

Transfusion av blodkomponenter till barn

Aktuella rekommendationer från VPH

Anders Kreuger och Olof Åkerblom, UAS *

Reviderade 2010-11-20 av Agneta Wikman, Stella Larsson, Viveka Stiller och Emma Watz, Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

SAMMANFATTAT

Användning av blodkomponenter för transfusion skall endast ske på klara medicinska indikationer och med kännedom om blodkomponenternas egenskaper och kvalitet.

I oklara eller svårbedömda fall bör transfusion alltid föregås av diskussion med läkare vid blodcentral.

De senaste årens snabba utveckling inom pediatriken har bl.a. inneburit en ökad användning av blodkomponenter vid olika kliniska tillstånd. Ibland är dessa tillstånd av speciell karaktär såsom hos immunsupprimerade patienter. Det ställs ökade krav på kännedom om dessa blodkomponenter för en optimal handläggning av transfusion till barn.

På uppdrag av Svenska barnläkarföreningens Vårdplaneringsgrupp för pediatrik hematologi ger vi i denna artikel rekommendationer rörande blodtransfusion, framför allt i pediatrik hematologisk-onkologisk verksamhet.

Kliniska överväganden inför transfusion

Blodtransfusioner till barn, liksom till vuxna, bör i första hand ske på basen av kliniska kriterier och inte nödvändigtvis på basen av laboratedata. Risken för transfusionsreaktioner och sensibiliseringar måste alltid beaktas, liksom risk för smitta med hepatit, HIV m.m. Med nuvarande säkerhetsåtgärder är dock smittrisen liten, sannolikt högst ett fall av överföring av allvarlig blodsmitta på flera miljoner transfusioner.

Barnets storlek, ålder, mognadsgrad då det rör sig om nyfödda, inverkan av missbildningar (hjärtfel) och blodförluster i samband med provtagningar påverkar indikationen för blodtransfusion.

Den totala mängden blod som ges bör endast undantagsvis överstiga 15 ml per kg kroppsvikt. Pågående blodförluster gör naturligtvis att större mängder kan ges. Risken för överbelastning av barnets cirkulation måste alltid beaktas även om ett friskt barn därvidlag har större tolerans än en vuxen person.

Vid transfusionsbehandling av anemi kan man räkna med att 4 ml erythrocyter (i SAGMAN-lösning) per kg kroppsvikt höjer Hb-koncentrationen i genomsnitt med 10 g/l. Underburna barn kan ha dåligt utvecklad syntes av plasmaproteiner, varför blodtransfusion till dem ibland kompletteras med plasma eller koncentrat av plasmaproteiner. Blodenheter speciellt avsedda för pediatrik praxis har fått ökad användning under senare år.

Även vid trombocytttransfusioner i samband med trombocytopeni avgör i första hand det kliniska tillståndet transfusionsbehovet. Uppkommande symtom på spontanblödningar (slemhinneblödningar och petekier) är avgörande och ju starkare symtomen

är, desto mer angeläget är transfusionsbehovet. Observera att stabila trombocytopenier ofta inte innebär någon större blödningsrisk för patienten, eftersom kompensatoriska mekanismer härvid träder in (B-TPK under $10 \times 10^9/l$), däremot kan labila tillstånd innebära risk för blödningar även om B-TPK inte understigit $50 \times 10^9/l$. Man kan räkna med att 1,25 ml trombocyt koncentrat per kg kroppsvikt höjer B-TPK med $10 \times 10^9/l$ såvida inte abnorm konsumtion föreligger.

Transfusion med granulocyter sker endast i mycket speciella bristsituationer, t.ex. vid agranulocytos förenad med sepsis där antibiotikabehandling inte har tillräcklig effekt. Granulocyttransfusion skall planeras och utföras i samråd mellan läkare inom klinik och vid blodcentral. Dosen 1×10^9 neutrofila leukocyter per kg i volymen 15 ml/kg har rekommenderats. Den kliniska effekten är mycket osäker även om upprepade transfusioner ges under lång tid.

Blodtransfusioner vid kroniskt transfusionsbehov. För att optimera till barn med diagnoser där det kan förväntas ett behov av regelbundna blodtransfusioner, exempelvis thalassemia major, sickle-cell anemi, Diamond-Blackfan anemi och aplastisk anemi, bör man i samråd med blodcentralen sträva att ge erythrocyter som är så färska som möjligt (<2 veckor) och matchade för patientens blodgruppsantigen vilka typas serologiskt eller genomiskt för de kliniskt viktiga och mest immunogena antigenen. Syftet är att transfusionerna ska hålla så länge som möjligt och att minska risken för antikropps bildning.

Förenlighetsprovning före transfusion

BAS-test (blodgruppskontroll och antikropps-screening) utförs på ett nytaget patientprov. Blodgruppen kontrolleras, och eventuell förekomst av irreguljära erythrocytantikroppar undersöks. Datorn kontrollerar att blodgruppen stämmer med tidigare data registrerad uppgift om patientens blodgrupp och att blodgruppsförenlighet föreligger mellan patient och givare.

Finns irreguljära erythrocytantikroppar av klinisk betydelse i patientens blod skall givarerythrocyter som saknar motsvarande antigen väljas vid transfusion. Dessutom utförs då som kontroll ”serologisk förenlighetsprovning”, som innebär att patientens plasma testas mot erythrocyter från den eller de erythrocytenheter som avses transfunderas till patienten (testning mottagare-givare, MG-test).

Erythrocyter får utan förenlighetsprovning transfunderas till barn under de första fyra månaderna efter förlossningen, om kliniskt betydelsefulla irreguljära erythrocytantikroppar har inte påvisats hos modern. Irreguljära erythrocytantikroppar kan via placenta kan ha överförts till barnet, och i sådant fall bör serologisk förenlighetsprovning (MG-test) utföras med blodprov från modern eller med venöst prov från barnet.

Vid förekomst av irreguljära erythrocytantikroppar eller HLA-antikroppar i patientens blod finns inte alltid passande blodkomponenter i lager på blodcentralen. Det kan ta flera timmar till några dygn att få fram blodgruppsförenliga erythrocyter respektive HLA-förenliga trombocyter. Speciella blodkomponenter, t.ex. blod för blodutbyte, erythrocyter för intrauterin transfusion, ”tvättade” erythrocyter eller trombocyter, finns inte heller i lager utan måste beredas kort inför användning. I dessa fall bör om möjligt blod beställas i god tid. Ordinerande läkare bör ta reda på vad den lokala blodcentraler har för möjligheter att leverera blodkomponenter med speciella krav och egenskaper, samt hur lång tid det kan ta att få fram dessa.

Blodkomponenter

Från en blodgivare tappas ca 450 ml blod i 63 ml antikoagulanslösning (citrat-fosfat-dextros, CPD). En enhet blod innehåller ca 200 ml erythrocyter samt 310 ml plasma och CPD samt trombocyter och leukocyter motsvarande innehållet i knappt 500 ml blod. Efter centrifugering delas blodet upp i blodkomponenter. Erythrocyter och plasma framställs från alla blodtappningar, och i stor utsträckning tas även trombocyterna till vara.

Trombocyter och plasma framställs även med aferesteknik. Tekniken används också för framställning av erythrocyter, dock ännu i mycket blygsam omfattning.

Leukocytbefriade blodkomponenter. Leukocyter i blodkomponenter kan ge upphov till immunisering mot HLA-antigen och därmed försvåra eventuella trombocyttransfusioner samt ge febrila transfusionsreaktioner. Risk för immunmodulering med försämrat försvar mot postoperativa sårinfektioner m.m. anses också föreligga. Med speciella filter kan man minska antalet vita blodkroppar i blodkomponenter ca 10 000 gånger, denna filtrering sker numer som regel i samband med blodkomponentframställningen.

Blodkomponenter som innehåller upp till 1 miljon leukocyter anses inte medföra risk vare sig för överföring av CMV (cytomegalovirus) eller induktion av HLA-immunisering vid transfusion. Med nu använd filtreringsteknik innehåller en ”leukocytbefriad” (eng.: leucocyte depleted, am.: leukocyte reduced) blodkomponent långt mindre än en miljon leukocyter.

Majoriteten av blodcentraler i Sverige använder enbart leukocytbefriade blodkomponenter, men inte alla. I ett antal landsting har användningen av leukocytbefriade blodkomponenter av kostnadsskäl begränsats till patienter inom ”hematologisk” sjukvård, transplantationer samt för transfusion före och under nyföddhetsperioden. Krav på leukocytbefriade blodkomponenter måste därför anges på beställningen.

Som försiktighetsåtgärd mot den teoretiska risken för överföring av vCJD (variant-Creutzfeldt-Jakob's disease) har dock föreslagits att leukocytbefriade blodkomponenter bör användas vid alla transfusionstillfällen.

Bestrålade blodkomponenter. Till patienter med nedsatt eller outvecklat immunförsvar ges blodkomponenter som har bestrålats med 25-50 Gy. Bestrålningen förhindrar att lymfocyter i blodkomponenten ger upphov till transplantat kontra värd-reaktion (GVH; Graft versus Host) hos mottagaren. Vid intrauterina transfusioner samt vid transfusion till nyfödda barn som erhållit intrauterina transfusioner eller är prematura/har låg födelsevikt (<1500 g) rekommenderas bestrålade blodkomponenter.

Om en patient får blodkomponenter från föräldrar eller syskon bör dessa blodkomponenter bestrålas för att undvika den risk för transplantat kontra värd-reaktion som föreligger om givaren är homozygot för en av patientens HLA haplotyper. I denna situation klarar patienten inte att ”avstöta” givarens T-lymfocyter, vilka kan reagera mot de HLA-antigen som patientens andra haplotyp har givit upphov till. Risken för att en vanlig blodgivare är homozygot för en av blodmottagarens haplotyper mycket liten, men om givaren är förälder eller syskon till blodmottagaren är risken betydligt större.

Åtgärder mot överföring av virus. Vid varje blodtappning testas givarens blod för markörer för hepatit B och C, HIV samt syfilis. Rutinmässig testning av anti-CMV har lags ned sedan det har visats att leukocytbefriade blodkomponenter inte ger större risk för överföring av CMV än blodkomponenter negativa i test för anti-CMV.

Transfusion till patienter som får stamcells/benmärgstransplantation. Man använder alltid leukocytbefriade blodkomponenter. Bestrålade blodkomponenter ges från konditioneringens början och så länge immunsuppressionen kräver det.

Erythrocyter i SAGMAN-lösning. En enhet innehåller ca 160 ml erythrocyter, ca 100 ml SAGMAN-lösning och ca 15 ml plasma. Hållbarhetstid 6 veckor vid förvaring i 4°C. Erythrocytviabilitet (andel erythrocyter som återfinns i mottagarens cirkulation 24 timmar efter transfusion) är 95 – 75 % beroende på lagringstid. Extracellulärt kalium stiger under lagringen från 0,6 till 6 mmol per blodpåse till följd av utflöde från erythrocyterna.

Leukocytbefriade Erythrocyter i SAGMAN-lösning innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter per enhet och $<10 \times 10^9$ trombocyter per enhet.

Erythrocyter som har bestrålats med 25-50 Gy får ett ökat utflöde av kalium under lagringen vid +4°C. Hållbarhetstiden begränsas därför till 48 timmar vid transfusion till nyfödda och små barn enligt europeiska riktlinjer, på många svenska blodcentraler tillämpas ännu kortare hållbarhet av försiktighetsskäl, som exempel 24 timmar för transfusion till barn upp till ca ett års ålder..

Erythrocyter i SAGMAN-lösning används vid akut blödning och vid svår anemi som ej kan behandlas på annat sätt. Fyra ml/kg höjer i genomsnitt B-Hb hos patienten med 10 g/l om inte förluster sker samtidigt.

Barnenheter framställs genom uppdelning en erythrocytpåse i flera mindre påsar innehållande ca 50 ml leukocytbefriade erythrocyter i SAGMAN-lösning. De används vid erythrocyttransfusion till små barn , som regel under det första levnadsåret. Enligt europeiska riktlinjer är hållbarheten densamma som för den ursprungliga erythrocytenheten, men på många blodcentraler tillämpas en kortare hållbarhetstid, t ex 14 dagar.

Blod för utbytestransfusion. Erythrocyter i SAGMAN-lösning, leukocytbefriade, högst fem dygn gamla. Dagen för utbytestransfusion ersätts SAGMAN-lösningen med blodgruppskompatibel plasma (i regel AB-plasma) till EVF ca 0,50. Beroende på framställningssätt och förvaring anges hållbarhet i upp till 24 timmar i blodkyl.

I regel används erythrocyter av blodgrupp O. Rh-typ eller annan blodtyp väljs beroende på typ av irreguljär erythrocytantikropp hos modern. Förenlighetsprövning utförs mot blodprov från modern. Som regel bestrålas blod för utbytestransfusion, men undantag kan göras av behandlande läkare i de fall man bedömer att indikation saknas eller att patientens kliniska tillstånd inte tillåter den fördröjning som bestrålning av komponenten kan innebära.

Erythrocyter för intrauterin transfusion. Erythrocyter i SAGMAN-lösning, leukocytbefriade, bestrålade, högst några dagar gamla, koncentreras till EVF $\geq 0,70$. Komponenten ska bestrålas, och efter bestrålning skall erythrocyterna ges inom 24 timmar. Genom att först späda erythrocyterna med isoton natriumkloridlösning kan de koncentreras upp mot EVF 0,85 (Hb ca 250 g/l) utan att viskositeten försvårar transfusionen. Hållbarheten beror på framställningssätt och förvaring och anges till mellan 6 och 24 timmar.

Blodgrupp O används. Vilken Rh-typ eller annan blodtyp som används beror på den irreguljära erythrocytantikropp som föreligger. Förenlighetsprövning görs mot moderns blod.

Övriga erythrocytkomponenter. ”Tvättade” erythrocyter framställs genom att man med centrifugeringsteknik ersätter SAGMAN-lösning och plasma med isoton saltlösning. Tvättade erythrocyter används t.ex. vid transfusion till patient som vid tidigare transfusion drabbats av svår anafylaktisk reaktion och till patient som saknar IgA och har hög

koncentration av antikroppar mot IgA. Hållbarheten beror på framställningssätt och förvaring och anges till mellan 6 och 24 timmar.

Erythrocyter kan efter tillsats av glycerol till 35-40% förvaras frysta vid -70°C . Hållbarheten är flera decennier. Efter tining avlägsnas glycerol genom "tvättning". Hållbarheten efter tining-tvättning beror på framställningssätt och förvaring och anges till mellan 6 timmar och 4 (-7) dagar.

Djupfrysningstekniken används framför allt för lagring av erythrocyter med sällsynta blodgrupper.

Trombocyter. En transfusionsdos trombocyter framställs ur lättcellskoncentrat (buffy coat) från 4-6 blodpåsar. Trombocyterna är leukocytbefriade genom filtrering. Antal trombocyter per transfusionsdos är ca 300×10^9 . Volymen är ca 350 ml, varav ca 100 ml är plasma och resten utgörs av trombocytillsatslösning (saltlösning med natriumklorid, natriumacetat, natriumcitrat, ibland med tillsats av Mg, K och fosfat).

Trombocyter framställs också med aferesteknik, varvid en till två (ibland tre) transfusionsdoser kan utvinnas från en givare. Trombocyterna är leukocytbefriade genom speciell aferesteknik eller filtrering. Antal trombocyter per transfusionsdos är ca 300×10^9 . Trombocyterna är uppslammade i ca 300 ml plasma eller en blandning av plasma och trombocytillsatslösning. Aferestekniken är särskilt värdefull för att framställa trombocyter som saknar de HLA- eller trombocytantigen som en patient kan ha bildat antikroppar mot.

Trombocyter skall förvaras under kontinuerlig omblandning vid $20-24^{\circ}\text{C}$, förvaringstid upp till 5 dagar (7 dagar om bakteriell kontroll är negativ eller om patogeninaktivering utförts).

Trombocyttransfusion användes till patienter med kraftigt nedsatt trombocytantal och blödningsrisk eller till patienter med nedsatt trombocytfunktion och samtidig blödningsrisk. Transfusion med 1,25 ml trombocyter per kg kroppsvikt höjer B-TPK med $10 \times 10^9/l$ om ej samtidig konsumtion av trombocyter föreligger. Om risk för överbelastning av barnets blodcirkulation föreligger, kan trombocytens innehåll av tillsatslösning och plasma minskas före leverans för transfusion.

Plasma, färsk, leukocytbefriad. Plasma framställd från blodtappning innehåller ca 270 ml, varav 60 ml utgörs av CPD-lösning. På grund av blodgivarnas olika EVF varierar volymen plasma mellan olika plasmaenheter.

Plasma framställd från plasmatappning med aferesteknik innehåller ca 320 ml, varav 70 ml utgörs av CPD-lösning.

Plasman har leukocytbefriats genom centrifugering eller filtrering.

Barnenheter framställs genom att man delar upp en plasmapåsar i flera mindre enheter, t ex i portioner om ca 50 ml. Barnenheter plasma används vid plasmatransfusion till små barn, som regel under det första levnadsåret.

Plasma, färsk, leukocytbefriad förvaras antingen djupfrost vid -30 till -70°C under 2 till 3 år, eller vid 4°C upp till 14 dagar. Båda förvaringsmetoderna bevarar stabila koagulationsfaktorer och hämmare väl, medan labila koagulationsfaktorer (Faktor V och Faktor VIII) sjunker med 10 – 20 % av frysning-tining och ned mot 50 % (FVIII) resp. 80% (FV) under kylskåpslagring 14 dagar.

Plasma används t.ex. vid massiv transfusion och där tillförsel av hämmare och koagulationsfaktorer kan krävas för att återställa en rubbad hemostas (DIC, disseminerad intravasal koagulation). Om tillförsel av koagulationsfaktorer bedöms nödvändig, används koncentrat av koagulationsfaktorer i den mån sådana finns tillgängliga.

Om albumin och gammaglobulin behövs, bör koncentrat av dessa proteiner användas, ej plasma. Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar bör få plasma som bestrålats med 25-50 Gy för att undvika risk för transplantat kontra värd-reaktion (GVH).

Transfusionskomplikationer

Transfusion med blodkomponenter innebär en liten men dock befintlig risk för komplikationer. Dessa kan antingen uppträda i direkt anslutning till transfusionen, eller med timmars – månaders fördröjning beroende på den utlösande orsaken. Komplikationerna kan orsakas av materialfel och tekniska brister vid blodkomponentframställning eller vid transfusionen, bero på immunologisk reaktion eller på överföring av smitta. Alla inträffade komplikationer, även lindriga, skall rapporteras till blodcentralen.

Om patienten i anslutning till blodtransfusion visar symtom i form av allmänpåverkan, blodtrycksfall, frysningar, temperaturstegring, smärtor i korsryggen eller lufthunger skall man tänka på att detta kan ha samband med transfusionen. Vid misstanke om komplikation skall, om transfusionen pågår, denna avbrytas, patienten noga övervakas samt kontakt tas med blodcentralen för fortsatt utredning tillsammans med blodcentralen.

Transfusionstekniska orsaker. Vid massiv transfusion kan t.ex. citrat i plasma eller extracellulärt kalium i lagrade erythrocytpreparationer ge reaktioner på grund av rubbad elektrolytbalans. Temperaturproblem, t.ex. för kallt blod som ges för snabbt i central venkateter, kan uppstå. Överbelastning av mottagarens cirkulation kan ske.

Immunologisk reaktion hos mottagaren. Hemolytisk transfusionskomplikation förekommer mycket sällan tack vare noggrann förenlighetsprövning före transfusion. I den mån de förekommer beror de oftast på förväxlingsfel vid transfusionen.

En fördröjd hemolytisk transfusionreaktion kan uppträda några dagar till drygt en vecka efter transfusion av erythrocyter som följd av att transfusionen stimulerat bildning av irreguljära erythrocytantikroppar mot något antigen på de transfunderade erythrocyterna.

Febrila icke-hemolytiska reaktioner kan orsakas av att patienten har leukocyt- eller trombocytantikroppar mot antigener på celler i transfunderade blodkomponenter. Om leukocytbefriade erythrocyter eller plasma används, är sådana reaktioner mycket ovanliga.

Reaktion mot komponenter i transfunderad plasma, t.ex. urtikariella reaktioner mot födoämnesallergener eller plasmaproteiner, förekommer i 0,1 till 0,2 %. Svår anafylaktisk reaktion är sällsynt men kan uppkomma t.ex. om en patient som saknar IgA har hög koncentration av antikroppar mot IgA.

Om givarens plasma innehåller hög koncentration av antikroppar mot HLA-antigen eller andra leukocytantigen kan dessa reagera med mottagarens leukocyter och trombocyter och ge svår reaktion med lungsymtom, ”transfusion related acute lung injury”, TRALI. Risken för TRALI-reaktioner minskar vid användning av plasma från enbart manliga blodgivare till transfusion, vilket är genomfört på många svenska blodcentraler..

Transplantat kontra värd-reaktion (GVH) hos immunsupprimerade patienter undviks om bestrålade blodkomponenter används.

Överföring av sjukdom från givare till mottagare. Bakteriell kontamination av blodkomponenter kan uppkomma genom att hudbakterier följer med givarens blod vid venpunktionen eller på grund av materialfel eller felaktig hantering, t.ex. vid framställningen av blodkomponenter. Risken för bakterieväxt är störst i trombocyter, som förvaras vid 20-24°C. I internationell litteratur uppges att bakterier kan påvisas i en av ca

2000 trombocytenheter, vilket kan ge upphov till mycket svår sepsis hos patienten. Med snabbt insatt behandling brukar patienterna återhämta sig snabbt, men fördröjs behandlingen mer än 4 timmar är mortaliteten hög.

Överföring av hepatit B och C virus samt HIV förekommer knappast alls vid blodtransfusion, men risk för överföring kan inte helt uteslutas. Överföring av CMV undviks vid användning av leukocytbefriade blodkomponenter, men varken leukocytbefriade eller anti-CMV negativa blodkomponenter kan helt eliminera risken för CMV-infektion hos en svårt immunsupprimerad patient.

Bakterie- eller parasitsjukdom, t.ex. syfilis, brucellos, malaria, leishmanias, Chagas sjukdom, m.m. undviks genom strikta urvalsregler för blodgivning.. Jag har angivit Er alla som ansvariga för revisionen om det är Ok. Bif den rensade versionen.

Referenser

SOSFS 2009:28 Blodverksamhet

SOSFS 2009:29 Transfusion av blodkomponenter

Handbok för blodcentraler, Svensk förening för Transfusionsmedicin

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 15 ed., European Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare (EDQM) Council of Europe, 2010.

Technical manual. 16th ed. Bethesda, MD: Am Assoc of Blood Banks, AABB, 2008.

Strauss RG. Blood banking issues pertaining to neonatal red blood cell transfusions. *Transfusion Science* 1999;21:7-9.

Hume HA, Preiksaitis JB. Transfusion associated graft-versus-host disease, cytomegalovirus infection and HLA alloimmunization in neonatal and pediatric patients. *Transfusion Science* 1999;21:73-95.

Bygger på en artikel som publicerades i <i>Läkartidningen</i> , 2002; 99 (nr 6): 502-506. Uppdaterad 2011-10-15
--