

Bivirkninger af transfusion af røde donorblodceller er hyppige

Hans-Christian Pommergaard¹, Astrid Nørgaard², Jakob Burcharth¹, Rune Larsen² & Jacob Rosenberg¹

STATUSATIKEL

1) Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital
2) Transfusionsmedicinsk Enhed, Region Hovedstadens Blodbank, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06130397

Blodtransfusion med røde donorblodceller (d-RBC) kan være livreddende ved akutte blødninger [1]. Anæmi medfører risici i form af bl.a. øget mortalitet og morbiditet i forbindelse med operationer og er især farlig for patienter med kardiovaskulære lidelser [1-3]. Anæmi bør behandles efter årsag, men ved klinisk betydende anæmi kan blodtransfusion være nødvendig. Bivirkninger af blodtransfusioner forekommer med forskellig hyppighed og sværhedsgrad, og kendskab til disse er nødvendigt for at kunne afveje fordele og ulemper ved transfusion i det enkelte tilfælde [4].

Ved klassiske bivirkninger menes bivirkninger eller komplikationer, som er anført på International Society of Blood Transfusion (ISBT)'s liste [5], og som registreres i landenes blodovervågningssystemer [6]. I Danmark registreres bivirkningerne af blodbankerne, og alvorlige bivirkninger skal endvidere rapporteres til Sundhedsstyrelsen (SST) [7] og Dansk Registrering af Transfusionrisici [8].

Formålet med denne artikel er at præsentere den nyeste viden om de klassiske bivirkninger og komplikationer i relation til transfusion med d-RBC. Bivirkningerne er i artiklen inddelt efter sværhedsgrad og tid efter transfusion, og artiklen forholder sig udelukkende til de definitioner, der er anført i ISBT's liste [5].

AKUTTE, ALVORLIGE BIVIRKNINGER AF BLODTRANSFUSION MED RØDE DONORBLODCELLER (MINUTTER TIL TIMER)

Akut hæmolytisk transfusionsreaktion

De alvorligste tilfælde, hvor reaktionen sker hyperakut, skyldes blodtypeuførlig som følge af administrative fejl (fejltransfusion). Foruden temperaturstigning, lændesmerter og hæmoglobinuri forekommer der ofte brændende smerter i infusionsvenen, takykardi, hypotension og brystsmerter. Reaktionen kan føre til akut nyreinsufficiens, dissemineret intravaskulær koagulation og død [9].

Transfusionsrelateret akut lungeskade

Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALS) er en alvorlig tilstand og defineres som akut lungeskade opstået ≤ 6 timer efter transfusion i fravær af anden

risikofaktor [5]. Symptomerne er hoste, dyspnø, hypoksæmi og bilaterale infiltrater, der ses på røntgenbilledet af thorax, ofte ledsaget af feber og hypotension. Tilstanden kan forveksles med transfusionsassocieret cirkulatorisk *overload* (TACO) og transfusionsudløst sepsis [10]. TRALS ses hyppigst hos kritisk syge patienter, hvilket har givet anledning til hypotesen om en totrinsmekanisme. Det første trin er patientfaktorer som f.eks. inflammation med præaktivering af leukocytter i lungerne, mens andet trin, i formentlig langt de fleste tilfælde, er en reaktion mellem antistoffer i restplasmaet i d-RBC og leukocytter hos patienten. Resultatet er en øget permeabilitet i lungekapillærene med reaktivt ødem og cellulær inflammation til følge [10]. TRALS kan forebygges ved en restriktiv transfusionsstrategi, særligt hos kritisk syge patienter, og ved at udelukke donorer, som tidligere har været involveret i TRALS [10, 11]. I et randomiseret studie fandt man, at patienter, som i gennemsnit fik $5,6 \pm 5,3$ portioner d-RBC (liberal transfusion), havde øget risiko for lungeskade sammenlignet med patienter, som i gennemsnit kun fik $2,6 \pm 4,1$ portioner d-RBC (restriktiv transfusion) [11].

Transfusionsassocieret cirkulatorisk overload

TACO skyldes overfyldning af karsystemet med deraf følgende lungeødem på grund af kardial inkomensation med de klassiske tegn (dyspnø, hypoksæmi, takykardi, hypertension og højt centralt venetryk) og ses hyppigst hos patienter med hjertesygdom [12].

TACO er svær at skelne fra TRALS. I modsætning til TRALS responderer TACO ofte på diuretika, og desuden kan niveauet af *brain*-natriuretisk peptid være forhøjet ved tilstanden, men differentialdiagnosen hviler på en samlet vurdering. TACO forebygges ved at undgå unødvendige transfusioner og ved at transfundere langsomt, særligt hos patienter med dårlig hjertefunktion.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner skyldes formentlig en reaktion mellem antistoffer hos modtageren og proteiner i den transfunderede blodkomponent. Immunglobulin A og haptoglobin er eksempler på allergener, der kan

udløse anafylaktiske reaktioner, men oftest er årsagen ukendt [13].

Transfusionsassocieret sepsis

Transfusionsassocieret sepsis udløses af en inficeret transfusionskomponent. Tilstanden er alvorlig, men forekommer yderst sjældent ved d-RBC-transfusion. Ætiologien er oftest hudbakterier, som er opsamlet under venepunktur hos donoren. Ved mistanke kontaktes blodbanken og mikrobiologisk afdeling.

AKUTTE BIVIRKNINGER SOM ISÆR SES VED MASSIV TRANSFUSION

Blødning

Massiv transfusion med d-RBC hos en akut blødende patient vil fortynde koagulationsfaktorer og trombocyt-koncentrationen, hvilket kan medføre øget blødningstendens [14]. Man forebygger tilstanden ved balanceret transfusion, dvs. med en fast ratio mellem d-RBC, plasma og trombocytter samt ved kontinuerlig monitorering af hæmostasefunktionen [4].

Citratintoksikation

I d-RBC-transfusioner findes en lille mængde citrat (antikoagulan), som binder calcium i blodet. Ved massiv transfusion kan dette medføre hypokalcæmi med deraf følgende kramper og hjertesymptomer hos patienten [15].

Kaliumintoksikation

Under opbevaring af d-RBC udsiver der kalium af erythrocyterne, og ved massiv transfusion kan dette resultere i hyperkaliæmi hos patienten. Dette kan give muskelsvaghed, ekg-forandringer og i værste fald arytmier og hjertestop. Tilstanden er især en risiko hos patienter med eksisterende hyperkaliæmi og hos børn [15] og kan forbygges ved at give blod, der er mindre end ti dage gammelt.

Hypotermi

Hypotermi kan opstå eller forværres ved massiv transfusion med kolde d-RBC og kan medføre eller forværre koagulopati, acidose og hjertepåvirkning hos patienter [15]. Tilstanden forebygges ved at forvarme d-RBC ved hjælp af en blodvarmer.

AKUTTE, MILDE TIL MODERATE BIVIRKNINGER (MINUTTER TIL TIMER)

Feber (nonhæmolytisk febril transfusionsreaktion)

Feber i tilslutning til transfusionen uden andre ledsagesymptomer end evt. hovedpine og kulderystelser er ufarlig og selvlimiterende. Tilstanden har tidligere været tilskrevet antistoffer mod leukocytter i donorblod [9], men betydningen heraf er i øjeblikket



Røde donorblodceller i pose.

ukendt, efter man for nogle år siden indførte universel leukocytfiltrering af d-RBC i Danmark.

Ukomplerede allergiske reaktioner (nældefeber/udslæt/kløe)

Allergiske reaktioner er hyppige, men typisk ufarlige. I mekanismerne indgår formentlig både prædisposition hos modtagerne og forskellige faktorer i restplasma i d-RBC, men de præcise mekanismer er ikke fuldstændigt forstået. Hvis symptomerne udvikler sig med bronkospasme, hypotension og/eller angioødem, skal reaktionen betragtes som anafylaksi [13].

Andre bivirkninger

Transfusionsassocieret dyspnø og hypotension kan forekomme isoleret uden ledsagesymptomer, men er vigtige at skelne fra f.eks. TRALS, TACO og anafylaksi [16].

SENE BIVIRKNINGER (DAGE TIL ÅR)

Antistofdannelse (alloimmunisering) og forsinket hæmolyse

Patienter, som har fået transfusion, kan danne antistoffer mod forskellige blodtypeantigener i d-RBC. Antistofferne kan boostes ved gentagen eksponering for antigenet og være årsag til forsinket hæmolyse (meget sjældent akut hæmolyse). Symptomerne, der kan forekomme op til tre uger efter transfusionen, kan variere i sværhedsgrad, men er oftest milde og omfatter feber, anæmi, træthed og ikterus. Laboratoriefund kan omfatte positiv direkte antiglobulintest, lavt hæmoglobinniveau og forhøjet bilirubin-, laktatdehydrogenase- og retikulocyt-niveau samt i sværere tilfælde desuden faldende haptoglobinniveau [9, 14]. Ved efterfølgende transfusioner skal der tages hensyn til antistoffet.

Transfusionsoverførte infektioner

Ved d-RBC-transfusion er der risiko for smitte med

TABEL 1

Klassiske bivirkninger til transfusion af røde donorblodceller – hyppigheder fundet i forskellige typer af opgørelser.^a

Tidspunkt og sværhedsgrad	Reaktionstype	Randomiserede kontrollerede kliniske studier, prospektive, ^b observationelle ^c		Serious Hazards of Transfusion 2011 annual report [28]	Dansk Registrering af Transfusionsrisici [8]	Sundhedsstyrelsen, 2007-2011 [24]
		pr. transfunderet patient	pr. portion d-RBC	pr. portion d-RBC ^d	pr. portion d-RBC ^d	pr. portion d-RBC ^d
Akutte, milde	Simpel allergisk reaktion	1:64-1:218 ^e [26]	1:273-1:671 ^e [26]	1:31.000-1:42.000	— ^g	— ^g
	Feber uden andet, leukocytfilteret, <i>pre-storage</i>	1:11 [20]	1:55-1:100 ^e [26] 1:90 [20]	1:7.200-1:7.600 ^f	— ^g	— ^g
Akutte, moderate- alvorlige	Transfusionsrelateret cirkulatorisk overbelastning	1:25 [19] 1:24-1:109 ^e [26]	2-3:100 [22] 1:100-1:335 ^e [26]	1:37.000	1:1.000.000	2007-2011 i alt 19 alvorlige bivirkninger til transfusion af d-RBC, svarende til en samlet hyppighed på 1:100.000
	Transfusionsassocieret akut lungeskade	3,3-8% for alle blodkomponenter [21, 27]	8:100.000 [25]	1:2.169.000	1:500.000	
	Akut hæmolytisk transfusionsreaktion	—	—	1:217.000	1:333.000	
	Anafylaktisk shock	—	1:246 [20]	1:432.000	1: 500.000	
	Transfusionsoverført smitte: bakterier	—	—	Mulige 1:53.000 Ingen bekræftet	Ingen	
Sene, moderate- alvorlige	Forsinket hæmolytisk transfusionsreaktion	—	—	1:90.000	1:125.000	2007-2011 i alt 19 alvorlige bivirkninger til transfusion af d-RBC, svarende til en samlet hyppighed på 1:100.000
	Transfusionsoverført smitte: virus, efter indførelse af nukleinsyre-amplifikationstest	—	HBV 1-3:1 mio. HCV 1:1 mio. Hiv 1:1 mio. [17]	Ingen rapporteret	0:100.000: virus og andre mikroorganismer	

d-RBC = røde donorblodceller; HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus.

a) Bivirkninger, som er specielt knyttet til massiv transfusion, er ikke medtaget i denne tabel, se artikelteksten. b) Aktiv registrering. c) Internationale *surveys* baseret på systematisk test af donationer, resultater citeret er fra Europa. d) Passiv registrering. e) > 90% af transfunderede patienter modtog kun d-RBC, i gennemsnit 1,5-3,7 portioner.

f) Serious Hazards of Transfusion definerer feber som en temperatur på 38 °C eller højere + en stigning på mindst 1 °C fra førtransfusionsværdien. g) Milde transfusionsreaktioner registreres som hovedregel i blodbankernes blodovervågningsystemer, men vidererapporteres normalt ikke til Dansk Registrering af Transfusionsrisici og Sundhedsstyrelsen.

blodbårne virus. Donorblod testes for hiv, hepatitis C- og hepatitis B-virus, og som følge heraf er den aktuelle smitterisiko < 1 pr. 1 mio. portioner d-RBC efter indførelse af nukleinsyre-amplifikationstekniktest [17]. Risiko for smitte med andre virus reduceres alene via donoreksklusionskriterier. Risikoen for smitte er størst for hepatitis B-virus, men kun 5% af de smittede bliver kroniske bærere. Risikoen er betydelig større hos nyfødte og immunsupprimerede patienter, der ligeledes kan få fatale forløb efter smitte med ellers benigne infektioner, såsom cytomegalovirus (CMV), infektiøs bronkitisvirus, humant T-lymfotrop virus 1 + 2, parvovirus B19 og *Babesia*-species. Ved d-RBC-transfusion til sådanne patienter kan man f.eks. screene d-RBC for CMV eller anvende leukocytfilteret d-RBC. Meget sjældent ses donoroverført malaria, syfilis, *West Nile fever* og variant Creutzfeldt-Jakobs sygdom [18].

Transfusionsassocieret graft versus host disease

Transfusionsassocieret *graft versus host disease*

(GVHD), som ses hos immunsupprimerede patienter, er ekstremt sjælden, men kan have dødelig udgang. Det menes, at GVHD skyldes en lymfocytreaktion i d-RBC mod antigener hos modtageren, og tilstanden forebygges ved at bestråle d-RBC inden transfusion [18].

Jernforgiftning

Jernphobning i vævene ses typisk efter multiple transfusioner og hos patienter med kronisk transfusionsbehov. Tilstanden kan i sidste ende være dødelig og er vanskelig at forebygge [14].

DISKUSSION

Bivirkninger af transfusion med d-RBC spænder fra ufarlige til akutte livstruende tilstande. Bivirkningerne kan være svære at skelne fra hinanden i den initiale fase, hvilket kan besværliggøre og forsinke korrekt behandling. Der er i nyere tid kommet tiltagende fokus på de akutte livstruende bivirkninger som f.eks. TRALS og TACO. Disse kan ifølge litteraturen i vid

FAKTABOKS

Bivirkninger af transfusion med røde donorblodceller kan være livstruende.

Takket være screening er risikoen for transfusionsoverført smitte efterhånden meget lille.

Immunrelaterede bivirkninger, såsom transfusionsrelateret akut lungegskade, er dog hyppige og alvorlige.

Kendskab til disse bivirkninger er derfor vigtigt for klinikerne.

Bivirkninger af transfusion er kraftigt underrapporterede.

udstrækning forebygges ved restriktiv transfusionspraksis. I kraft af sikkerhedsprocedurer og forbedrede screeningsteknikker er risikoen for donoroverførte infektioner minimeret, men ikke elimineret.

Ifølge prospektive kliniske studier (såkaldt aktiv registrering) er bivirkninger af transfusion med d-RBC langt hyppigere end de indrapporterede tal i blodovervågningssystemerne viser (såkaldt passiv registrering) [8, 17, 19-27] (Tabel 1).

Blodovervågningssystemernes formål er at højne sikkerheden og minimere bivirkningerne i forbindelse med transfusioner. Det tyder på, at der er en kraftig underrapportering til disse systemer [29]. Årsagen kan være manglende fokus for alle implicerede i hele indberetningskæden, dårligt kendskab til bivirkningerne eller manglende forståelse for vigtigheden af indberetning.

På grundlag af de beskrevne bivirkninger af d-RBC-transfusion og den generelle mangel på evidens for den gavnlige effekt af transfusion [30], står det klart, at unødige transfusioner bør undgås. Kendskab til bivirkningerne er vigtigt for at kunne skelne simple fra alvorligere bivirkninger og transfusionsrelaterede bivirkninger fra andre tilstande. Grundet risici ved både transfusion og akut blødning/anæmi bør man i det enkelte tilfælde grundigt overveje fordele over for ulemper ved d-RBC-transfusion. Det anbefales at følge SST's vejledning [4], så man på et evidensbaseret grundlag kan give transfusion med så få bivirkninger som muligt.

SUMMARY

Hans-Christian Pommergaard, Astrid Nørgaard, Jakob Burcharth, Rune Larsen & Jacob Rosenberg:

Adverse effects to transfusion with red donor blood cells are frequent

Ugeskr Læger 2014;176:V06130397

Adverse effects to transfusion with red donor blood cells are potentially life-threatening. Due to screening, transmission of infectious diseases has decreased; however, the risk is still

present. Various immune reactions are common including simple allergic reactions as well as devastating conditions such as transfusion-related acute lung injury and circulatory overload in patients with heart disease. Knowledge of the clinical signs of transfusion-related complications is important for clinicians in order to provide the best possible treatment.

KORRESPONDANCE: Hans-Christian Pommergaard, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: hcpommergaard@gmail.com

ANTAGET: 4. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Meier J, Muller MM, Lauscher P et al. Perioperative red blood cell transfusion: harmful or beneficial to the patient? *Transfus Med Hemother* 2012;39:98-103.
2. Carson JL, Poses RM, Spence RK et al. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-9.
3. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:860-6.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion 2007. www.sst.dk/publ/publ2007/EFT/blodtransfusion/vejledning_blodtransfusion.pdf. (28. mar 2013).
5. Popovsky M, Robillard P, Schipperus M et al. Proposed standard definitions for surveillance of noninfectious adverse transfusion reactions: International Society of Blood Transfusion. www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/WP_on_Haemovigilance/ISBT_definitions_final_2011_4_.pdf (11. feb 2013).
6. de Vries RR, Faber JC, Strengers PF et al. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang* 2011;100:60-7.
7. Lægemedelstyrelsen. Indberetning af alvorlig bivirkning hos modtager af blod/blodkomponenter (e-blanket). <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/bivirkninger/meld-en-bivirkning-eller-utilsigethaendelse/blod-og-blodprodukter.aspx> (2. jun 2013).
8. Risom K, Taaning E, Sørensen B et al. DART- Haemovigilancerapport for 2011. Dansk Selskab for Klinisk Immunologi, 2011. www.haemovigilance.dk/pdf/DART_2011.pdf (18. jun 2013).
9. Arewa OP. Evaluation of transfusion pyrexia: a review of differential diagnosis and management. *ISRN Hematol* 2012;2012:524040.
10. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;382:984-94.
11. Hébert 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.
12. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007;14:682-7.
13. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013;160:434-44.
14. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;108:759-69.
15. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010;137:209-20.
16. Kalra A, Palaniswamy C, Patel R et al. Acute hypotensive transfusion reaction with concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case report and review of the literature. *Am J Ther* 2012;19:e90-e94.
17. Roth WK, Busch MP, Schuller A et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102:82-90.
18. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev* 2010;24:77-124.
19. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:2-10.
20. Federowicz I, Barrett BB, Andersen JW et al. Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion* 1996;36:21-8.
21. Gajic O, Rana R, Winters JL et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:886-91.
22. Li G, Rachmale S, Kojicic M et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011;51:338-43.
23. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C, Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology* 1996;12:87-9.
24. Sundhedsstyrelsen. Redegørelse for blodproduktområdet, 2011. <http://lae->

- gemiddelstyrelsen.dk/~media/4552188E1A7D465EBF97E94567B21E9F.ashx (25. feb 2013).
25. Toy P, Gajic O, Bacchetti P et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119:1757-67.
 26. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
 27. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011;117:4218-25.
 28. Bolton-Maggs PHB, Cohen H on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2011 Annual SHOT Report. Manchester: SHOT, 2012.
 29. Wiersum-Osselton JC, Faber JC, Politis C et al. Quality validation of data in national haemovigilance systems in Europe: report of a survey on current state of practice. *Vox Sang* 2013;104:214-7.
 30. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.