

# TRANSFUSJONSREAKSJONER

## DEFINISJONER ETTER ANBEFALINGER FRA ISBT-WP ON HAEMOVIGILANCE (sist oppdatert med ny TACO-definisjon 2018)

### 1. INNLEDNING

Disse definisjonene er utarbeidet til bruk ved overvåkning av transfusjonskomplikasjoner i hemovigilanssystemer og er ikke tenkt som strenge diagnostiske kriterier. Hensikten med dokumentet er å sørge for definisjoner som er enkle, men samtidig presise nok til at de fleste transfusjonsreaksjoner kan klassifiseres. Bruk av standardiserte definisjoner gir grunnlag for en bedre sammenligning av data, bl.a. mellom ulike hemovigilanssystemer.

Dette dokumentet inneholder ikke kategorier og definisjoner på feil og nesten-hendelser ved transfusjon, heller ikke på overføring av infeksjoner.

### 2. HEMOLYTISKE TRANSFUSJONSREAKSJONER

En hemolytisk transfusjonsreaksjon er en reaksjon der symptomer og kliniske eller laboratoriemessige tegn på økt erytrocyttdestruksjon er forårsaket av en blodtransfusjon. Hemolysen kan være intravaskulær eller ekstravaskulær og akutt/hyperakutt eller forsinket.

#### **2.1. Akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon (AHTR)**

En AHTR oppstår innen 24 timer etter en transfusjon. Kliniske og/eller laboratoriemessige tegn på hemolyse er til stede:

Typiske tegn på AHTR er:

- Feber
- Frysninger/skjelvinger
- Rødflemmet ansikt (flushing)
- Brystsmerter
- Magesmerter
- Rygg-/flankesmerter (smerter over nyrelosjene)
- Kvalme/oppkast
- Diaré
- Blodtrykksfall (hypotensjon)
- Blekhet
- Gulsott (ikterus)
- Nedsatt eller manglende urinproduksjon (oliguri, anuri)

- Diffuse blødninger
- Mørk urin (pga. fritt hemoglobin i urinen)

Typiske laboratoriefunn er:

- Hemoglobinemi
- Hemoglobinuri
- Nedsatt s-haptoglobin
- Hyperbilirubinemi, økt ukonjugert bilirubin
- Økt s-LD
- Nedsatt hemoglobin, manglende forventet hemoglobinøkning

Ikke alle kliniske eller laboratoriemessige tegn behøver å være til stede i alle tilfeller av AHTR.

Det er som regel unormale funn ved blodtypeserologiske undersøkelser, men fravær av immunologisk funn utelukker ikke AHTR. AHTR kan også være forårsaket av erytrocytt-autoantistoff hos mottakeren eller av ikke-immunologiske faktorer, for eksempel mekaniske faktorer (dårlig fungerende infusjonspumpe, blodvarmer, bruk av hypotone løsninger osv.)

## **2.2. Forsinket hemolytisk transfusjonsreaksjon (DHTR)**

En DHTR oppstår vanligvis mellom 24 timer og 28 dager etter en transfusjon. Kliniske og/eller laboratoriemessige tegn til hemolyse er til stede. Disse likner på funnene ved AHTR, men de er som oftest mindre alvorlige. DHTR kan av og til opptre som manglende økning eller uforklarlig fall i hemoglobin etter en transfusjon. Blodtypeserologisk utredning viser vanligvis unormale resultater

## **2.3. Forsinket serologisk reaksjon (DSTR)**

En DSTR foreligger når det etter en transfusjon påvises klinisk signifikante blodtypeantistoff som ikke tidligere var påvist hos pasienten, men der kliniske eller laboratoriemessige tegn på hemolyse mangler. DSTR betyr det samme som ”alloimmunisering uten tegn til hemolyse”.

Vi ønsker **ikke** melding om DSTR i det norske hemovigilanssystemet.

## 3. NON-HEMOLYTISKE TRANSFUSJONSREAKSJONER

### 3.1 *Febril non hemolytiske transfusjonsreaksjon (FNHTR)*

Det foreligger en FNHTR når ett eller flere av følgende symptomer er til stede:

- Feber ( $\geq 38$  °C, målt i munnen eller tilsvarende, eller temperaturstigning på  $\geq 1$  °C i forhold til temperaturen før blodtransfusjonen).
- Frysninger/skjelvinger.

Dette kan i noen tilfeller være ledsaget av hodepine og kvalme.

FNHTR oppstår under eller innen 4 timer etter en transfusjon og det skal ikke foreligge annen forklaring på symptomene, som for eksempel hemolytisk transfusjonsreaksjon, bakteriell kontaminering eller til grunnliggende sykdom hos pasienten.

FNHTR kan foreligge uten at pasienten har feber (pasienten kan ha frysninger eller skjelvinger som eneste symptom).

#### **Alvorlige FNHTR**

- Feber ( $\geq 39$  °C, målt i munnen eller tilsvarende, eller temperaturstigning på  $\geq 2$  °C i forhold til temperaturen før blodtransfusjonen) og frysninger/skjelvinger.

**Kun alvorlige FNHTR** skal rapporteres til det norske hemovigilanssystemet og videre til internasjonale sammenligninger.

### 3.2 *Allergiske reaksjoner*

En allergisk reaksjon kan mistenkes når ett eller flere av følgende symptomer er til stede:

- Morbilliformt (meslinglignende) utslett med kløe
- Urticaria (elveblest)
- Lokalisert angioødem
- Ødem i lepper, tunge og drøvel
- Kløe, erytem (rødhet) og ødem rundt munnen
- Konjunktivalt ødem (ødem i bindehinnen i øyet)

Allergiske reaksjoner oppstår under eller innen 4 timer etter en transfusjon. Denne type reaksjon er vanligvis mild og ikke livstruende og pasienten responderer raskt på symptomatisk behandling, med for eksempel antihistaminer eller steroider. Denne type reaksjon klassifiseres i det norske hemovigilanssystemet som ”**Annen allergisk reaksjon (mindre alvorlig)**” og skal graderes som ”**Grad 1 (a eller b) Mindre alvorlig**”.

En allergisk reaksjon kan også ramme åndedretts- eller hjerte-/karsystemet og kan fremstå som en anafylaktisk reaksjon. Når pasienten, i tillegg til de ovenfor nevnte symptomer på allergisk reaksjon, har pustebesvær eller alvorlig blodtrykksfall (hypotensjon) som krever

vasopressor-behandling (eller assosierte symptomer som hypotoni eller synkope), foreligger det en anafylaktisk reaksjon. Pasienten kan ha respiratoriske symptomer fra strupen (larynksødem, dysfagi (svelgebesvær), dysfoni (svak, hes stemme), heshet, stridor) eller fra lungene (dyspné, hoste, bronkospasme, hypoksemi). Slike reaksjoner oppstår vanligvis under eller umiddelbart etter en transfusjon. Denne type reaksjon klassifiseres i det norske hemovigilanssystemet som ”**Anafylaktisk/ alvorlig allergisk reaksjon**” og skal som regel graderes som ”**Grad 2 Alvorlig**”, ”**Grad 3 Livstruende**” eller ”**Grad 4 Dødsfall**”, avhengig av utfall.

Klassiske allergiske reaksjoner skyldes interaksjon mellom et allergen i blodproduktet og antistoff hos pasienten. En økning i mastcelle tryptase kan støtte diagnosen allergisk reaksjon. IgA-mangel og/eller anti-IgA hos mottakeren kan være assosiert med alvorlige allergiske reaksjoner, men dette er sjelden i forhold til andre årsaker.

### **3.3 Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-reaksjon (graft-versus-host disease) (TA-GVHD)**

TA-GVHD er et klinisk syndrom med feber, utslett, leversvikt, diaré, pancytopeni og karakteristiske histologiske funn ved hudbiopsi, som oppstår 1-6 uker etter en transfusjon uten andre årsaker som kan forklare symptomene.

Funn av kimerisme ved HLA-typing av mottakeren støtter diagnosen TA-GVHD.

### **3.4 Posttransfusjonspurpura (PTP)**

PTP karakteriseres av trombocytopeni som oppstår innen 5-12 dager etter transfusjon av cellulære blodkomponenter, når man kan påvise antistoff rettet mot HPA-antigen hos pasienten.

### **3.5 Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)**

Diagnosen TRALI stilles ved nyoppstått akutt lungeskade (ALI) hos pasienter som ikke hadde tegn til akutt lungeskade (ALI) før transfusjonen og hvor alle de følgende fem kriterier er til stede:

- Akutt debut.
- Hypoksemi:
  - $\text{PaO}_2^1 / \text{FiO}_2^2 < 300$  mmHg eller
  - $\text{O}_2$ -metning  $< 90$  % uten tilførsel av oksygen eller
  - Andre kliniske tegn på hypoksemi
- Bilaterale lungeinfiltrater ved røntgen thorax.

---

<sup>1</sup> Oksygenets partialtrykk i alveolen

<sup>2</sup> Fraksjon inspirert oksygen

- Ingen tegn til venstre atrie hypertensjon (= sirkulatorisk overbelastning)
- Ingen tidsmessig relasjon til andre risikofaktorer for ALI under blodtransfusjonen eller innen 6 timer innen avsluttet transfusjon.

Alternative risikofaktorer for ALI er:

- Direkte lungeskade
  - Aspirasjon
  - Pneumoni
  - Toksisk inhalasjon
  - Lungekontusjon
  - Nesten-drukning
- Indirekte lungeskade
  - Alvorlig sepsis
  - Sjokk
  - Multitraumer
  - Brannskade
  - Akutt pankreatitt
  - Kardiopulmonær bypass
  - Medikament overdose

Det har vært foreslått av Toronto TRALI Consensus Panel å legge til en kategori for "Mulig TRALI" som defineres på samme måte som TRALI, bortsett fra at her finnes det tidsmessig sammenheng med alternative risikofaktorer for ALI. Årsakssammenheng bør i disse tilfellene meldes som "Mulig".

TRALI er et altså klinisk syndrom, og verken tilstedeværelse av HLA- eller HNA-antistoff hos giver(e) eller funn av tilsvarende antigen hos mottaker, er nødvendig for å stille diagnosen.

### **3.6 Transfusjonsassosiert dyspné (TAD)**

TAD defineres som pustebesvær (respiratory distress) innen 24 timer etter en transfusjon, der kriteriene for TRALI, TACO eller allergisk reaksjon ikke er til stede, og der respirasjonssymptomene ikke kan skyldes pasientens underliggende sykdom eller andre kjente årsaker.

### **3.7 Transfusjonsassosiert overbelastning av kretsløpet (TACO)**

En transfusjonsreaksjon kan meldes som TACO dersom pasienten har akutt eller forverret respirasjonssvikt og / eller tegn på lungeødem (A og/eller B nedenfor) under eller inntil 12 timer etter transfusjon og tilstedeværelse av 3 eller flere av kriteriene nedenfor (A, B, C, D, E):

- A. Akutt eller forverret respirasjonssvikt (se merknad 1)

- B. Tegn på akutt eller økende lungeødem basert på
  - klinisk undersøkelse (se merknad 2), *og/ eller*
  - røntgen thorax og/eller andre non-invasive undersøkelser av hjertefunksjonen, f.eks. EKG (se merknad 3)
- C. Tegn til kardiovaskulære symptomer/ funn som ikke kan forklares ut fra pasientens underliggende medisinske tilstand, inkludert utvikling av takykardi, hypertensjon, økt pulstrykk, halsvenestuvning, forstørret hjerteskygge og/eller perifere ødemer (se merknad 4)
- D. Tegn til væskeoverbelastning inkludert minst ett av følgende: Positiv væskebalanse. Effekt av vandrivende behandling, f.eks. av diuretika eller dialyse, og samtidig klinisk forbedring. Endring i pasientens vekt i forbindelse med transfusjonen (se merknad 5)
- E. Støtte av en relevant biomarkør, f.eks. økning av B-type natriuretisk peptid (f.eks. BNP eller NT-pro BNP) over aldersgruppespesifikt referanseområde og større enn 1,5 ganger pretransfusjonsverdien. Et normalt NP-nivå etter transfusjon passer ikke med TACO; gjentatt testing av NP-nivåer under og etter transfusjonen kan være nyttig for å identifisere TACO.

### Merknader

1. **Respirasjonssvikt** kan manifestere seg i form av takypné, dyspné, cyanose og nedsatt oksygenmetning i fravær av andre spesifikke årsaker. Bronkospasme eller hvesende respirasjon kan forekomme.
2. **Kliniske funn** kan være krepitasjoner ved lungeauskultasjon, ortopné, hoste, en "tredje hjertelyd" og i alvorlige tilfeller rosa, skummende ekspektorat.
3. **Radiologisk bildediagnostikk**  
Radiologiske funn ved lungeødem grunnet overbelastning av kretsløpet kan være tilkommet eller økende pleuravæske, økt bredde på øvre mediastinalskygge, stuvede lungekar, peribronkial cuffing, Kerley (B) linjer, nodulære (oftest perihilære) lungefortetninger betinget i alveolært ødem og/eller kardiomegali.
4. **Monitorering av blodtrykk**  
Ofte er arteriestrykket forhøyet, ofte med økt pulstrykk. Hypotensjon kan imidlertid også forekomme, f.eks. hos pasienter med akutt hjertesvikt. Blodtrykket bør overvåkes, spesielt hvis pasienten blir transfundert med flere blodenheter.
5. **Endring i pasientens vekt**  
Vanligvis vil pasientens vekt øke. Imidlertid kan en se vektnedgang etter behandling med diuretika.

Disse kriteriene etablerer en definisjon basert på en fullstendig beskrivelse av en hendelse, inkludert informasjon som blir tilgjengelig først etter hendelsen. Definisjonen er først og fremst laget for rapporteringsformål, og kriteriene kan ikke nødvendigvis brukes for å stille en klinisk diagnose som skal danne grunnlag for akutt intervensjon hos den enkelte pasient. Hvis en reaksjon kan være TACO i henhold til klinisk vurdering, men færre enn tre kriterier er oppfylt basert på tilgjengelig informasjon, kan de listede kriteriene være nyttige ved innsamling av ytterligere data, f.eks. fra notater eller diskusjon med klinisk personell.

Tabellen i vedlegget oppsummerer kjennetegn ved TACO, TRALI og TAD for å lette differensialdiagnostikk.

### **3.8 Hypotensiv transfusjonsreaksjon**

Denne reaksjonen karakteriseres av hypotensjon (blodtrykksfall) definert som fall i systolisk og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 30$  mmHg, innen 1 time etter avsluttet transfusjon **og** et systolisk blodtrykk  $\leq 80$  mmHg.

De fleste reaksjoner oppstår veldig raskt etter transfusjonsstart (innen få minutter). Avbrytelse av transfusjonen og behandling av hypotensjonen gir rask bedring. Hypotensive transfusjonsreaksjoner synes å forekomme hyppigere hos pasienter som bruker ACE-hemmere.

Blodtrykksfall er vanligvis eneste manifestasjon, men ansiktsrødme (flushing) og symptomer fra mage/tarm kan også forekomme.

Alle andre transfusjonsreaksjoner der hypotensjon kan være et symptom, først og fremst allergiske reaksjoner, må være utelukket. Underliggende sykdom hos pasienten som kan gi hypotensjon, må også utelukkes.

### **3.9 Andre transfusjonsreaksjoner**

#### **a) Hemosiderose**

Transfusjonsassosiert hemosiderose defineres som s-ferritin på  $\geq 1000$   $\mu\text{g/L}$ , med eller uten organ dysfunksjon, hos en pasient som har fått gjentatte erytrocyttransfusjoner.

#### **b) Hyperkalemi**

Forhøyet s-kalium ( $> 5$  mmol /L eller  $\geq 1,5$  mmol/L økning) innen en time etter en transfusjon kan klassifiseres som transfusjonsassosiert hyperkalemi.

#### **c) Uklassifiserbar transfusjonskomplikasjon (UCT)**

Komplikasjon som oppstår i tidsmessig relasjon til en transfusjon, men som ikke oppfyller kriteriene for de ovenfor nevnte transfusjonsreaksjoner, og hvor reaksjonen ikke kan forklares ut fra andre risikofaktorer enn transfusjonen eller ut fra andre årsaker.

## 4. ALVORLIGHETSGRAD

(definisjonene er modifisert slik at de også er tilpasset WHO-definisjoner)

### Grad 1 Mindre alvorlig

#### 1a Ubetydelig

Forbigående skade/ negativ helseeffekt som ikke krevde omfattende behandling.

### Grad 1 Mindre alvorlig

#### 1b Moderat

Behov for medisinsk behandling (for eksempel symptomatisk behandling), men mangel på slik ville ikke ha ført til varige skader eller redusert funksjon.

### Grad 2 Alvorlig

Behov for innleggelse på sykehus eller forlenget sykehusopphold som følge av komplikasjonen;

og/eller

- komplikasjonen forårsaket vedvarende eller betydelig funksjonshemming;

eller

- behov for medisinsk eller kirurgisk behandling for å unngå varige skader eller redusert funksjon..

### Grad 3 Livstruende

Behov for omfattende medisinsk intervensjon etter komplikasjonen (vasopressor-behandling, intubering, overflytting til intensivavdeling) for å redde livet.

### Grad 4 Dødsfall

Døde etter en komplikasjon.

*Grad 4 skal kun benyttes dersom dødsfallet er relatert til transfusjonen (mulig, sannsynlig eller sikkert). Hvis pasienten døde av en annen årsak, skal alvorlighetsgraden angis som 1, 2 eller 3.*



## 5. ÅRSÅKSSAMMENHENG

### **Sikker**

- når det er avgjørende bevis som ut over rimelig tvil viser at reaksjonen (bivirkningen) skyldes blod eller blodkomponenter.

### **Sannsynlig**

- når bevisene klart taler til fordel for at reaksjonen (bivirkningen) skyldes blod eller blodkomponenter.

### **Mulig**

- når bevisene ikke kan avklare om reaksjonen (bivirkningen) skyldes blod eller blodkomponenter eller andre årsaker.

### **Usannsynlig**

- når bevisene klart taler til fordel for at reaksjonen (bivirkningen) skyldes annen årsak enn blod eller blodkomponenter.

### **Utelukket**

- når det er avgjørende bevis som utover rimelig tvil viser at reaksjonen (bivirkningen) skyldes andre årsaker.

## Vedlegg

**Tabell: Sammenligning av transfusjonsreaksjoner med respirasjonssvikt/ pustebesvær**

	TACO	TRALI	TAD*
<b>1. Respirasjonssvikt</b>	Ja	Ja	Ja
<b>2. Risikofaktorer</b>	Sykdom i hjerte-kar/nyre/lunge	Direkte lungeskade (aspirasjon, pneumoni, toksisk inhalasjon, lungekontusjon, nær-drukning) Indirekte lungeskade (alvorlig sepsis, sjokk, multitraume, brannskade, akutt pankreatitt, kardiopulmonal bypass, overdose) Antistoff mot HLA/HNA kan ev. påvises hos donor (uforlikelig med mottakers HLA/HNA)	Ukjent
<b>3. Lungeødem</b>	Ja	Ja	Ukjent
Krepitasjoner ved auskultasjon	Ja	Ja	Ukjent
Hvesende respirasjon	Kan forekomme	Kan forekomme	Ukjent
Diagnosen støttes klinisk hvis	Ortopné Økt halsvenetrykk Skummende ekspektorat i alvorlige tilfeller (ev. rosa)	Rikelig med skummende ekspektorat (vanligvis rosa)	Ukjent
Hvite lungefelt på røntgen thorax	Ja	Ja	Ukjent
Forstørret hjerteskygge og/ eller økt bredde på øvre mediastinalskygge	Sannsynlig	Nei	Ukjent
Diagnosen støttes hvis	Kerley B linjer, peribronkial cuffing; ev. pleuravæske	Vanligvis ingen pleuravæske	Ukjent
<b>4. Symptomdebut</b>	Under/ inntil 12 timer etter	Under/ inntil 6 timer etter	Under/ inntil 24 timer etter
<b>5. Positiv væskebalanse</b>	Ja	Nei	Nei
<b>6. Effekt av diuretika</b>	Ja (med klinisk bedring)	Nei	Nei
<b>7. Forhøyet nivå av natriuretisk peptid (NP)</b>	Ja (kan også være forhøyet før transfusjonen)	Nei/lett forhøyet	Ukjent
<b>8. Vektendring</b>	Sannsynlig	Usannsynlig	Usannsynlig
<b>9. Kardiovaskulære symptomer/ funn</b>	Ja	Mulig	Ukjent
Takykardi	Ja	Ja	Ukjent
Hypotensjon	Mulig	Sannsynlig	Ukjent
Hypertensjon	Sannsynlig	Nei	Ukjent
Økt pulstrykk	Sannsynlig	Nei	Ukjent
<b>10. Forbigående fall i leukocytall</b>	Ukjent	Mulig	Ukjent
<b>11. Temperaturstigning</b>	Mulig	Mulig	Ukjent

\*For å klassifisere en hendelse som TAD, må TRALI og TACO utelukkes.