
Transfusionsmedicin

Københavns Universitet, forår 2010

Af Asma Bashir, stud med.

Medicinsk Kompendium Kapitel 46: Transfusionsmedicin

Kompendium til transfusionsmedicin og graviditetens immunologi

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 10: Immunologi, transplantation og blodtransfusion

Blodtransfusion

Transfusion med donorblod er en relativt sikker behandling der anvendt korrekt har en gunstig virkning på letalitet og morbiditet ved en række sygdomme og som giver mulighed for intensiv behandling af forskellige kræftformer.

Der findes ca. 250 forskellige blodtyper. AB0- og RhD-typen er de kliniske vigtigste, og de udgør tilsammen og for praktiske formål "blodtypen".

I Danmark undersøges donorblod for HBsAg, anti-HIV-1/2 og anti-HCV. Fra 2009 undersøges donorblod for nukleinsyre amplifikationstest (NAT) for HIV og hepatitis B og C. blodderivater som faktor VII og IX, albumin, immunglobulin industrielt fremstillet af blodplasma kan effektivt inaktiveres med varmebehandling og kemiske processer.



Der tappes 450 ml blod i et lukket sterilt plastikposesystem, hvor hovedposen indeholder 62 ml citrat- & glukoseholdig, pH neutral, isotonisk antikoagulationsvæske (CPD = citrat Phosphat Dextrose). Binding af calciumioner i citratopløsning hæmmer størkningsprocessen.

Blodet bliver ved første centrifugering separeret til plasma, buffy coat og pakkede erythrocytter. De pakkede erythrocytter presses via en slange i tappeposens bund over i en pose med erythrocytopbevaringsvæsken SAG-MAN også kaldet SAG-M

(Saltvand, Adenin, Glukose, Mannitol).

Plasmaet presses via en slange i tappeposens top over i en tom pose. Plasmaportionen fryses umiddelbart og opbevares som frisk frosset plasma (FFP).

Buffy coat indeholder hovedparten af det tappede blods leukocytter og trombocytter, pooler med trombocyttopbevaringsvæske (PAS = Platelet Additive Solution) efterfulgt af let centrifugering hvorefter trombocytterne befinder sig i supernatanten. Denne overføres til en trombocyttopbevaringspose med indbygget leukocytfilter. Herved opnås et leukocytdepleteret trombocyt koncentrat.

Med **afereeseapparat** ledes fuldblod under tapningen direkte fra donor gennem en centrifuge, og enkelte blodkomponenter (erythrocytter, trombocytter, granulocytter stamceller eller plasma) kan høstes, mens den øvrige del af blodet returneres.

Efterbehandling af blodkomponenter:

✚ Filtrering

Leukocytedepletering af celleholdige blodkomponenter nedsætter risikoen for immunisering (specielt rettet mod HLA), smitte med cellebundne mikroorganismer og prioner f.eks. CMV, EBV, HTLV og variant Creutzfeldt Jacob Disease), non-hæmolytiske febrile transfusions komplikationer og immunmodulation.

✚ Bestråling

Ved radioaktiv bestråling af blodkomponenter med 25 Gy kan man ødelægge lymfocytternes delingsevne og derved effektivt forhindre transfusionsassocieret Graft-versus-Host (GvH) sygdom.

✚ Inaktivering

Ved tilsætning af forskellige kemikalier til blodkomponenter til transfusionsbehandling kan opnås en reduktion (inaktivering) af smittekim. Smittekimreduktion kan foretages ved hjælp af tilsætning af psoralen og efterfølgende ultraviolet lysbehandling.

✚ Vaskede

Vaskede blodprodukter anvendes til patienter med anti-IgA og til patienter med gentagne alvorlige komplikationer ved indgift af plasma.

• HLA-udvalgte trombocyt koncentrat

Nogle patienter udvikler HLA-antistoffer som følge af graviditet eller transfusion. Disse antistoffer kan binde til og destruere trombocytter med de korresponderende HLA-antigener, hvilket kan bevirke at patienten bliver refraktær overfor behandling med tilfældige trombocyt koncentrat. Med afereeseapparat kan der tappes trombocytter fra en donor som er udvalgt således, så recipientens antistoffer ikke reagerer med donorens antigener på transfunderede trombocytter.

Blodkomponenter:

✚ Erytrocytsuspension

Efter centrifugering af fuldblod afpresses erytrocytterne og opslemmes i 100 ml SAG-M (saltvand, adenin, glukose, mannitol) opløsning, som tilføjer næringsstoffer og stabiliserer erytrocytmembranen. Det kan opbevares 35 dage ved 4+/- 2 grader.

Målet er her at undgå vævshypoxi, ikke at normalisere hæmoglobinkoncentrationen (Hb). Transfusionsbehovet må vurderes ud fra patientens alder, køn, anæmiens årsag, varighed og hastighed, hvormed den opstår, hjertekar-lungelidelser m.m., samt andre laboratorieværdier som f.eks. arteriel iltmætning. En portion erytrocytter giver en Hb-stigning på ca. 0,5 mmol/l hos voksne og er i mange tilfælde tilstrækkelig.

Hos raske voksne patienter vil sjældent kræve transfusionsbehandling ved Hb-værdier højere end 4,5 mmol/liter. Dog kan pludseligt opstået blodtab på > 20% indicere transfusion. Hos ældre patienter og patienter med kardiovaskulære sygdomme kan transfusion være indiceret ved Hb-værdier > 6,0 mmol/l.

✚ Plasma

Plasma indfryses inden 24 timer efter tapning til -30 grader på < 60 min. Det kan opbevares i op til 3 år ved < -25 grader. Den kan ellers anvendes til direkte transfusion.

Målet for transfusionsbehandling med frisk frosset plasma er at begrænse blødning forårsaget af medfødt eller erhvervet mangel på koagulationsfaktorer, som ikke kan erstattes med specifikke faktorpræparater.

Ved behandling af koagulationsfaktormangel er det nødvendigt at give 10-15 ml/kg. Behandlingseffekten kan kontrolleres ved efterfølgende APTT. Desuden anvendes FFP som substitutionsvæske ved plasmaudskiftning ved trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom. Hovedparten af det producerende FFP bliver sendt til en plasmafraktionator til industriel forarbejdning med henblik på fremstilling af plasmaderivater, der omfatter bl.a. albumin, antitrombin, FVIII og FIX, IgG immuglobulin til iv. brug.

✚ Trombocytkoncentrat

3 til 5 buffy-coats pooler, tilsættes PAS (Platelet Additive Solution) og centrifugeres. Den afpressede supernatant udgør et trombocytkoncentrat. Det kan opbevares 5-7 dage under konstant bevægelse ved 22± 2 grader.

Målet for transfusionsbehandling med trombocytter er at undgå eller begrænse blødning forårsaget af trombocytopeni, ikke at normalisere trombocytkoncentrationen eller have denne til en bestemt værdi.

Trombocyttransfusion er kun i exceptionelle situationer indiceret ved forstyrrelser i trombocytomsætningen (f.eks. idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), posttransfusionel trombocytopenisk purpura (PTP)), aplastisk anæmi, myelodysplasi og kongenitte trombocytopenier (f.eks. Glanzmanns sygdom, Bernard-Souliers syndrom).

En række medikamina har en negativ indflydelse på trombocytfunktionen f.eks. acetylsalicylsyre og andre NSAID præparater, hæmmer trombocytproduktionen (cytostatika, thiazider, østrogener) eller kan medføre immunologisk betinget trombocytdestruktion.

De gives også profylaktisk ved knoglemarvinsufficiens i forbindelse med intensiv kemoterapi.

AB0 og RhD blodtyper:

AB0-systemet er et autosomt, monogent system med principielt 3 allele gener hvoraf et er stumt: A, B og 0. A og B generne er indbyrdes kodominante, men dominante over for 0. arvegangen er regelret Mendalsk.

AB0-antigenerne findes på alle celler i organismen. Biokemisk er AB0-antigenerne kulhydratmolekyler, der udvikles fra en fælles grundsubstans vha. specifikke glykosyltransferase. Forskellen mellem A og B-antigener er en enkelt sukkergruppe: N-acetyl-galaktosamin for A-antigenet og D-galaktose for B-antigenet. Blodtype 0 har ingen transferaseaktivitet.

AB0 antigenerne er så meget svagere udtrykt på erythrocytter fra nyfødte at det kan være teknisk svært at lave en sikker blodtype hos et nyfødt barn. Først ved 6 til 12 måneders alderen kan man påregne en sikker blodtypebestemmelse.

Hvis man har AB0-antistoffer, kan de aktivere komplementsystemet og er derfor i stand til at forårsage akut, intravaskulær hæmolyse af uforligelige erythrocytter.

Rhesus systemet består af 2 tæt koblede gener RHD og RHCE, der nedarves som en samlet haplotype. Den RhD positive haplotype består af to tæt koblede gener RHD og RHCE. Den RhD negative haplotype består af et enkelt gen RHCE.

Rhesus-D blodtypen er vigtig, fordi antigenet er meget immunogent. Tranfusion af RhD positivt blod til en person der er RhD negativ, vil i ca. 80 % af tilfældene give anledning til dannelse af et anti-D. Anti-D kan forårsage hæmolytisk transfusionskomplikation og er den hyppigste årsag til alvorlig erythroblastose.

Rh antigenerne findes kun på erythrocytter og er fuldt udviklede tidligt i fosterlivet. Rhesus-D er desuden komformationsafhængige, hvilket betyder, at Rh alloantigenerne forsvinder ved lysering af erythrocytten.

Tilstedeværelse af antistoffer mod donors blodlegemer nedsætter overlevelsen. Man skelner mellem regulære blodtypeantistoffer, som også kaldes forventede blodtypeantistoffer og irregulære blodtypeantistoffer, også kaldet uventede blodtypeantistoffer.

De regulære antistoffer findes hos alle immunologisk raske mennesker og er rettet imod de AB0 antigen patienten ikke selv har. De irregulære antistoffer er rettet mod andre blodtyper end AB0.

Forekomst af irregulære antistoffer kræver normalt at personen tidligere er blevet immuniseret ved blodtransfusion, graviditet eller ved deling af kanyler og sprøjter. Irregulære antistoffer kan give anledning til erythroblastose og hæmolytisk transfusionskomplikation. De vigtigste findes inden for Rh systemet f.eks. anti-c, anti-D/C/E og anti-e; Duffy-systemet f.eks. anti-Fy^a; Kidd-systemet f.eks. anti-Jk^a og Kell-systemet f.eks. anti-K og anti-k.

Ved forekomst af irregulære antistoffer skal der før hver transfusion gennemføres en direkte in vitro serologisk forligelighedsprøve, hvor de pågældende donorblodlegemer testes for reaktion med antistoffer i patientens serum.

Prøven skal med sin negative reaktion sikre:

- a. At der ikke er begået laboratorium-, kontor- eller blodprøveudtagningsfejl ved blodtypebestemmelsen af donor og recipient hvorved en alvorlig og utilsigtet AB0-uforligelighedsreaktion kunne opstå
- b. At der ikke er fremkommet nye irregulære blodtypeantistoffer hos patienten, siden blodtypebestemmelsen og antistofscreeningen fandt sted eller siden sidste transfusion.

Ved fravær af irregulære antistoffer udfører man BAS-test. BAS-testen giver den samme høje sikkerhed mod patient-forbytning som forligelighedsprøven:

- a. At der er AB0-forlig mellem donor og recipientblod
- b. At irregulære antistoffer hos patienten afsløres forinden transfusion.

Fordelen ved BAS-test metoden frem for forlig er at der umiddelbart kan udleveres mange blodportioner på en BAS-test, medens forligelighedsundersøgelsen kræver laboratorieundersøgelse af hver enkelt blodportion over for patientens serum/plasma før den udleveres.

Transfusionskomplikationer:

Af komplikationer ser man hyppigst feber og allergiske reaktioner, hvilke er harmløse.

Da enhver blodtransfusion er forbundet med risiko for komplikationer, er det vigtigt især i begyndelsen af transfusionen at observere patienten omhyggeligt. Det drejer sig specielt om observation og vurdering af

- + Temperatur
- + Puls
- + Blodtryk
- + Respiration
- + Diurese
- + Blødningstendens

Sværhedsgraden af akutte transfusionskomplikationer kan variere betydeligt.

Transfusionskomplikationerne kan inddeles i non-immunologiske og immunologiske og hver kategori kan igen opdeles efter deres tidsmæssige relation til transfusionen.

+ **Febril nonhæmolytisk transfusionskomplikation, FNHTK**

En temperaturstigning på > 1 °C, efterfulgt af kulderystelser og evt. hovedpine og kvalme. Symptomerne kan forårsages af patientens leukocytantistoffer (HLA-antistoffer), der reagerer med donorleukocytter med efterfølgende frigivelse af vasoaktive stoffer og pyrogener. Andre tilfælde skyldes cytokiner frigivet i blodportionen under lagringen. Der er en sammenhæng mellem blodportionens alder og risikoen for udvikling af FNHTK.

Behandling er antihistamin og antipyretika.

+ **Akut hæmolytisk transfusionskomplikation**

Her får patienten kort efter de første dråbers indgift oppressionsfornemmelse, kulderystelser, feber, kvalme, hovedpine, dyspnø, lændesmerter, senere evt. anafylaktisk shock udløst af anafylatoxiner (C3a, C5a), akut nyresvigt pga. mikrotromber i glomeruli og hæmoglobin udfældninger i tubuli og/eller DIC udløst af aktivering af koagulationssystemet via aktiverede komplementfaktorer samt frigørelse af tromboplastiner fra lysesede erythrocytter. De svære tilfælde har høj mortalitet. Dette sker ved akut intravaskulær komplementmedieret hæmolyse.

Der er desuden akut ekstravaskulær makrofagmedieret hæmolyse, der skyldes irregulære antistoffer (rhesusantistoffer, Kell antistoffer m.v.) hos recipienten rettet mod donor-erythrocytter. Symptomerne er kulderystelser med moderat til svær febril reaktion og der ses hæmoglobin fald, hæmoglobinuri og efterfølgende ikterus. Der udløses ikke anafylaktisk shock, DIC eller anuri.

Den 3. form er forsinket hæmolytisk transfusionsreaktion, der altid vil være af den ekstravaskulære makrofagmedierede type, og skyldes at recipienten er præimmuniseret ved en tidligere graviditet eller ved tidligere blodtransfusion. Symptomerne er ofte beskedne (let feber, fald i hæmoglobin, evt. hæmoglobinuri og efterfølgende ikterus).

+ **Tardiv hæmolytisk transfusionskomplikation**

Uventet hæmoglobin fald hyppigst 5-8 dage efter transfusionen evt. ledsaget af ikterus. Komplikationen ses ofte hos patienter, der tidligere er immuniserede, enten ved transfusion eller ved graviditet. Koncentrationen af det udløsende antistof er under detektionsgrænsen på det tidspunkt prøven til

forlidelighedsundersøgelsen er udtaget. Transfusionen resulterer i et kraftigt sekundært respons med efterfølgende hæmolyse, som ofte er ekstravaskulær.

✚ **Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALS)**

Tilstanden kan ikke skelnes fra adult respiratory distress syndrome af anden årsag. Symptomerne består af alvorlig åndenød forårsaget af bilateralt lungeødem, takykardi, feber, hypotension og cyanose. Der ses arteriel hypoxæmi og et karakteristisk, bilateralt, vatlignende infiltrat på røntgen af lungerne. Diagnosen støttes af tilstedeværelse af HLA antistoffer i donors plasma, men ikke udelukkes, hvis de er fraværende.

Den skyldes HLA- eller granulocytantistof, som hidføre fra bloddonoren og tilføres passivt med de plasmaholdige blodkomponenter. Antistofferne reagerer med patienten leukocytter, som agglutinerer og fanges i lungekapillærene. Antistoggerne er alle af komplementaktiverende type og den patofysiologiske mekanisme er formentlig komplementaktivering med frigørelse af C5a som yderligere akkumulerer recipientens neutrofile granulocytter i lungerne. De henfaldende granulocytter frigiver enzymer og vasoaktive substanser som forårsager lungeødem.

Behandlingen består i at øge ilttension evt. respiratorbehandling.

De fleste donorer, hvis blod giver anledning til TRALS, er kvinder, der har været gravide flere gange. Man kan forebygge TRALS ved udelukkende anvendelse af plasma fra mandlige donorer eller fra donorer screenet og fundet negative for leukocytantistoffer.

✚ **Posttransfusionel purpura (PTP)**

Ses oftest hos kvinder, der har været gravide flere gange. Der udvikles hæmorrhagisk diatese med universelle petekkier, blødningstendens med blødninger i hud, mavetarmkanal, urinveje og næsen. Tilstanden forårsages af antistof i plasmaet rettet mod trombocytantigen hyppigst HPA-1a, som 1-2 % af den danske befolkning mangler. Her vil patientens egen trombocytter elimineres, som er HPA-1a negative medinddrages i processen, hvorved den udtalte trombocytopeni opstår.

Behandlingen består af sengeleje for at forhindre intrakraniell blødning. Steroider, iv immunglobulin og plasmaudskiftning kan forsøges. Sygdommen er selvlimiterende og trombocyt-koncentrationen normal efter 2-4 uger.

✚ **Transfusionsassocieret Graft-Versus-Hostsygdom (TAGVH)**

Tilstanden forårsages af donors T-lymfocytter, der prolifererer og reagerer mod recipientens væv. Ses hos patienter med medfødt immundefekt, erhvervet immundefekt og ved transfusion til immunkompetente med identisk vævstype. Styrken af det destruktive potentiale som transfunderede allogene T-celler besidder er illustreret af, at selv de få T-celler som findes i leukocytfilterede komponenter kan udløse letal GvH. Tilstanden er en letalitet på næsten 100 %.

Profylakse består af γ -bstrålede blodkomponenter.

✚ **Anafylaktisk shock**

Dyspnø, stridor, bronkospasmer, hypotension, takykardi og bevidstløshed efter indgift af få ml af blodkomponent. Præeksisterende antistoffer IgE klasse mod plasmaproteiner er en af flere mekanismer, der kan betinge det anafylaktiske shock. I 20% af tilfældene skyldes komplikationen reaktion mellem I

gA i donor-plasma og anti-IgA i recipientens plasma. Anti-IgA antistoffer forekommer hos personer, som selektivt mangler IgA.

Behandling består i adrenalin og corticosteroid.

✚ Ikke-immunologisk betingede transfusionskomplikationer

En række virus, bakterier og protozoer kan overføres med blodtransfusion. Globalt udgør malaria, HIV samt hepatitis B og C de største problemer.

- Virus – HIV-1/2, HTLV-I/II, og hepatitis B og C, CMV
- Bakterier – bakteriel vækst der medfører hæmolyse pga. endotoksiner; epidermis stafylokokker inficerer blodtapning i forbindelse med indstikning; kontaminering af udstyr,
- Protozoer – donorer der har været i områder med malaria, udelukkes en vis periode fra tapning
- Metaboliske – kaliumintoksikation forårsaget af kalium lækket fra erythrocytter under opbevaringen
- Citratintoksikation i forbindelse med massiv mængder transfusioner. Profylaktisk kan der gives calciumklorid i.v. i forbindelse med massiv plasmatransfusion.
- Hæmolyse på grund af forkert opbevaring, mekanisk påvirkning, temperatur, kontakt med medikamenter,
- Overfyldning – giver dyspnø og lungeødem
- Hjerterytmier pga. koldt blodsinfusion.
- transfusionshæmosiderose