

Legemiddelbruk hos blodgivere

Norge er blant landene i Europa med færrest blodgivere og har de siste årene vært avhengig av å importere plasmaprodukter. Legemiddelbruk er en årsak til at blodgivere avvises. Vanligvis er legemiddelbruk forenlig med blodgivning, og unødvendig karantene eller avvisning kan i de fleste tilfeller unngås.

I 2013 hadde Norge 97 825 blodgivere. Dette var en nedgang fra 2011 på drøyt 2 000. Antall nye blodgivere gikk også ned (1). En undersøkelse av Europarådets medlemsland i 2009 viste at kun Estland hadde færre blodgivere i forhold til befolkningsstørrelse enn Norge (2). Norge er ikke selvforsynt med plasmaprodukter og har siden 2009 vært avhengig av import for å dekke behovet (3).

Legemiddelbruk hos blodgivere er årsak til utsettelse av blodgivning eller avvisning. *Veileder for transfusjonstjenesten* (4), heretter omtalt som veilederen, beskriver tre forhold som bør vurderes ved legemiddelbruk hos blodgivere: Sykdom som kan forverres ved blodgivning (f.eks. angina pectoris), sykdom som kan overføres med blod (f.eks. infeksjon) og legemidler som kan være skadelige for blodmottakeren. Undersøkelser har vist at flere enn 10 % av blodgivere glemmer å rapportere om nylig inntatte legemidler (5). Dette gjaldt særlig psykotrope legemidler, men ikke legemidler med teratogene eller cytotoksiske effekter.

Legemiddellisten i veilederen er basert på Anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC-registeret) og brukes for evaluering av blodgivers sykehistorie. Vanligvis vil sykdommen som pasienten får legemidler for, være uforenlig med blodgivning, ikke legemidlet i seg selv. Ifølge veilederen kan blodbankene lage egne legemiddellister basert på blodforskriften. Blodforskriften angir at «midlertidig utsettelse av blodgivning kan gjøres ved medisinsk behandling avhengig av arten av medisin som er ordinert, dens virkemåte og den sykdom som behandles» (6).

Forfatterne foretok en enkel spørreundersøkelse på e-post/telefon blant åtte av de største blodbankene i Norge for å kartlegge kildebruk og avvisning. Alle blodbanker angir at de bruker veilederen som viktigste kilde. Blodbankene oppgir at denne gir en grov inndeling av legemidler og at det ofte er behov for å gjøre egne vurderinger av de enkelte preparater. Noen av blodbankene har laget egne lister for legemidler, blant annet for blodtrykksmedisiner. Flere blodbanker bruker også en dansk legemiddelinformasjonskilde (7) som er mer restriktiv enn det vi finner i internasjonalt aksepterte retnings-

linjer (8, 9). Én av blodbankene angir å avvise 4–7 % av nye blodgivere på grunn av legemiddelbruk. Legemiddelbruk angis å være årsak til avvisning/utsettelse av blodgivning i 8,4 % av tilfellene i en annen blodbank. De øvrige blodbankene førte ikke statistikk over dette. I en norsk undersøkelse der man så på hvorfor blodgivere ble avvist, skyldtes 3,9 % fast legemiddelbruk og 4 % tilfeldig legemiddelbruk (10).

Forskjellige anbefalinger i kilder, utvikling av lokale legemiddellister og individuelle vurderinger gjør at praksis for vurdering av legemidler varierer mellom blodbankene, noe vi mener er uheldig. Veilederen anbefaler for eksempel at antidepressiver vurderes av lege og godkjenning vil avhenge av dose og grunnsykdom (4). En blodbank godkjenner blodgivere som bruker antidepressiver mot depresjon, en annen godkjenner bruk av 1 tablett per dag eller lave doser. En kilde bruker farmakokinetiske beregninger for å anbefale 1–4 ukers karantenetid for de fleste antidepressiver (7).

Denne artikkelen gir en oversikt over hvilke faktorer man må ta hensyn til i vurderingen av blodgivere som bruker legemidler, med forslag til en algoritme som hjelpemiddel (fig 1). Oversikten er basert på et ikke-systematisk litteratursøk og forfatterens egne erfaringer.

Type blodprodukt og legemiddelkonsentrasjon

Etter blodgivning vil fullblod vanligvis fraksjoneres for å lage erytrocytt- og trombocyttkonsentrat samt plasmaprodukter. De fleste legemidler finnes i størst grad i plasma bundet til plasmaproteiner som albumin og alfa₂-surt glykoprotein. Legemiddelkonsentrasjon i mottakers blod avhenger av konsentrasjonen i blodproduktet og mottakers blodvolum. Innhold av plasma fra en enkelt blodgiver vil avhenge av type blodprodukt som lages.

Plasmavolum hos voksne vil normalt være ca. 2 500 ml. Dersom blodproduktet inneholder opptil 50 ml plasma, slik som erytrocyttkonsentrat og Octaplas, og gis til en voksen, så kan man med noen unntak se bort fra legemiddelbruk hos blodgiver. Fortynningsfaktoren gir en legemiddelkonsentrasjon på rundt 2 % av konsentrasjonen hos voksen blod-

Jon Andsnes Berg

jon.andsnes.berg@helse-bergen.no

Jan Schjøtt

Seksjon for klinisk farmakologi
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus

HOVEDBUDSKAP

Mange legemiddelgrupper kan aksepteres uten å utsette blodgivning

For erytrocyttkonsentrat og Octaplas kan man med noen unntak se bort fra givers legemiddelbruk

For andre blodprodukter vil en utsettelse på fem halveringstider etter seponering av det aktuelle legemidlet anses som sikkert, det samme gjelder alle typer blodprodukter til nyfødte og barn

Ved bruk av legemidler som irreversibelt hemmer trombocyttaggregasjonen, anbefales en utsettelse på ti dager etter siste inntak

giver. For blodprodukter med mer enn 50 ml plasma fra blodgiver som har brukt legemidler med doseavhengig effekt, kan en generell regel være en utsettelse på fem halveringstider før blodgivning. Da har legemiddelkonsentrasjonen blitt redusert til 3 % av konsentrasjonen etter siste legemiddelinntak. Aktive metabolitter som bidrar til legemidlets effekt skal også vurderes tilsvarende (11). I veilederen anbefales generelt en utsettelse på to uker fra blodgiveren har sluttet med et legemiddel. For de fleste legemidler vil fem halveringstider være innenfor to uker.

Type legemiddel

Legemidler uten systemisk virkning

Legemidler uten systemisk virkning eller som erstatter fysiologisk forekommende stoffer er som regel uproblematisk og krever ingen karantene ved blodgivning. Legemidlene inkluderer stoffer som absorberes dårlig, slik som nystatin, kolestipol og makrogol. Kategorien omfatter også vitaminer, enzymer og hormonelle preparater dersom de ikke overstiger endogene nivåer av stoffet de erstatter. P-pillebrukere er ifølge veilederen godkjent som blodgivere. Postmenopausal østrogenbehandling aksepteres. Personer som har brukt veksthormon utelukkes permanent dersom dette har vært fremstilt fra humant materiale. Det samme gjelder personer som har brukt bovint insulin (4). Dette skyldes at det ble observert flere tilfeller av Creutzfeldt-Jakobs sykdom hos dem som fikk slik behandling. Det er mulig at infeksjonen kan overføres ved transfusjon fra asymptomatiske blodgivere med denne sykdommen (12).

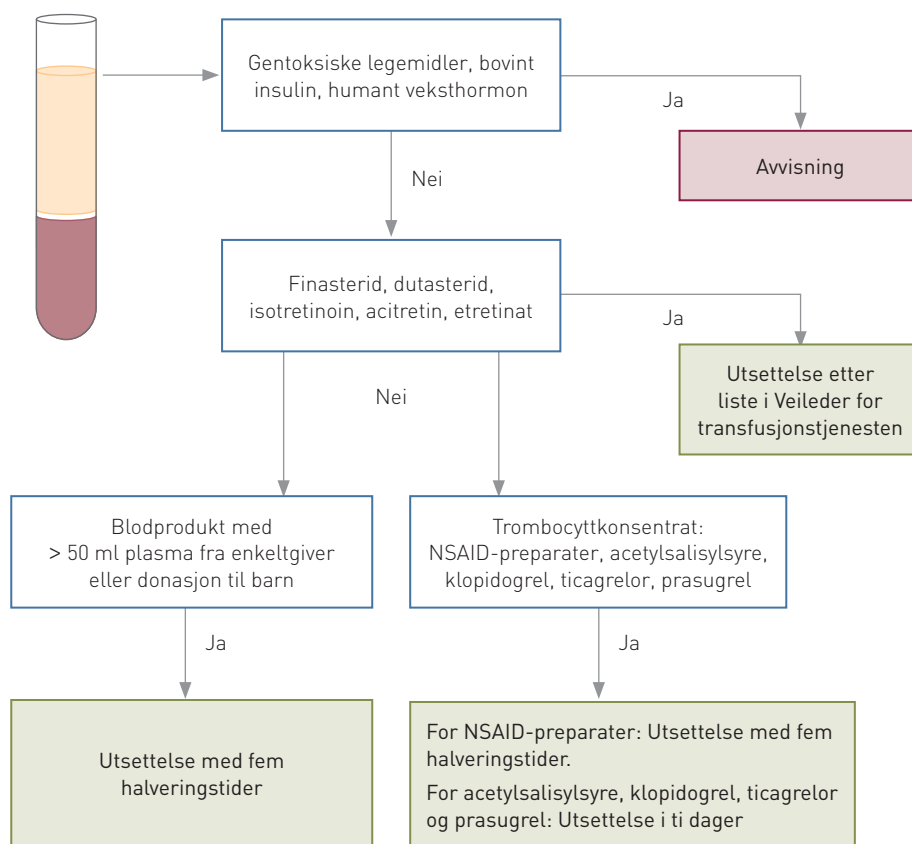
Teratogene legemidler

For de mest veldokumenterte teratogene legemidlene er det angitt klare retningslinjer for utsettelsestid (tab 1) (4, 8, 9, 11). Bakgrunnen er at det ikke finnes en sikker nedre konsentrasjonsgrense, selv om den teratogene effekten er doseavhengig. Retningslinjene gjelder uavhengig av type blodprodukt for disse legemidlene.

Legemidler med platehemmende effekt

Trombocyttfunksjonen er av betydning for trombocyttkonsentrat. For legemidler som irreversibelt hemmer trombocyttaggregasjonen, slik som acetylsalisylsyre, klopido-grel, ticagrelor og prasugrel anbefales ti dagers utsettelse. Disse legemidlene har kort halveringstid, men virketiden er lengre på grunn av den irreversible effekten på trombocytene. Ca. 10 % av trombocytene erstattes daglig, og trombocytene har gjennomsnittlig ti dagers levetid (13).

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) hemmer tromboksen A2-avhengig trombocyttfunksjon gjennom kompetitiv hemming av enzymet cyklooksygenase-1



Figur 1 Algoritme for å vurdere betydning av legemiddelbruk for blodgivere. Vanligvis er legemiddelbruk for- enlig med blodgivning, og blodgivers sykdom er en viktigere årsak til avvisning.

(COX-1) (14). Hemmingen er imidlertid ikke fullstendig, siden trombocytene har betydelig kapasitet til å produsere tromboksen A2 (13). Veilederen angir at blodgivere med kontinuerlig bruk av NSAID-preparater utelukkes. Ved sporadisk bruk skal blodgivere ha karantene fra å gi blod til trombocyttholdige komponenter i fem dager (4). Piroksikam har ca. 50 timers halveringstid og vil ti dager etter seponering være redusert til 3 % av toppkonsentrasjonen ved siste inntak og anses dermed som ute av kroppen. For de øvrige NSAID-preparatene er halveringstiden kortere enn 24 timer, og femdagersregelen synes adekvat. Enkelte NSAID-midler har så kort halveringstid at $\frac{1}{2}$ –1 døgn kan være tilstrekkelig utsettelse (tab 1). Dette støttes av de nye britiske retningslinjene som anbefaler karantene på 48 timer for alle NSAID-midler, men de begrunner ikke denne endringen (8).

Det er rapportert at selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) har platehemmende effekt (15). Dette skyldes trolig reversibel blokade av serotoninopptak i trombocytene. Veilederen gir ingen klar anbefaling for denne legemiddelgruppen. I en oversiktsartikkel anbefales utsettelse på fem halveringstider etter seponering av SSRI-midler dersom blodet skal brukes til trombocyttkonsentrat (11). I en norsk studie fant man ikke

reduksjon i trombocyttfunksjon i trombocyttkonsentrat fra blodgivere som brukte SSRI-midler sammenlignet med blodgivere som ikke brukte legemidler (16). Vi mener derfor at det ikke er grunn for avvisning av blodgivere som behandles med selektive serotoninreopptakshemmere.

Noen utvalgte hyppig forskrevne legemidler

Bruk av blodtrykksmedisin har vært diskutert på grunn av mulig risiko for bivirkninger hos blodgiver. I veilederen er det angitt at tiazider er tillatt, mens annen blodtrykksmedisin kan være tillatt etter vurdering av lege. En annen kilde anbefaler ikke blodgivning ved bruk av blodtrykksmedisin (7). I en oversiktsartikkel finner man ingen studier som har kunnet påvise risiko forbundet med disse legemidlene (17). På bakgrunn av dette endret transfusjonstjenesten i Storbritannia kriteriene for avvisning av blodgivere og aksepterer nå bruk av blodtrykksmedisin under visse forutsetninger (17).

I Verdens helseorganisasjons veiledning aksepteres blodgivere med diabetes, kostregulert eller med peroral behandling, så fremt de ikke har utviklet komplikasjoner (9). Blodgivere med diabetes type 2 aksepteres i Storbritannia på tross av begrenset dokumentasjon. I veilederen angis at blodgivere med

Tabell 1 Oversikt over anbefalt utsettelsestid etter legemiddelbruk før blodgivning [4, 8, 9, 11]

Legemiddel	Anbefalt utsettelsestid
Veldokumenterte teratogener	
Acitretin	6 måneder
Dutasterid	6 måneder ¹
Etretinat	Permanent
Finasterid	1 måned
Isotretinoin	1 måned
Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)	
Piroksikam	10 døgn for trombocyttkomponenter
Diklofenak, Ibuprofen, ketoprofen	12 timer for trombocyttkomponenter
Andre NSAID-midler	5 døgn for trombocyttkomponenter
Acetylsalisylsyre, klopidogetrel, prasugrel, ticagrelor	10 døgn for trombocyttkomponenter

¹ Anbefalt utsettelsestid i veilederen skal endres fra 1 måned til 6 måneder i neste utgave

diabetes mellitus vanligvis utelukkes permanent, og alltid ved insulinbruk (4). Vi mener at både blodgivere som får blodtrykksmedisin og blodgivere som får perorale anti-diabetika bør kunne aksepteres så fremt deres tilstand er stabil. Kolesterolsenkende midler kan vanligvis aksepteres. Tilsvarende gjelder for antihistaminer dersom blodgiveren er symptomfri, samt for protonpumpehemmere og andre legemidler ved refluks. Benzodiazepiner, z-hypnotika, antipsykotika og antidepressiver bør også kunne aksepteres så fremt blodgivers grunntilstand tilsier det.

Antibiotika

Langvarig lavdosert antibiotikabehandling er aktuelt ved enkelte tilstander med lav smitterisiko. Ved slike indikasjoner mener vi denne typen behandling ikke utelukker blodgivning. Veilederen angir at lave doser antibiotika i behandling av akne aksepteres.

Biologiske legemidler

Gruppen av biologiske legemidler øker i antall registrerte legemidler, indikasjoner og antall behandlede pasienter. Veilederen fastslår at denne gruppen legemidler ikke er tillatt som følge av grunnsykdom. De fleste biologiske legemidler har svært lang halveringstid og befinner seg i all hovedsak i blodbanen, hvilket gjør at mengde legemiddel som vil bli transfundert ikke er ubetydelig. Standard og høy dose av disse legemidlene er blitt assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner sammenlignet med tradisjonelle immunmodulerende legemidler (18).

Legemidler med gentoksisk effekt

For legemidler som har gentoksisk effekt er det vanskelig å sette en grense for hvor høy

konsentrasjon som kan tillates. Slike legemidler er vanligvis forbundet med sykdom av en slik alvorlighetsgrad at den i seg selv er grunn til avvisning av blodgiver.

Transfusjon til nyfødte og barn

Barn har lavere plasmavolum, og fortynningen av blodprodukter blir følgelig mindre ved blodoverføring. Hos nyfødte kan selve blodoverføringen ha volum som overstiger plasmavolumet hos mottaker. Man anbefaler en utsettelsesperiode på tid til toppkonsentrasjon pluss fem halveringstider uavhengig av type legemiddel og blodprodukt som skal gis. For barn over 12 år er plasmavolumet vanligvis så høyt at man kan bruke samme forholdsregler for legemiddelbruk hos blodgiver som for voksne mottagere (11).

Vi takker Tor Hervig for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

Jon Andsnes Berg (f. 1978)

er spesialist i klinisk farmakologi og konstituert overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jan Didrik Schjøtt (f. 1956)

er spesialist i klinisk farmakologi, overlege og leder for Regionalt legemiddelinformasjons-senter, Helse Vest (RELIS Vest). Han er professor II i farmakologi ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Flesland Ø, Sjøberg JJ. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2013. Bærum: Vestre Viken, 2014. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1084/Transfusjonsstatistikk%202013.pdf> [14.3.2016].
2. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. (CD-P-TS). The collection, testing and use of blood and blood products in Europe. 2009 report. https://www.edqm.eu/medias/fichiers/the_collection_testing_and_use_of_blood_and_blood_components_in_europe_2009_report.pdf [14.3.2016].
3. Heier HE, Olavsen RW, Svenningsen VM. Går det mot blodforsyningskrise i Norge? Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 2508–10.
4. Helsedirektoratet. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge. Utgave 7.2, 2015. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/veileder-for-transfusjonstjenesten-i-norge> [14.3.2016].
5. Melanson SEF, Stowell CP, Flood JG et al. Does blood donor history accurately reflect the use of prescription medications? A comparison of donor history and serum toxicologic analysis. Transfusion 2006; 46: 1402–7.
6. FOR-2005-02-04-80. Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av human blod og blodkomponenter og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre (blodforskriften). <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2005-02-04-80> [14.3.2016].
7. Dansk lægemiddel information. Pro.medicin.dk [13.5.2015].
8. United Kingdom Blood Transfusion Services. Whole blood and component donor selection guidelines. Edition 203. www.transfusionguidelines.org.uk/export/dsg/wb-pdf/203/21/01/dsg-wb_203_21_01.pdf [14.3.2016].
9. WHO. Blood donor selection. Guidelines on assessing donor suitability for blood donation. www.who.int/bloodsafety/publications/bts_guideline_donor_suitability/en/ [14.3.2016].
10. Reikvam H, Svendheim K, Røsvik AS et al. Questionnaire-related deferrals in regular blood donors in Norway. J Blood Transfus 2012; 2012: 813231.
11. Becker CD, Stichtenoth DO, Wichmann MG et al. Blood donors on medication – an approach to minimize drug burden for recipients of blood products and to limit deferral of donors. Transfus Med Hemother 2009; 36: 107–13.
12. FDA. Deferral of blood and plasma donors – Medications. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM062813.pdf [14.3.2016].
13. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (suppl): 234S–64S.
14. Roland PDH. NSAIDs: «Det er fali' det!». Utposten 2015; nr. 1: 52–3. www.utposten.no/Portals/14/2015_Utposten/UP1_15/52_53_RELIS_1_2015_w.pdf [14.3.2016].
15. de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. Drugs Aging 2011; 28: 345–67.
16. Reikvam AG, Hustad S, Reikvam H et al. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function in whole blood and platelet concentrates. Platelets 2012; 23: 299–308.
17. Stainsby D, Brunskill S, Chapman CE et al. Safety of blood donation from individuals with treated hypertension or non-insulin dependent type 2 diabetes – a systematic review. Vox Sang 2010; 98 (3p2): 431–40.
18. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 386: 258–65.

Mottatt 4.6. 2015, første revisjon innsendt 22.1. 2016, godkjent 14.3. 2016. Redaktør: Liv-Ellen Vangsnes.