



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Bestråling for å hindre en fatal transfusjonskomplikasjon

KRONIKK

SADAF NABI BHATTI

Sadaf Nabi Bhatti er lege i spesialisering ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus og Immunologisk og transfusjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ALICE GUSTAVSEN

Alice Gustavsen er ph.d. og lege i spesialisering ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGVILD SØRVOLL HAUSBERG

Ingvild Sørvoll Hausberg er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Immunologi og transfusjonsmedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter..

MARTE HVALRYG

Marte Hvalryg er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Immunologisk og transfusjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE DORTHEA BJERKENES RØ

Anne Dorthea Bjerkenes Rø er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege/seksjonsleder ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, St. Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim og Institutt for klinisk og molekylærmedisin, NTNU.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNN KRISTOFFERSEN

Gunn Kristoffersen er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og avdelingssjef/avdelingsoverlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Helse Stavanger.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AURORA ESPINOSA

Aurora Espinosa er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og seksjonsoverlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TINE TORSVIK STEINSVÅG

Tine Torsvik Steinsvåg er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og avdelingsoverlege ved

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Sørlandet sykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN GJERDE HAGEN

Kristin Gjerde Hagen er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og seksjonsoverlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

THOMAS LARSEN TITZE

Thomas Larsen Titze er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og avdelingsoverlege ved Klinikk for medisinsk diagnostikk, Vestre Viken.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CIGDEM AKALIN AKKÖK

E-post: uxciak@ous-hf.no

Cigdem Akalin Akkök er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, overlege og enhetsleder ved Nasjonal kompetansetjeneste for blodtypeserologi, Forskning og utvikling, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Cellulære blodkomponenter bør bestråles for å forebygge transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom hos sterkt immunsupprimerte pasienter.



Illustrasjon: Miss Boo / Bente Jørgensen

Riktig blodkomponent til riktig pasient på riktig og godt begrunnet indikasjon er grunnsteinen for forsvarlig transfusjonspraksis (1). Sterkt immunsupprimerte pasienter bør få bestrålte blodkomponenter for å hindre transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom. Det er legen som rekvirerer blodet, som har ansvar for å formidle nødvendig informasjon til blodbanken og bestille bestrålte blodkomponenter. Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom ble første gang beskrevet i 1965 og er en sjelden og vanligvis fatal (> 90 %) transfusjonskomplikasjon (2, 3).

En gjennomgang av 348 publiserte tilfeller viste at halvparten av pasientene som utviklet tilstanden hadde påvisbar risiko, men at de ikke hadde fått bestrålt blod (3). Flere land har retningslinjer for hvilke pasientgrupper som bør få bestrålte blodkomponenter. Imidlertid varierer disse fra land til land. Her sammenligner vi de norske med dem fra Storbritannia, Canada og Australia/New Zealand. Vi ser at flere pasientgrupper ikke er nevnt i de norske retningslinjene og foreslår derfor en harmonisering med de mer detaljerte internasjonale retningslinjene. I samarbeid med klinikere bør de nye kjemo- og immunterapiene som fører til alvorlig immunsuppresjon, evalueres med tanke på risiko for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom. Norske retningslinjer må oppdateres fortløpende i henhold til evalueringene.

Patofysiologi

Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom skyldes passiv overføring av immunkompetente T-lymfocytter til mottaker ved transfusjon. Vanligvis fjernes blodgiverens T-lymfocytter effektivt av blodmottakerens immunsystem. Hos en kraftig immunosupprimert mottaker eller når blodgiver og mottaker deler vevstypeantigener (human leukocyte antigen, HLA) som blodgiveren er homozygot for, kan ikke mottakerens immunsystem gjenkjenne blodgiverens T-lymfocytter som fremmede. Konsekvensen blir at de passivt overførte T-lymfocytene kan gå til angrep på mottakerens celler, etablere seg og proliferere i mottakerens benmarg. Dette fører til uttalt pancytopeni, som kan ha fatalt utfall (3).

Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom er en sjelden og vanligvis fatal transfusjonskomplisasjon

Tilstanden opptrer 2–30 dager etter transfusjon med feber, erytematøst makulopapulært utslett, forhøyede leverenzymverdier, kvalme, oppkast og diaré. Siden symptomene er diffuse og kan oppstå flere dager etter transfusjonen, kan det være vanskelig å tenke på transfusjon som mulig utløsende årsak. Symptomene kan forveksles med manifestasjoner av infeksjoner eller medikamentreaksjoner, noe som ytterligere vanskeliggjør diagnostikken (4). Karakteristiske biopsifunn fra affisert organ (f.eks. hud, lever) og/eller molekylærgenetisk påvisning av lymfocytter fra blodgiver hos pasienten (kimerisme) etter transfusjonen, er diagnostisk. HLA-typing av blodgiver og pasient bør inkluderes i utredningen (3).

Alle blodkomponenter som inneholder levedyktige T-lymfocytter, kan forårsake transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom hos utsatte pasienter. Siden erythrocytt- og trombocyttkonsentrater ikke er industrielt fremstilt, inneholder de enkelte utilsiktede bestanddeler. Ved allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjoner bidrar T-lymfocytter til transplantat-mot-tumor/leukemi-effekt. Det er derfor ønskelig at stamcelleproduktene inneholder T-lymfocytter, mens dette ikke er tilfellet ved transfusjoner (5). Tilstanden har mange likhetstrekk med transplantat-mot-vert-sykdom, som kan oppstå etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Begge tilstandene affiserer hud, gastrointestinalkanal og lever, men i motsetning til transplantat-mot-vert-sykdom, fører den transfusjonsassosierte formen til uttalt og vanligvis irreversibel pancytopeni på grunn av benmargsaffeksjon (3). Det finnes ingen effektiv behandling for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom, derfor er forebyggende tiltak svært viktig (4).

Forebygging

Mengden T-lymfocytter i blodkomponenter har betydning ved transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom. I 2001 ble leukocyttreduksjon innført som standard ved komponentfremstilling i Norge. Kravet er $< 10^6$ restleukocytter per enhet, og risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom er derfor betydelig redusert (6). Imidlertid er ikke leukocyttreduksjon tilstrekkelig, ettersom tilstanden også er rapportert etter transfusjon med leukocyttr reduserte blodkomponenter (7).

Vi ser at flere pasientgrupper ikke er nevnt i de norske retningslinjene og foreslår derfor en harmonisering med de mer detaljerte internasjonale retningslinjene

Effektiv forebygging av transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom oppnås ved å bestråle blodkomponenter med ioniserende stråledoser (25–50 Gy). Dette hemmer lymfocyttenes proliferasjonsevne samtidig som man opprettholder levedyktigheten og dermed den kliniske effekten av erythrocytter og trombocytter. Etter bestråling av erythrocyttkonsentrater øker imidlertid kaliumlekkasjen fra erythrocyttene gradvis og fører til kaliumstigning i oppbevaringsløsningen (8). I tillegg øker hemolysen i bestrålte erythrocyttkonsentrater (9). For å begrense hemolyse og høyt kaliuminnhold forkortes

lagringstiden for bestrålte erytrocyttkonsentrater fra normalt 35 til 28 dager etter tapping. Til utskiftnings- eller intrauterine transfusjoner skal derimot erytrocyttkonsentrater brukes innen 24 timer etter bestråling, fordi fostre og nyfødte er mer utsatt for alvorlig hyperkalemi.

Trombocyttkonsentrater har inntil sju døgns holdbarhet og kan bestråles under hele lagringsperioden (9). Holdbarheten forkortes ikke, ettersom bestråling ikke påvirker trombocyttenes funksjon. Effektiv forebygging av tilstanden kan også oppnås ved å bruke en patogenreduksjonsmetode (10). Da inaktiveres både lymfocytter og eventuelle mikrobielle agens via irreversibel nukleinsyreskade. Octaplasma og plasmaprodukter inneholder ikke celler og trenger ikke bestråling.

Levedyktige T-lymfocytter persisterer i blodkomponentene i inntil to uker (11). Risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom er dermed høyere jo ferskere blodet er. Bestråling av ferske blodkomponenter er derfor spesielt viktig.

Ikke alle sykehus har en bestråler, og anskaffelse av bestrålte blodkomponenter fra en større blodbank kan være en logistisk utfordring. Det er viktig at nødvendig transfusjonsbehandling ikke forsinkes. Dersom bestrålt blodkomponent ikke kan skaffes, bør det tilstrebes å gi blod som er over 14 dager gammelt for å hindre overføring av levedyktige T-lymfocytter.

Indikasjoner for bestråling

Hvilke pasientgrupper som anbefales å få bestrålte blodkomponenter, er ikke entydig når man sammenligner retningslinjer fra forskjellige land (7, 9, 12–14). Retningslinjene er generelt basert på risiko for HLA-forlikelighet mellom blodgiver og pasient og risiko for immunsuppresjon på bakgrunn av diagnose og/eller bestemte immunsupprimerende behandlinger (7, 9, 12–14). Det finnes ikke randomiserte studier på dette området, og derfor er retningslinjene i hovedsak basert på empiriske data. Storbritannia, Canada og Australia/New Zealand har gode, kunnskapsbaserte og oppdaterte retningslinjer for transfusjon, som det er naturlig å sammenligne de norske retningslinjene med.

Det finnes ingen effektiv behandling for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom, derfor er forebyggende tiltak svært viktig

De norske retningslinjene tillater en liberal holdning til indikasjon for bestråling av blodkomponenter, men angir en liste med indikasjoner som oppfattes som et minimum (9, 13) (ramme 1). Ved enkelte sykehus brukes bredere indikasjoner enn dem som er angitt i denne listen. Retningslinjene fra andre land inneholder flere og mer utfyllende indikasjoner og innlemmer flere diagnoser og immunsupprimerende medikamenter enn de norske (7, 9, 12–15). I Japan, der befolkningen har nokså homogene HLA-typer, bestråles alle cellulære blodkomponenter til alle pasienter (11). Vi ønsker derfor å belyse flere indikasjoner som bør kunne inkluderes også i de norske retningslinjene.

Ramme 1 Pasientgrupper der bestråling er indisert i henhold til norske retningslinjer (9, 13).

Fostre som trenger intrauterine transfusjoner

Premature (vekt < 1 500 g)

Pasienter som får transfusjon med HLA-forlikelige trombocyttkonsentrater

Pasienter som mottar blodkomponenter fra slektninger

Pasienter som transplanteres med allogene hematopoietiske stamceller. Kravet gjelder fra én måned før og i minst 12 måneder etter transplantasjon

Pasienter som transplanteres med autologe hematopoietiske stamceller. Kravet gjelder fra én måned før og i 3–6 måneder etter transplantasjon

Pasienter som har alvorlige immundefekter

Pasienter som er sterkt immunsupprimert som følge av sykdom eller behandling, f.eks. cytostatikabehandling med purinanaloger (fludarabin) eller immunmodulerende monoklonale antistoffer. For pasienter behandlet med purinanaloger bør bestrålte komponenter anvendes livet ut.

TRANSFUSJON TIL FOSTER OG NYFØDT

Ifølge de britiske retningslinjene skal barn som har fått utskiftnings- eller intrauterin transfusjon, få bestrålte blodkomponenter til seks måneders alder beregnet ut fra forventet termindato (14). Selv om det ikke er en nasjonal anbefaling, praktiseres dette også av enkelte blodbanker i Norge, dersom blodbanken får nødvendig informasjon. Nyfødte kan ha en uoppdaget underliggende medfødt immunsvikt med økt risiko for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom. Bestråling bør derfor vurderes hos nyfødte ved transfusjonsbehov (7). Disse indikasjonene bør tas med i de norske retningslinjene.

HODGKINS LYMFOM

De norske retningslinjene har ingen anbefaling om bestrålte blodkomponenter til pasienter med Hodgkins lymfom. Imidlertid er transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom med fatalt utfall rapportert hos denne pasientgruppen, også lenge etter fullført behandling (16). Derfor anbefaler flere land bestrålte blodkomponenter til pasienter med Hodgkins lymfom, uansett stadium og livet ut (7, 14, 15). Denne indikasjonen bør tas med i de norske retningslinjene.

ANTITYMOCYTTGLOBULIN

Flere land anbefaler livslang behandling med bestrålte blodkomponenter til pasienter med aplastisk anemi som får antitymocyttglobulin (ATG) (7, 12, 14). Trolig er risikoen ikke knyttet til den underliggende tilstanden, men til antitymocyttglobulinbehandlingen, som reduserer og hemmer T-cellefunksjonen (7). Antitymocyttglobulin brukes også ved allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon og ved behandling av steroidresistent avstøtningsreaksjon etter nyretransplantasjon (17). Disse indikasjonene er ikke med i de norske retningslinjene, men bør tas med.

Risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom er høyere jo ferskere blodet er

PURINANALOGER OG BENDAMUSTIN

Purinanaloger (for eksempel fludarabin) brukes ved hematologisk malignitet og multippel sklerose (MS). Denne medikamentgruppen fører til alvorlig lymfocytopeni med langvarig reduksjon av CD4-positive T-lymfocytter og økt risiko for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom. Derfor anbefales bestråling livet ut, også i de norske retningslinjene (7, 9, 12-14, 18). Bendamustin, som er et alkylende cytostatika og har en mulig tilleggseffekt som purinanalog, er inkludert i flere lands retningslinjer og bør tas med i de norske (7, 14).

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab er et humanisert monoklonalt antistoff mot CD52 som hovedsakelig uttrykkes på celleoverflaten på normale og maligne B- og T-lymfocytter og fører til uttalt lymfocytdepleksjon. Alemtuzumab brukes i behandling av kronisk lymfatisk leukemi og inngår i noen protokoller for allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon som profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom, i nyretransplantasjonsprotokoller og ved multippel sklerose (19, 20). Det er noe variasjon i forskjellige lands anbefalinger. Enkelte land anbefaler livslang bruk av bestrålte blodkomponenter ved behandling med alemtuzumab, uavhengig av indikasjon, mens andre ikke anbefaler bestråling ved behandling av multippel sklerose og vaskulitt (7, 12, 14). Inkludering av alemtuzumab bør

vurderes i de norske retningslinjene.

CAR-T-BEHANDLING

Kimerisk antigenreseptor T-celle (CAR-T)-behandling, som brukes for enkelte akutt leukemi- og lymfompatienter, fører til alvorlig immunsuppresjon. Bestråling av blodkomponenter ansees som indisert i enkelte lands retningslinjer (14). Denne behandlingen bør også inkluderes i de norske.

DOSERELATERT IMMUNSUPPRESSIV EFFEKT

Risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom kan være doseavhengig, idet høyere immunsuppressive medikamentdoser fører til mer alvorlig immunsuppresjon. For enkelte indikasjoner er det uklart hvor lenge det fortsatt vil være behov for bestrålte blodkomponenter etter avsluttet behandling. Britiske retningslinjer anbefaler at nye potente, immunsuppressive medikamenter og biologiske legemidler vurderes opp mot behovet for bestrålte blodkomponenter når disse tas i klinisk bruk (7, 12, 14). Dette bør også tas med i de norske retningslinjene.

Konklusjon

Det er en økt risiko for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom ved flere tilstander, og effektiv behandling finnes ikke. Tilstanden har svært høy mortalitet (> 90 %). Forebyggende tiltak som bestråling er derfor svært viktig. De norske retningslinjene for hvilke pasientgrupper som bør få bestrålte blodkomponenter basert på diagnose og/eller tidligere og aktuelle medikamenter, bør oppdateres. Indikasjonene bør omtales i fagspesifikke veiledere, slik at klinikere kjenner bestrålingsindikasjonene.

LITTERATUR:

1. Legeforeningen. Gjør kloke valg. <https://www.legeforeningen.no/kloke-valg/anbefalinger/fagmedisinske-anbefalinger/norsk-forening-f-or-immunologi-og-transfusjonsmedisin/> Lest 7.6.2020.
2. Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR et al. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt disease. *N Engl J Med* 1965; 273: 953–8. [PubMed][CrossRef]
3. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126: 406–14. [PubMed][CrossRef]
4. Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158: 563–8. [PubMed][CrossRef]
5. Sweeney C, Vyas P. The Graft-Versus-Leukemia Effect in AML. *Front Oncol* 2019; 9: 1217. [PubMed][CrossRef]
6. Lovdata. Blodforskriften. <https://lovdata.no/artikkel/blodforskriften/814> Lest 9.8.2020.
7. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Sydney: Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, 2011. <https://anzsbt.org.au/wp-content/uploads/2018/06/PreventionofTA-GVHD.pdf> Lest 31.5.2020.
8. Bahar B, Tormey CA. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation: The past, present, and future. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 662–7. [PubMed][CrossRef]
9. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge, Utgave 7.3.2017. Oslo: Helsedirektoratet, 2017. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20E2%80%93%20Veileder.pdf>/_/attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:ddb6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%

10. Cid J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. *Vox Sang* 2017; 112: 607–13. [PubMed][CrossRef]
11. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M et al. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfus Med* 2013; 23: 416–22. [PubMed][CrossRef]
12. Prokopchuk-Gauk O. Clinical Guide To Transfusion, Chapter 15: CMV Seronegative, Irradiated and Washed Blood Components. <https://profedu.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/cmv-seronegative-irradiated-and-washed-blood-components> Lest 31.5.2020.
13. Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin. Klinisk transfusjonshåndbok. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/91aac334a9904f7abe1ba881fa40792a/transfusjonshandboken-010217.pdf> Lest 31.5.2020.
14. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2020; 191: 704–24. [PubMed][CrossRef]
15. Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep* 2018; 10: 7724. [PubMed][CrossRef]
16. Spitzer TR, Cahill R, Cottler-Fox M et al. Transfusion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma. A case report and review of the literature. *Cancer* 1990; 66: 2346–9. [PubMed][CrossRef]
17. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1601–8. [PubMed]
18. Leitman SF, Tisdale JF, Bolan CD et al. Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transfusion* 2003; 43: 1667–71. [PubMed][CrossRef]
19. Brierley CK, Jones FM, Hanlon K et al. Impact of graft-versus-lymphoma effect on outcomes after reduced intensity conditioned-alemtuzumab allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with mature lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2019; 184: 547–57. [PubMed][CrossRef]
20. Hui YM, Regan F, Willecombe M et al. Use of non-irradiated blood components in Campath (alemtuzumab)-treated renal transplant patients. *Transfus Med* 2016; 26: 138–46. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 7. juni 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0977

Mottatt 27.11.2020, første revisjon innsendt 18.2.2021, godkjent 21.4.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no