

Allergisk reaksjon på blodtransfusjon

Torunn Apelseth

Overlege

Seksjon for allergi- og proteinanalyser

Laboratorium for klinisk biokjemi, og

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Haukeland universitetssjukehus

Epost: torunn.oveland.apelseth@helse-bergen.no

23.05.2016

Definisjoner

Transfusjonsreaksjon

= En komplikasjon som opptrer i forbindelse med eller i etterkant av en blodtransfusjon.

- **Komplikasjoner** er utilsiktede reaksjoner på eller effekter av transfunderte blodkomponenter.
- **Blodtransfusjon** er transfusjon som behandlingsprosedyre

Blodforskriften, Kapittel §1-4. Definisjoner

Alvorlig transfusjonsreaksjon

= “enhver **utilsiktet respons** hos blodmottaker som oppstår i forbindelse med transfusjon av blod og blodkomponenter, der responsen er **fatal, livstruende, invalidiserende, medfører arbeidsudyktighet, eller forårsaker eller forlenger sykehusopphold eller sykdomstilstand**”

Blodforskriften, Kapittel §1-4. Definisjoner

Alle alvorlige transfusjonsreaksjoner skal meldes Helsedirektoratet.

Transfusjonsreaksjoner

- oversikt over mulige diagnoser

Akutte

- Immunologiske
 - Hemolytiske
 - Febrile non-hemolytiske
 - Urtikarielle/milde allergiske
 - **Anafylaktiske**
 - TRALI
- Ikke immunologiske
 - TACO
 - Sepsis
 - Hypotensjon
 - Ikke-immun hemolyse
 - Luft emboli
 - Hypokalsemi
 - Hypotermi
 - Hyperkalemi

Forsinkede

- Immunologiske
 - Alloimmunisering, RBC antigen
 - Alloimmunisering, HLA antigen
 - Hemolytiske
 - Graft-vs-host sykdom (TA-GvHD)
 - Posttransfusjons purpura (PTP)
- Ikke immunologiske
 - Jern overbelastning

Referanse: Technical Manual. 16 utgave utgitt i 2008.

Forekomst av transfusjonsreaksjoner i Norge

Tabell 3 Mistenkt årsak til meldte transfusjonskomplikasjoner

	Frekvens	Prosent	Antall per 100 000 transfusjoner
FNHTR, alvorlige	58	27,0	21,8
Allergiske reaksjoner, milde	44	20,5	16,6
Ingen klinisk reaksjon*)	17	7,9	6,4
TACO	16	7,4	6,0
Anafylaksi	11	5,2	4,1
TAD	10	4,7	3,8
TRALI	5	2,3	1,9
HTR ABO	2	0,9	0,8
Hypotensiv transf.reaksjon	2	0,9	0,8
HTR, andre alloantistoff enn ABO	1	0,5	0,4
Transf.overført infeksjon	0	0	0
Uklassifiserbar transf.komplikasjon	25	11,6	9,4
Kan ikke konkludere	24	11,2	9,0
Total	215	100,0	81,0

*) Gjelder feil blod transfundert uten klinisk reaksjon.

Referanse: Steinsvåg
CT, Espinosa A,
Flesland Ø.
Hemovigilansrapport
for 2012:
Transfusjonskomplikas
joner. Oslo:
Nasjonalt
kunnskapssenter for
Helsetjenesten, 2014.
<http://www.hemovigilans.no/Dokumenter>

... og forekomst i utlandet.

Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment



Meghan Delaney, Silvana Wendel, Rachel S Bercovitz, Joan Cid, Claudia Cohn, Nancy M Dunbar, Torunn O Apelseh, Mark Popovsky, Simon J Stanworth, Alan Timmouth, Leo Van De Watering, Jonathan H Waters, Mark Yazzer, Alyssa Ziman, for the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative

Blood transfusion is one of the most common procedures in patients in hospital so it is imperative that clinicians are knowledgeable about appropriate blood product administration, as well as the signs, symptoms, and management of transfusion reactions. In this Review, we, an international panel, provide a synopsis of the pathophysiology, treatment, and management of each diagnostic category of transfusion reaction using evidence-based recommendations whenever available.

Published Online
April 12, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01313-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01313-6)
Bloodworks NW, Seattle, WA

	Prevalence (per 100 000 units transfused)
Allergic transfusion reaction	112.2
Anaphylactic transfusion reaction	8
Acute haemolytic transfusion reaction	2.5-7.9
Delayed haemolytic transfusion reaction	40
Delayed serological transfusion reaction	48.9-75.7
Febrile non-haemolytic transfusion reaction	1000-3000
Hyperhaemolytic transfusion reaction	Unknown
Hypotensive transfusion reaction	1.8-9.0
Massive transfusion associated reactions (citrate, potassium, cold toxicity)	Unknown
Post-transfusion purpura	Unknown
Septic transfusion reaction	0.03-3.3 (product dependent)
Transfusion-associated circulatory overload	10.9
Transfusion-associated graft versus host disease	Extremely rare (near 0%) with irradiation or pathogen reduction methods

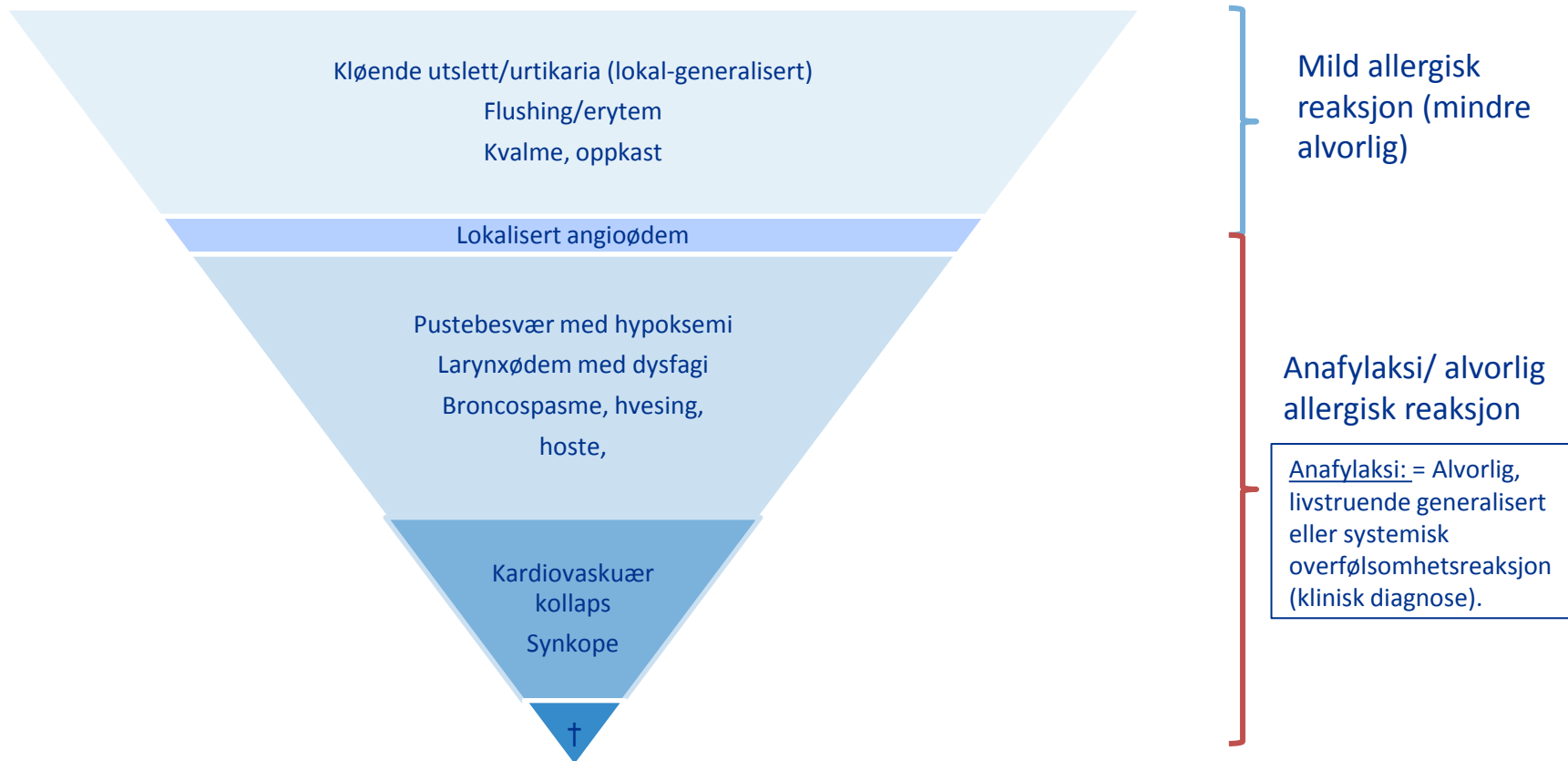
Referanse: Delaney M et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016 Apr 12. [Epub ahead of print]

V har flere typer transfusjonsreaksjoner som har en immunologisk mekanisme ...

Hvordan skiller vi disse fra en allergisk transfusjonsreaksjon?

En allergisk transfusjonsreaksjon kjennetegnes ved bestemte symptomer:

Allergisk transfusjonsreaksjon skal alltid mistenkes dersom følgende symptomer oppstår innen 4 timer etter start av transfusjon:



Kriterium 1: Livstruende overfølsomhetsreaksjon

Definisjoner:

Anafylaksi: = Alvorlig, livstruende generalisert eller systemisk overfølsomhetsreaksjon

Overfølsomhetsreaksjon
= objektivt reproduserbare symptomer på definerte stimuli i doser som tåles av normale individer

1. Objektivt reproduserbare symptomer:

- Eksempel målbare symptomer: utslett, BT, O₂-metning
- Eksempel reproduserbare symptomer : symptomer kommer tilbake ved restartet infusjon

2. Livstruende, generalisert, systemisk

- BT fall, respirasjonsstans, synkope, +

3. Definert stimuli

- Blodkomponent = fremmed

4. Tåles normalt

- Forekomst av anafylaksi i Norge er 4/100 000 blodtransfusjoner

Kriterium 2: Immunologisk mekanisme

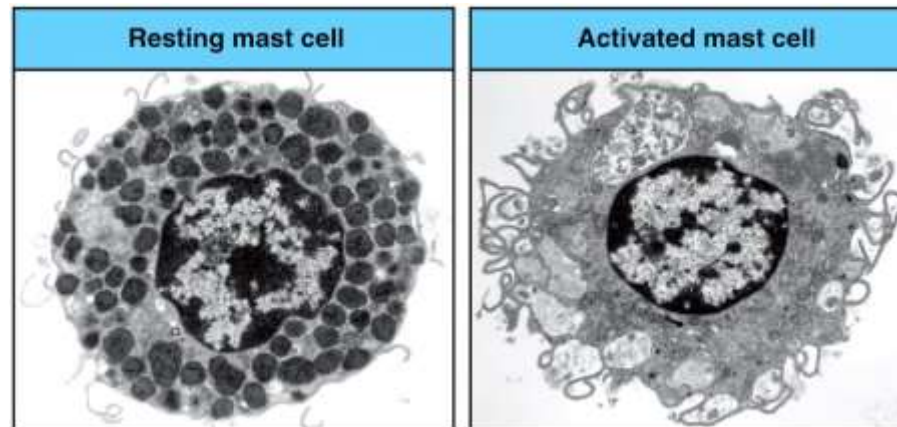
Definisjoner:

Anafylaksi: = Alvorlig, livstruende generalisert eller systemisk overfølsomhetsreaksjon

Allergisk anafylaksi: reaksjonen er mediert av en immunologisk mekanisme

Aktuelle immunologiske mekanisme tilsvarer mekanisme for straksallergi (type 1):

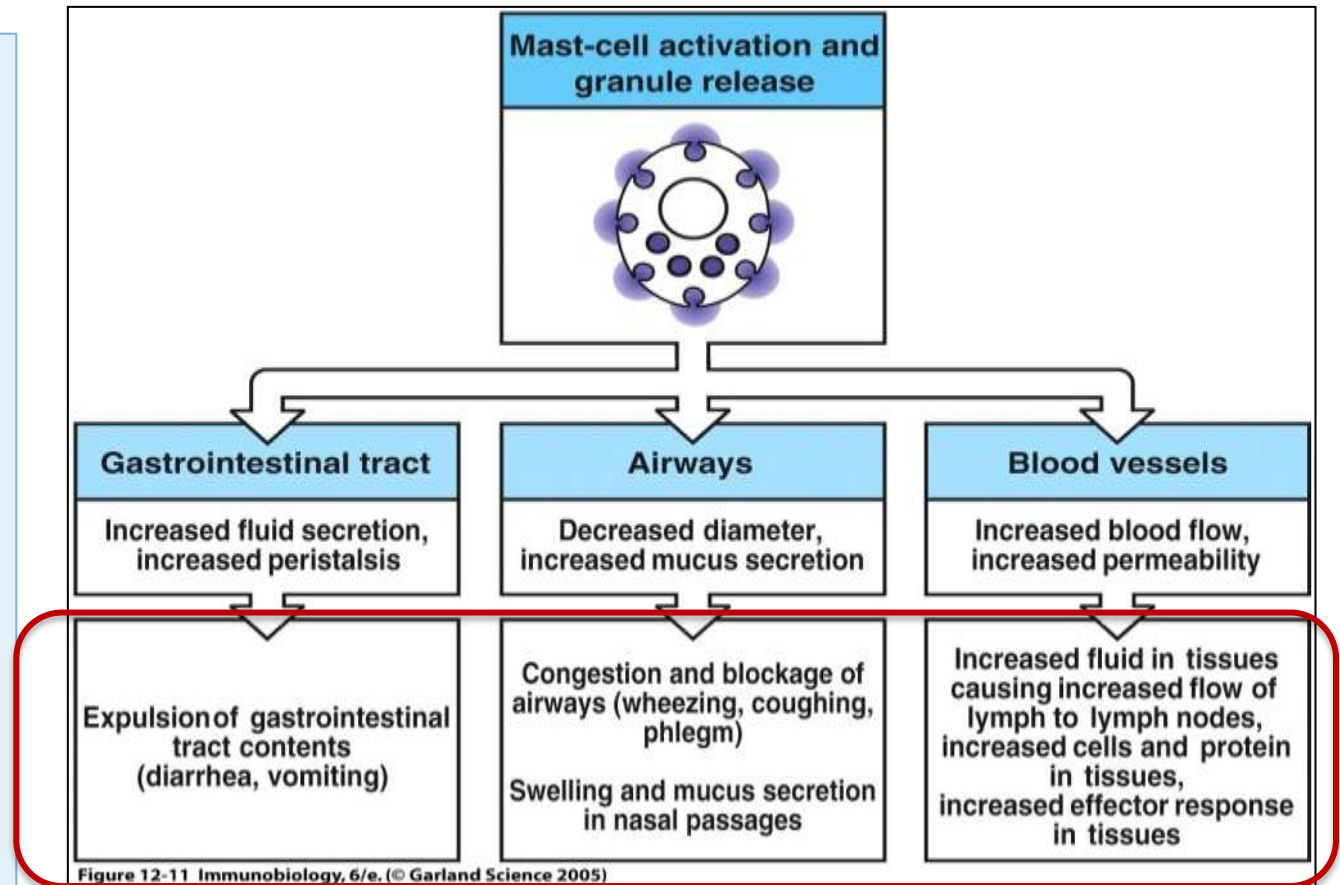
- Aktivering av mastceller (i vev) og basofile celler (i blodbanen)
- ?



Hva skjer når en mastcelle eller basofil celle aktiveres?

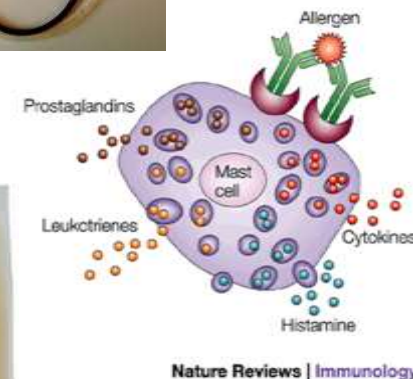
1. Ulike mediatorer frigis og gir allergiske symptomer.
2. Viktigste mediator = histamin

Mediator
media'tor en lat. (biol., kjem.)
stoff som fører en prosess el.
reaksjon videre fra ett trinn til
det neste
www.ordnett.no



Hva kan aktivere mastceller og basofile celler ved blodtransfusjon?

1. Allergen-antistoff reaksjon
 - a) Overføring av allergen
 - b) Overføring av IgE antistoff (passiv sensibilisering)
2. Allergen-uavhengig stimuleringsvei



Referanser:

Hirayama F. *Recent advances in laboratory assays for nonhemolytic transfusion reactions*. *Transfusion*. 2010, 50, 252-263,

Hirayama F. *Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment*. *British Journal of Haematology*, 2013, 160, 434-444

Johansson SGO et al. *Passive IgE-sensitization by blood transfusion*. *Allergy*. 2005, vol 60: 1192-1199

torunn.oveland.apelseth@helse-bergen.no

Årsaker til allergisk transfusjonsreaksjon (1a):

1. Allergen-antistoff reaksjon

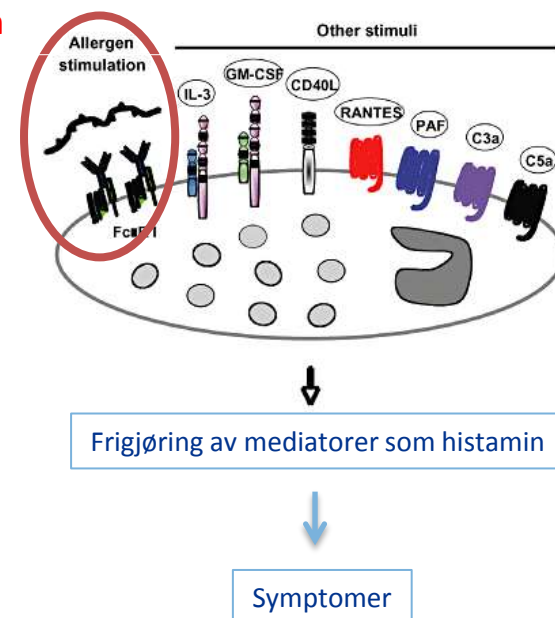
a) Overføring av allergen

- Matallergener
- Plasmaproteiner (IgA, haptoglobin, C4)
- Andre allergener (plast, methylene blue, med mer...)

b) Overføring av IgE antistoff

2. Allergen-uavhengig stimuleringsvei

1. Allergen-antistoff reaksjon



Årsaker til allergisk transfusjonsreaksjon (1b):

1. Allergen-antistoff reaksjon

a) Overføring av allergen

- Matallergener
- Plasmaproteiner (IgA, haptoglobin, C4)
- Andre allergener (plast, methylene blue, med mer...)

b) Overføring av IgE antistoff

2. Allergen-uavhengig stimuleringsvei

1. Allergen-antistoff reaksjon

RAMIREZ 1919.

Første beskrevne tilfelle av allergisk transfusjonsreaksjon:
Passivt overført hesteallergi etter fullblodstransfusjon.



Overføring av IgE antistoff = passiv sensibilisering

«Personer som har hatt livstruende allergisk reaksjon skal ikke være blodgivere. Andre allergikere kan gi når de ikke har plager»

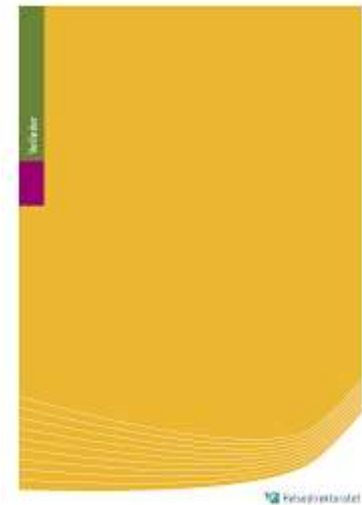
Sitat fra «Veileder for transfusjonstjenesten i Norge» utgave 7.2

23,6 % av 500 bergenske blodgivere fikk påvist IgE antistoff mot minst ett vanlig allergen (luftveis- eller matvare panel) i 2005.

Ref. Johansson SG, et al. High prevalence of IgE antibodies among blood donors in Sweden and Norway. Allergy. 2005 Oct;60(10):1312-5.

Transfunderte IgE antistoff kan måles i prøve fra pasienten etter transfusjon, men halveringstiden for disse overførte antistoffene er kort ($T_{1/2} = 1,13$ dag).

Ref: Johansson SGO et al. Passive IgE-sensitization by blood transfusion. Allergy, 2005, vol 60; 1192-1199



Detection of specific immunoglobulin E antibodies toward common airborne allergens, peanut, wheat, and latex in solvent/detergent-treated pooled plasma

Torunn O. Apelseth,^{1,2} Venny L. Kvalheim,^{3,4} and Einar K. Kristoffersen^{2,4}

TABLE 2. Concentrations of IgE antibodies detected in S/D-treated plasma*

Name of analyte	Reference values in a normal adult population	Number	Median (quartiles)
Total IgE (kU/L)	<120	19	161 (133-183)
Specific IgE (kU/L)	<0.35		
House dust mite (d1) (<i>D. pteronyssinus</i>)		19	2.52 (1.01-5.09)
Timothy (g6) (<i>P. pratense</i>)		19	2.83 (2.48-3.24)
Common silver birch (t3) (<i>B. verrucosa</i>)		18	0.62 (0.28-0.92)
Mugwort (w6) (<i>A. vulgaris</i>)		18	0.69 (0.53-0.97)
Cat dander (e1)		19	1.13 (0.58-1.52)
Dog dander (e5)		19	0.83 (0.50-1.05)
Peanut (f13) (<i>A. hypogaea</i>)		18	0.52 (0.29-0.75)
Wheat (f4) (<i>T. aestivum</i>)		18	0.46 (0.33-0.69)
Soybean (f14) (<i>G. max</i>)		18	0.31 (0.16-0.41)
Latex (k82) (<i>H. brasiliensis</i>)		18	0.32 (0.21-0.53)

* Octaplas, pooled plasma (human), S/D-treated (Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.). SPSS Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corp.).

Årsaker til allergisk transfusjonsreaksjon (2)

1. Allergen-antistoff reaksjon

a) Overføring av allergen

- Matallergener
- Plasmaproteiner (IgA, haptoglobin, C4)
- Andre allergener (plast, methylene blue, med mer...)

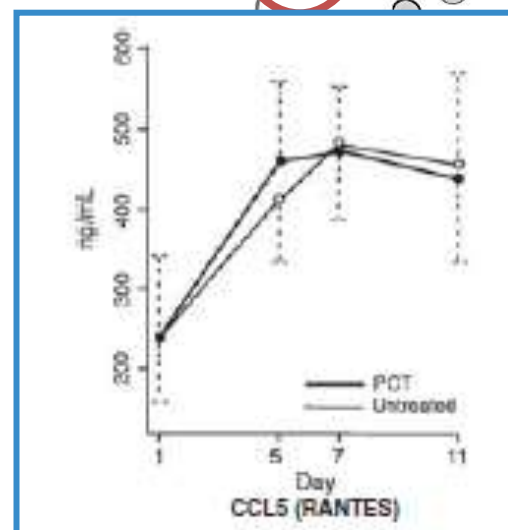
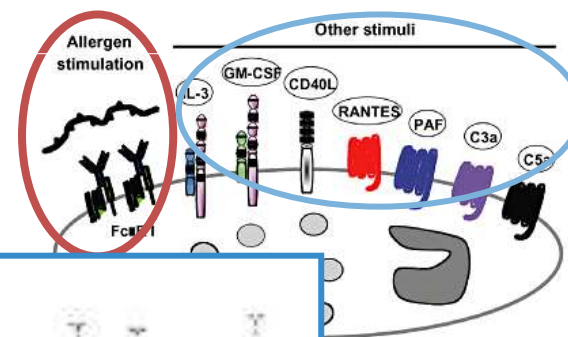
b) Overføring av IgE antistoff

2. Allergen-uavhengig stimuleringsvei

- BRMs (biological response modifiers)

2. Allergen-uavhengig reaksjon

1. Allergen-antistoff reaksjon



Ref. Apelseth et al. Cytokine accumulation in photochemically treated and gamma-irradiated platelet concentrates during storage. *Transfusion* Volume 46, Issue 5, May 2006, Pages: 800–810

Risikofaktorer for allergisk reaksjon på blodtransfusjon

➤ Individuell predisposisjon hos pasient

- Annen allergisk sykdom
- Tidligere allergisk transfusjonsreaksjon

➤ Høyere frekvens ved plasmaholdige blodkomponenter

Tabell 9 Milde allergiske reaksjoner etter type blodprodukt.

Blodprodukt	Antall	Antall per 100 000 transfusjoner av aktuelle blodprodukt
Erytrocyttkonsentrat	14	7,3
Trombocyttkonsentrat	27	110,2
Octaplas	3	6,0
Total	44	16,6

Tabell 13 Andre alvorlige transfusjonskomplikasjoner. Involvert blodprodukt, transfusjonsrelasjon og alvorlighetsgrad

Mistenkt årsak	Blodprodukt	Transfusjonsrelasjon	Alvorlighetsgrad
11 Anafylaksi	2 Erytrocyttkonsentrat	1 Mulig	Grad 2 Alvorlig
		1 Sannsynlig	
	4 Trombocyttkonsentrat fra fullblod	Sannsynlig	Grad 2 Alvorlig
	3 Trombocyttkonsentrat fra aferese, i kunstig medium	1 Mulig 2 Sannsynlig	Grad 2 Alvorlig
	1 Trombocyttkonsentrat fra aferese, medium ikke angitt	Sannsynlig	Grad 2 Alvorlig
	1 Octaplas®	Sannsynlig	Grad 2 Alvorlig

Referanse: Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Hemovigilansrapport for 2012: Transfusjonskomplikasjoner. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for Helsetjenesten, 2014. <http://www.hemovigilans.no/Dokumenter>

Tiltak og behandling ved allergisk transfusjonsreaksjon

1. Stans transfusjon, kontroller id pasient og blodkomponent , tilkall hjelp

NB! Varsle blodbank umiddelbart dersom feil blod er gitt !

2. Gi akutt behandling tilpasset klinikk jamfør prosedyre

a) Medikamentell behandling:

- Mistanke om anafylaksi: gi adrenalin først
- Ved mild allergisk reaksjon: gi antihistamin først
- Forbygge senfasereaksjon (ved anafylaksi): steroider

b) Støttebehandling

3. Når situasjonen har stabilisert seg:

- Varsle Blodbank (per telefon) og rapportere i Interinfo
- Bestille ØH blodprøvetaking «Transfusjonsreaksjon» i DIPS
- Rester av blodkomponent sendes i retur til Blodbanken
- Hendelsen dokumenteres jamfør Blodbankens rutiner og i pasientens medisinske journal

Internasjonale retningslinjer:

1. Delaney M et al. *Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet.* 2016 Apr 12. [Epub ahead of print]
2. Tinegate H et al. *Guideline on the investigation and mangement of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Transfusion Task Force. British Journal of Haematology.* 2012 159, 143-153

Laboratorieutredning av allergiske transfusjonsreaksjoner :

Hensikt med utredning: Avdekke mekanisme og eventuell risiko for ny reaksjon



The screenshot shows the 'Analyseoversikten' (Analysis Overview) page on the Helse Bergen website. The page is titled 'Transfusjonsreaksjon' and includes a search bar, navigation tabs (Fagområde, Afbetales, Bestil prøvetakingsutstyr, Helseberedning), and a list of test results. The selected test is 'Transfusjonsreaksjon' with material 'EDTA-blod'. The results are categorized into 'Labteknisk' and 'Klinisk'.

Labteknisk

Analysevolum:
3 mL EDTA-blod
2x35 ml rør med gel løserut
4 ml heparinblod

Blodkomponentpose med transfusjonssett

Transport:
Transfusjonssett, prosedyrepose og blodposer samt køl av transfusjonssett med utfyll nedenfor del sendes til laboratorien umiddelbart etter avbrutt transfusjon.

Utført av:
ØF-analyse

Anna

Fagområde:
Bodyphysiologi, Transfusjonsmedisin

Utført av:
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin - Blodbanken, Laboratoriet ved Kjerresvikalet i Hagevik, Laboratoriet for klinisk biologi, Laboratoriet ved Høyre sjukehus

Sist endret:
09.09.2014

Klinisk

Indikasjon:
Reaksjon under og etter transfusjon av blodprodukt

Tolking av funn:
Svar til de to laboratoriene sendes ut som separate svar
Tolking følger analysesvarene, der blir gjort en vurdering av mulighet for transfusjonsreaksjon og evt. gitt del til videre utredning.

Kommentar:
Dette er en analysepakke der det i tillegg til utredning retts mot hemolytisk transfusjonsreaksjon også blir gjort analyser med formål å avdekke allerysige transfusjonsreaksjoner.

Gode kliniske opplysninger i form av beskrivelse av symptom og reaksjon er disse til transfusjonen er nødvendige for riktig utredning og tolking av svar på allerysige reaksjoner. Den som viser medikament (antihistamin, steroider, paracetamol, ACE-hemmer) er gitt for prøvetaking er det viktig at dose og kollektet blir opplyst til laboratorien.

Blodbanken melder saken videre til hemoigjenst.

www.analyseoversikten.no

Rekvirering av transfusjonsreaksjonspakke i DIPS:

Telokk, Gry (Test)/gutt 264112-88721 (m) Foresatt: Ikke registrert - Prøverkvisisjon

Rekvisjon

Rekv.nr.: 48113099
Registrert:
Registrert av:
Blodsmitte: Vet ikke
Ekst.rekv.nr.:
Prøvetaker:

Innleggende Poliklinisk

Rekvirer. ephet: Hjerter intervensjon HINT
Rekvirer. lege: ØVTO 7127340, Apelseth, Torunn Ovele
Kopi til:
Prøvetaking: Prøvetaking poliklinisk
Hastegrad: Morgenrunde
Prøve ønskes tatt: 20.05.16 16:00
 Dato/kl Dato Uke Måned

Ingen tilknyttet kontakt
 Ingen tilknyttet planlagt kontakt
 Ingen tilknyttet henvisning

Kliniske opplysninger:

Merknad fra rekvirent:

5 Supplerende opplysninger:
Tidspunkt prøve tatt: 20.05.16 16:00

Søk analyse:

Analysegrupper:

- Hematologi/koagulasjon
- Klinisk kjemi
- Legemidler/rusmidler
- Transfusjonsmedisin
- Mikrobiologi
- Hormonanalyser
- Immunologi
- Allergi
- Annet prøvemateriale
- Pasientnære analyser
- Medisinske analysepakker
- Hjerteredisinske analysepakker
- Lungemedisinske analysepakker
- Endokrinologiske analysepakker
- Hematologiske analysepakker
- Gastro analysepakker
- Nefrologiske analysepakker
- Kirurgiske analysepakker
- Thoraxkirurgi analysepakker
- Psykiatriske analysepakker
- Nevrologi
- Kreftavdeling

Analyser:

- Transfusjonsmedisinsk...
 - Pretransfusjonsundersøkelse
 - Blodtyping
 - Transfusjonsreaksjon, utred...
 - Transfusjonsreaksjon, barn
 - HLA klasse I antistoff
 - HIT-test
- Trombelastografi TEG
 - Trombelastografi - TEG
 - TEG heparinert pasient
- Autoantistoff
 - Direkte Antiglobulintest, DAT
 - Kuldeantistoffundersøkelse
- Svangerskapsanalyser
 - 1. prøve i svangerskap
 - Erytrocyttantistoff uke 32
 - Erytrocyttantistoff uke 36
 - Kontroll, kjent erytrocyttantis...
 - Kvantitering av fetomaternel...
 - Trombocytantistoff
- Nyfødtundersøkelse

Bestilte analyser: 0

- Transfusjonsreaksjon, utredning
- S-Tryptase
- S-IgA
- C4
- C3
- C1 Inhibitor
- Transfusjonsreaksjon - utredning

Melding

Send restprodukt i retur til AIT

OK

Prøvetaker Etiketter... Lagre Lukk Hjelp

Analysepakke for utredning av allergisk transfusjonsreaksjon ved Haukeland universitetssjukehus

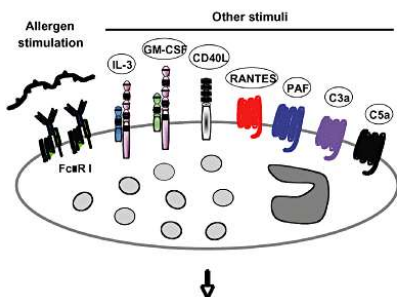
Hva består analysepakken av?

- IgE-relaterte analyser:
 - **Total-IgE** i pasientprøve og blodkomponent (eventuelt blodgiver)
 - Dersom kjent allergi eller utslag på total-IgE analyser på spesifikt IgE mot allergenpanel eller kjent allergen i pasientprøve og blodkomponent/blodgiver
- Kvantitering av **plasmaproteiner**:
 - IgA, haptoglobin, C4, C3, C1INH
- Mediator:
 - **Tryptase** (prøve tatt i forbindelse med reaksjon, men helst også > 24 timer etter reaksjon)



Oppsummering

TRANSFUSJONSREAKSJON = En komplikasjon som opptrer i forbindelse med eller i etterkant av en blodtransfusjon



Anafylaktisk transfusjonsreaksjon: Flere årsaker mulig:

- Overført allergen,
- Overført antistoff,
- BRMs (oppnopning av stoffer i blod under lagring)

Mistenkte allergiske transfusjonsreaksjoner skal utredes.
HUSK ANALYSEPAKKE I DIPS!

Takk 😊

Kontaktinfo:

Tlf. allergi-laboratorium HUS: 55973140 (dagtid)

Tlf. seksjonslege Torunn Apelseth: 55973092

Epost: torunn.oveland.apelseth@helse-bergen.no