

**Anders Kreuger**, docent, överläkare, Barnsjukhuset (*anders.kreuger@kbh.uu.se*)

**Olof Åkerblom**, docent, f d överläkare, Blodcentralen (*olof.akerblom@clm.uas.lul.se*); båda vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Transfusion av blodkomponenter till barn

### Aktuella rekommendationer

II 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 trombocyttransfusioner i samband med trombocytopeni avgör i första hand det kliniska tillståndet transfusionsbehovet. Uppkommande symtom på spontanblödningar

#### 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.

(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 trombocytkoncentrat 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  $1 \times 10^9$  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.

#### Förenlighetsprövning 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 dataregistrerad uppgift om patientens blodgrupp och att blodgruppsförenlighet föreligger mellan patient och givare.

Finns irreguljära erythrocytantikroppar av klinisk betydelse



Barn i rullstol med pågående blodtransfusion, tecknat av en patient.

se i patientens blod skall givarerythrocyter som saknar motsvarande antigen väljas vid transfusion. Dessutom utförs då som kontroll »serologisk förenlighetsprovning«, som innebär att patientserum testas mot erythrocyter från den eller de erythrocytenheter som avses transfunderas till patienten (testning mottagare–givare, MG-test).

Förenlighetsprovning utförs inte rutinemässigt på barn under tre månaders ålder på grund av att barnets eventuella anti-A och anti-B är dåligt utvecklade under de första levnadsmånaderna. Beträffande nyfödda måste man betänka möjligheten att modern kan ha irreguljära erythrocytantikroppar som via placenta kan ha överförts till barnet, och i sådant fall bör serologisk förenlighetsprovning (MG-test) utföras med blodprov från modern.

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 tid före användning. I dessa fall bör om möjligt blod beställas i god tid. Ordinerande läkare bör ta reda på vad den lokala blodcentralen 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 antikoagulantlösning (citrat-fosfat-dextros, CPD). En enhet blod inne-

håller ca 200 ml erythrocyter samt 310 ml plasma och CPD samt trombocyter och leukocyter motsvarande innehållet i knappt en halv liter blod. Efter centrifugering delas blodet upp i blodkomponenter. Erythrocyter och plasma framställs från alla blodtappningar, och i stor utsträckning tas även trombocyterna till vara.

Med aferesteknik framställs trombocyter och plasma. 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 trombocytransfusioner 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.

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 1 miljon leukocyter.

I flera europeiska länder används leukocytbefriade blodkomponenter vid alla transfusioner. Några svenska blodcentraler har satt som mål att enbart tillhandahålla leukocytbefriade blodkomponenter, medan vid de flesta blodcentraler framställningen av kostnadsskäl är begränsad till användning framför allt vid behandling av patienter inom »hematologisk« sjukvård, transplanterationer samt för transfusion före och un-



der nyföddhetsperioden. 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 Gy. Bestrålningen förhindrar att lymfocyter i blodkomponenten ger upphov till transplanterat kontra värdreaktion hos mottagaren.

Om en patient får blodkomponenter från föräldrar eller syskon bör dessa blodkomponenter bestrålas för att undvika den risk för transplanterat kontra värdreaktion 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 är mycket liten, men om givaren är förälder eller syskon till blodmottagaren är risken betydligt större.

**Åtgärder mot överföring av virus.** Vid varje blodtapning testas givarens blod för markörer för hepatit B och C samt HIV. 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 är sex veckor vid förvaring i 4°C. Erythrocytviabilitet (andel erythrocyter som återfinns i mottagarens cirkulation 24 timmar efter transfusion) är 95–75 procent 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 25–40 Gy får ett ökat utflöde av kalium under lagringen vid +4°C. Hållbarhetstiden begränsas därför till fyra veckor.

Erythrocyter i SAGMAN-lösning används vid akut blödning och vid svår anemi som inte kan behandlas på annat sätt. 4 ml/kg höjer i genomsnitt B-Hb hos patienten med 10 g/l om inte förluster sker samtidigt.

Barnenheter innehåller ca 50 ml leukocytbefriade erythrocyter i SAGMAN-lösning och används vid erythrocyttransfusion i nyföddhetsperioden. I regel används dessa enheter inom två till tre veckor efter blodtapningen.

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

I regel används erythrocyter av blodgrupp O. Rh-typ eller annan blodtyp väljs beroende på typ av irreguljär erythrocyt-

antikropp hos modern. Förenlighetsprovning utförs mot blodprov från modern.

**Erythrocyter för intrauterin transfusion.** Erythrocyter i SAGMAN-lösning, leukocytbefriade, bestrålade, högst några dagar gamla, koncentreras till hematokrit  $\geq 70$  procent. Efter bestrålning skall erythrocyterna ges inom 24 timmar. Genom att först späda erythrocyterna med isoton natriumkloridlösning kan de koncentreras upp mot hematokrit 85 procent (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. Förenlighetsprovning 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 procent förvaras vid  $-70^\circ\text{C}$ . Hållbarheten är flera decennier. Efter tining avlägsnas glycerol genom »tvättning«. Hållbarheten efter tining–tvättning är upp till 24 timmar vid 4°C. 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  $300 \times 10^9$ . Volymen är ca 350 ml, varav ca 100 ml är plasma, och resten utgörs av en saltlösning med natriumklorid, natriumacetat och natriumcitrat.

Trombocyter framställs också med aferesteknik, varvid en till två (ibland tre) transfusionsdoser kan utvinna från en givare. Trombocyterna är leukocytbefriade genom speciell aferesteknik eller filtrering. Antal trombocyter per transfusionsdos är ca  $300 \times 10^9$ . Trombocyterna är uppslammade i ca 300 ml plasma eller en blandning av plasma och saltlösning. 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 20–22°C, förvaringstiden är upp till fem dagar (sju dagar om bakteriell kontroll är negativ).

Trombocyttransfusion används 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 inte samtidig konsumtion av trombocyter föreligger. Om risk för överbelastning av barnets blodcirkulation föreligger kan trombocytenshetens innehåll av saltlösning och plasma minskas före leverans för transfusion.

**Plasma, färsk, leukocytbefriad.** Plasma framställt från blodtapning innehåller ca 270 ml, varav 60 ml utgörs av CPD-lösning. På grund av blodgivarnas olika hematokrit varierar volymen plasma mellan olika plasmaenheter.

Plasma framställt från plasmatapning 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 fördelar plasma i

**Annons**

**Annons**

portioner om ca 50 ml. Barnenheter plasma används vid plasmatransfusion i nyföddhetsperioden.

Plasma, färsk, leukocytbefriad, förvaras antingen djupfrys vid  $-30$  till  $-70^{\circ}\text{C}$  under två till fem år, eller vid  $4^{\circ}\text{C}$  upp till 14 dagar. Båda förvaringsmetoderna bevarar stabila koagulationsfaktorer och hämmare väl, medan labila koagulationsfaktorer (Faktor V och Faktor VIII) sjunker med 10–20 procent av frysning–tining och ned mot 50 procent under kylskåpslagring i 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, inte plasma. Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar bör få plasma som bestrålats med 25 Gy för att undvika risk för transplantat kontra värd-reaktion.

## 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 symptom 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 transfusionsreaktion 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 antigen på celler i transfunderade blodkomponenter. Om leukocytbefriade erythrocyter används är sådana reaktioner mycket ovanliga.

Reaktion mot komponenter i transfunderad plasma, t ex urtikariella reaktioner, förekommer i 0,1 till 0,2 procent. 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 an-

tikroppar mot HLA-antigen kan dessa reagera med mottagarens leukocyter och trombocyter och ge svår reaktion, »transfusion related acute lung injury«, TRALI.

Transplantat kontra värd-reaktion 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  $20$ – $22^{\circ}\text{C}$ . I internationell litteratur uppges att bakterier kan påvisas i en av ca 2 000 trombocytenheter, vilket kan ge upphov till mycket svår sepsis hos patienten. Med snabbt insatt behandling brukar patienterna återhämta sig fort, men fördröjs behandlingen mer än fyra 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, undviks genom strikta urvalsregler för blodgivning.

## Referenser

- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 7th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2001.
- Technical manual. 13th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 1999.
- 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.