla lisäksi oli sydänverisuonisairaus tai sen riskitekijä ja ikää yli 50 vuotta. Sairaus/riskitekijäkriteeriksi luettiin: sepelvaltimotauti, aikaisempaan infarktiin sopiva EKG, sydämen vajaatoiminta, ASO-tauti, aivoinfarkti tai TIA, hypertonia tai -lääkitys, diabetes, hyperkolesterolemia, tupakointi tai p-krea yli 2 mg/dl (177 µmol/l). Poissulkukriteerejä olivat sydäninfarkti kuukauden sisällä, jatkuva vuoto, oireinen anemia, kieltäytyminen verensiirroista, patologinen murtuma ja muu leikkausta vaativa vamma. Rekrytointitarkoituksessa seulottiin yli 14000 potilasta 4½ vuoden aikana 47 keskuksessa.

Potilaat satunnaistettiin liberaaliin tai tiukkaan punasolujen siirtostrategiaan. Hb mitattiin 1, 2, 4 ja 7 päivää randomisaation jälkeen sekä tarvittaessa. Liberaalissa strategiasa annettiin punasoluja, jotta Hb pysyisi ≥ 100 g/l. Tiukassa strategiassa punasolusiirto oli sallittua, jos ilmeni anemiasta johtuvia oireita (rintakipu, sydämen vajaatoiminta, takykardia tai hoitoresistentti hypotensio) tai harkinnan varaisesti kun Hb < 80 g/l.

Matalimpien Hb-arvojen mediaanit (kvartaaliväli) hoitopäivinä 2 ja 7 olivat noin 105 (99-112) ja 112 (104-118) g/l liberaalissa ja vastaavasti 90 (84-97) ja 96 (91-104) g/l tiukassa ryhmässä. Ryhmien välillä ei ilmennyt eroja päävastemuuttujassa, joka oli kuolema tai kyvyttömyys kävellä omin voimin 3 m 2 kk kuluttua (35,2% vs. 34,7%). Toissijaisesti seurattiin iskeemisiä sydänlöydöksiä, laitoshoidon tarvetta, toimintakykyä ja uupumusta, sekä komplikaatioita, eikä näissäkään eroja ilmennyt.

Tutkijat suosittelevat pidättäytymistä punasolusiirroista leikkauksen jälkeen iäkkäilläkin sydän-verisuonitautisilla potilailla, ellei anemia aiheuta oireita tai Hb laske alle 80 g/l. Tuore yhdysvaltalainen suositus yhtyy kannanottoon arviolla "heikko suositus, kohtalainen näyttö" (1).

Vaikka kuntoutusvaiheen hemoglobiinin seuranta ei anestesiaalääkärin työnsä varsinaisesti kuulukaan, kysymme näkemyksiä kolmelta verensiirtokysymyksiin paneutuneelta kollegalta. Kaksi heistä löysi aikaa vastaamiseen.

KYSYMYKSET

1 Yhdytkö tutkijoiden johtopäätökseen – tulisiko kuntoutusvaiheessa siirtyä pidättyväisempään verensiirtolinjaan?

2 Mitä odotat tulevalta verensiirtoindikaatioita käsittelevältä tutkimukselta?



VASTAUS 1

Anne Kuitunen

Dosentti,
apulaisylilääkäri
TAYS, Tehohoito
anne.kuitunen@pshp.fi

1 Tämä tutkimus ei minua vakuuta pidättyväisestä verensiirtolinjasta, vaikka muuten vankasti pidättyväistä linjaa kannatan. Verituteiden anto on pystyttävä perusteeseen. Tässä on kuitenkin hyvä alku todistamaan vääräksi usein kuultu väite, että mummit saadaan leikkauksen jälkeen nopeammin ylös vuoteesta, jos heille annetaan pari pussia punasoluja. Tutkimuksessa selvitettiin verensiirtoja nimenomaan iäkkäillä potilailla. Sisäänottoaieheena oli yli 50 vuoden ikä, kuitenkin tutkittavat olivat lähes 80-vuotiaita. Tutkimus oli saanut innoituksensa Hebertin ym. 1999 julkaisemasta verensiirtotutkimuksesta tehohoitopotilailla (2), jossa pidättäytymiseen punasolusiirroista liittyi parempi selviytyminen. Mutta kuten edellisen Finnanestin haastejutussa selvitettiin, ko. tutkimukseen liittyi kohdentamisvirhe; iskeemistä sydänsairautta ei huomioitu.

Tämä tutkimus tehtiin iskeemistä sydänsairautta sairastavilla tai sen riskissä olleilla potilailla. Kummallista on, että riski sydänsairaudesta lisättiin sisäänottoaieheisiin vasta tutkimuksen kuluessa. Onhan esimerkiksi diabeetikoilla paljon oireetonta verisuonisairautta. Luottamustani johtopäätökseen horjuttaa myös se, että tutkimuksessa läpikäytiin yli 14000 lonkkamurtumapotilasta ja vain 2016 heistä rekrytoitiin. Mitä

Viitteet

1. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, ym. for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med (26.3.2012 sähköinen julkaisu ennen painettua).
2. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, ym. and the Transfusion Requirements in Critical Care Investi-

gators for the Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. NEJM 1999; 340: 409-17.

3. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, ym. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. NEJM 2001; 345: 1230-6.

4. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, ym. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? Crit Care Med 2001; 29: 227-234.

tapahtui 12000 potilaalle? Oliko heille siirretty leikkauksen aikana niin paljon punasoluja, ettei tutkimuksen sisäänottoaie täyttynyt? Onko mahdollista, että tutkimukseen valikoituivat ne, joilla Hb oli korkeampi ennen leikkausta? Kaksi muutakin seikkaa ihmetyttää minua: Onko seurantakyseleyn mahdollista saada vastausprosentti 99.2%? Mitenkä aineistoa kerättiin niin kauan, heinäkuusta 2004 helmikuuhun 2009? Seurantatutkimuksella olisi ehkä saanut paremman kuvan leikkauksen jälkeisen Hb-tason vaikutuksesta ja siihen vaikuttavista seikoista. Hematokriitin merkityksestä akuutissa sydäninfarktissa on tehty ainakin yksi laaja selvitys, jota ei artikkelin lähteissä mainita. 78974 yli 65-vuotiaalla potilaalla anemian aiheuttama lisäkuolleisuus poistui punasolusiirroilla, jos Hkr nostettiin 30-33 %:iin (3).

2 Odotan todistusta siitä, että ns. normaali taso verisolujen toiminnassa on tavoittelemisen arvoista. Hapenkuljetuskapasiteetin turvaaminen on oleellisempaa kuin tietty Hb-taso. Trombosyyttifunktion säilyminen on oleellisempaa kuin verihiihtälemäärä. Odotan toiminnallisia mittareita, joita kliinikko voisi käyttää verensiirtoja harkitessa. Iskeemiset EKG-muutokset, varsinkin kun täytyy muistaa artikkelissakin mainitut tarkat kriteerit, ovat liian vaikeita käytettäväksi joka potilaan kohdalla. Hb-tason merkitys veren hyytymisessä on myös epäselvää. Suositukset Hb 100 g/l tai Hkr 0,30 optimaalisen hemostaasin kannalta ovat vuosikymmenten takaa. Profylaktiset verituotteiden siirrot ennen invasiivisia toimenpiteitä perustuvat suosituksiin. Aiheesta ei ole oikeita tutkimuksia. Lääkärin pelkokertoi-
men vähentämiseksi siirretään liian usein verituotteita ennalta ehkäisevästi. Kaikki invasiiviset tekniikat ovat kehittyneet. Kuinka moni enää pistää esimerkiksi keskuslaskimokatetreja sokeasti ilman ultraäänen apua?



VASTAUS 2

Seppo Hiippala

LT, erikoislääkäri
HYKS, ATEK, Meilahden
sairaalan leikkausosasto
seppo.hiippala@hus.fi

► FOCUS-tutkimuksen arviointia auttaa tutustuminen vuonna 1999 julkaistuun TRICC-tutkimukseen (2,4), joka oli ensimmäinen yritys arvioida satunnaistetussa tutkimuksessa verensiirtojen vaikuttavuutta potilaiden selviytymiseen. Ansaittä kriittikkä saaneen työn jäljiltä jäi vastaamatta ainakin yksi merkittävä kysymys: Onko pidättyvä punasolujen siirtopoliikka turvallista potilailla, joilla on sydänlihaskemian riski?

Tähän haettiin mitä ilmeisimmin vastausta tällä FOCUS-tutkimuksella, vaikka päävastemuuttuja mittasi hemoglobiinitason vaikutusta kuntoutumiseen lonkkamurtumaleikkauksesta. FOCUS-tutkimuksen kunnianhimoinen tavoite rajata tutkimus potilaisiin, joilla oli todettu iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus, vesittyi merkittävästi, kun sisäänottokriteerejä jouduttiin laventamaan pelkkiin riskitekijöihin potilaskertymän nopeuttamiseksi. Silti 2016 potilaan rekrytointi kesti lähes viisi vuotta. Potilaista yli 75 % oli naisia, mikä rajoittaa tulosten yleistämistä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireita anemiasta tai aktiivinen vuoto.

Erityisen mielenkiintoiseksi FOCUS-tutkimuksen tekee valkosoluttomien ja vähän plasmaa sisältävien punasolujen käyttö. TRICC-tutkimuksessa 1994-1997 käytettiin runsaasti plasmaa sisältäviä CPDA-punasoluja, joista valkosoluja ei ollut poistettu (2). Mahdollisesti tästä johtuen FOCUS-tutkimuksessa punasolusiirtojen ei todettu lisäävän niihin TRICC-tutkimuksessa liitettyjä haittavaikutuksia.

Tutkijoiden johtopäätökseen pidättyä hemoglobiiniarvojen manipuloinnista kuntoutuksen edesauttamiseksi voidaan yhtyä, joskin varauksellisesti, koska ryhmien välinen keskihemoglobiinin ero oli vain 10 g/l, ja suurimmalla osalla tiukan siirtostrategian potilaista hemoglobiiniipitoisuudet olivat 90-100 g/l koko seuranta-ajan. Johtopäätöksenä

voitaisiin pikemminkin todeta, että punasolusiirrot eivät hyödytä kuntoutusta tai vähennä kuolleisuutta, jos hemoglobiiniipitoisuus on 90-100 g/l tasolla. Lisäksi miehillä tehdyssä alaryhmäanalyysissä siirrot lisäsivät kuolleisuutta tai kyvyttömyyttä liikkua omin avuin huoneen poikki.

Tutkijoiden suositukseen siirtokynnyksestä Hb 80 g/l voidaan suhtautua vielä suuremmalla varauksella. Tutkimuksessa tiukan siirtostrategian harkinnanvarainen siirtokynnys asetettiin 80 g/l. Tutkimussuunnitelmaa noudattava punasolusiirto toteutui ainakin kerran 357 potilaan kohdalla, ja 56 potilasta sai siirron tutkimussuunnitelmaa noudattamatta. Tiukan siirtostrategian ryhmälle siirrettiin yhteensä 652 yksikköä punasoluja. Ilmoitettujen mediaanien ja kvartaalien perusteella voidaan todeta, että yli puolella ryhmän potilaista alin hemoglobiiniarvo oli yli 90 g/l ensimmäisestä interventiopäivästä lähtien nousten edelleen 7. hoitopäivää kohden tasolle, joka vastaa ”vanhakantaisia” käsityksiä turvallisuudesta hemoglobiiniipitoisuudesta. Voidaan kysyä, oikeuttaako tutkimustulos johtopäätelmiin turvallisuudesta siirtokynnyksestä, kun ero kynnyksen ja vallinneen hemoglobiiniipitoisuuden välillä on näinkin suuri, ja lisäksi ainakin 123 ryhmän potilasta sai punasolusiirron oireiden takia? Vastaava ongelma nähtiin TRICC-tutkimuksessa (2), jossa tutkittavien ryhmien punasolujen siirtokynnykset olivat 70 ja 100 g/l ja vastaavat päivittäin mitatut keskihemoglobiiniipitoisuudet 85 ja 107 g/l.

Tutkittaessa punasolusiirtojen ja hemoglobiiniipitoisuuden vaikutuksia potilaan selviytymiseen, tulisi pyrkiä määrittämään hemoglobiiniipitoisuus riittävän usein, jotta voidaan arvioida ajallista riskiä tutkitun siirtokynnyksen suhteen. Myös vähäinen hajonta siirtokynnyksen suhteen olisi etu, joka massiiveissa monikeskustutkimuksissa ei valitettavasti koskaan toteudu. ■