

Rekommendation för erytrocyttransfusion för nyfödda med gestationsålder <34 veckor

Författare: Emöke Deschmann, Neonatologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Rekommenderade transfusionströskelvärden för hemoglobin (g/l)

<i>Levnadsdygn</i>	<i>Med andningsunderstöd</i>	<i>Utan eller med minimalt andningsunderstöd</i>
1 - 7	110	100
8 - 14	100	85
≥ 15	90	70

Rekommenderade transfusionströskelvärden för hematokrit/ EVF (%)

<i>Levnadsdygn</i>	<i>Med andningsunderstöd</i>	<i>Utan eller med minimalt andningsunderstöd</i>
1 - 7	33	30
8 - 14	30	25
≥ 15	27	21

Andningsunderstöd definieras som respiratorvård, CPAP eller NIPPV, grimma (nasal cannula) ≥1 l/min.

Bakgrund

Förekomst av anemi

Anemi av multifaktoriellt etiologi är ett vanligt fynd hos prematura under neonatalperioden. Erytrocyttransfusion är en av de vanligaste behandlingarna som ges på neonatalen. Flest erytrocyttransfusioner ges till prematura med gestationsålder ≤30 veckor för att korrigera anemi. I Sverige, baserad på SNQ data, får >80% av barn födda <28 veckor minst en (men oftast flera) erytrocyttransfusion under neonatalperioden och även 1/3 av de födda 28-32 veckor erhåller erytrocyttransfusion.

Patofysiologi

Neonatal anemi är vanligt förekommande och alla nyfödda (både fullgångna och prematura) får sjunkande hemoglobin (Hb) under den fysiologiska adaptationen till en relativ syrgasrik extrauterin miljö. Hb brukar sjunka från 140-220 g/l till 100-120 g/l vid 2-3 månaders ålder hos fullgångna (fysiologisk spädbarnsanemi). Men hos prematura sjunker Hb snabbare och kraftigare pga ytterligare faktorer: fysiologiska (lägre erytropoetinnivå, minskat svar på erytropoetin), patofysiologiska (infektion, hemolys, försämrad erythrocytproduktion) och iatrogena (blodprovtagning).^{1,2}

Transfusion – positiva effekter

Lågt Hb tolkas ofta som en markör för minskad syrgastransport-kapacitet, inklusive försämrad syresättning i vävnaden, vilket kan förbättras med erythrocyttransfusion. Optimal syresättning i vävnaden är särskilt viktig på nyfödda för deras utveckling och växande kropp, inte minst för hjärnan. Prekliniska studier har visat att anemi tidigt i livet är förknippad med järnbrist, hypoxi och inflammation i hjärnan som leder till minskad synaptisk plasticitet, vilket ligger till grund för kognitiva och beteendeproblem som kvarstår i vuxen ålder.^{3,4} Beslutet att transfundera erythrocyter kräver en bedömning av balansen mellan fördelar och potentiella biverkningar. Flera studier har visat att erythrocyttransfusion vid anemi förbättrar cardiac output och vävnadsyresättningen,⁵⁻⁸ minskar antalet av apnéer,⁹⁻¹² och höjer blodtrycket hos prematura som ligger i respirator¹³. Erythrocyttransfusioner kan förbättra cerebral syresättning, vilket har associerats med lägre risk för död eller utvecklingsförsening.

Transfusion – negativa effekter

Transfusioner av erythrocyter kan dock öka risken för allvarliga biverkningar. Hemovigilansstudier (hemovigilans eller blodövervakning - rapport vid transfusionskomplikation) har antytt att a priori risker för erythrocyttransfusioner är vanligare hos spädbarn än hos vuxna, även om underrapportering av allvarliga biverkningar hos sjuka nyfödda kan vara omfattande. Förutom välkända risker såsom (transfusionsassocierad lungskada - TRALI, transfusionsassocierad cirkulatorisk belastning - TACO,

järnöverskott, biologiska risker som infektion och hemolytiska reaktioner) kan det finnas ytterligare risker hos prematura - exempelvis transfusions-associerad nekrotiserande enterokolit – TANEC.¹⁴ Osäkerheterna kring transfusion inkluderar möjliga samband mellan transfusion hos mycket prematura och efterföljande sjuklighet och mortalitet, inklusive nekrotiserande enterokolit (NEC), bronkopulmonell dysplasi (BPD), prematuritetsretinopati (ROP) och intraventrikulär blödning (IVH).^{15,16} Det finns ny evidens avseende de potentiellt skadliga effekterna av erytrocyttransfusioner på hjärnans utveckling.¹⁷ Dessutom kan transfusion orsaka biverkningar som kan vara relaterade till de direkta hemodynamiska effekterna av transfusionens volym och infusionens snabba takt.

Upprepande transfusioner kan leda till järnbelastning och ökad järndepå i levern, vilket har hittats vid obduktion av prematura, där järndepån korrelerade till transfunderad blodvolym.¹⁸ Eftersom det finns evidens för den oxidativa effekten av järnöverskott i vävnaden, har detta potentiell betydelse för vissa stora komplikationer av förtidig födsel (BPD, ROP, periventrikulär leukomalaci eller PVL och NEC).¹⁹⁻²²

Flertal observations- och prekliniska studier har rapporterat att både anemi och erytrocyttransfusioner är associerade med en högre risk för NEC.^{14,22,23} Däremot sekundära analyser från kliniska prövningar visade att prematura randomiserade till högre Hb transfusionströsklar inte hade en högre risk för NEC. Sekundära analysen av TOP studie²⁴ nyligen rapporterade att bland prematura med födelsevikt <1000 g, svår anemi men inte erytrocyttransfusion var associerad med en ökad risk för NEC.²⁵ Dessa resultat tyder på ett potentiellt samband mellan svår anemi och förekomsten av NEC under posttransfusionsperioden.

Evidensläge och indikationer för transfusion

Trots att det är uppenbart att Hb är kritiskt för vävnadens syresättning, är den exakta Hb-nivån okänd där nyttan av erytrocyttransfusion överväger riskerna hos prematura. Frågan kompliceras ytterligare av att syrgaskonsumtionen sannolikt är högre hos svårt sjuka jämfört med stabila patienter, samtidigt som andelen av det fetala Hb:t successivt minskar med postnatal ålder, vilket påverkar syretransporten på vävnadsnivå. Dessa faktorer talar

för att olika transfusionströsklar borde användas vid olika postnatal ålder och vid olika andningsunderstödsnivåer.

Att förstå hela nytta-skadebalansen för erytrocyttransfusion hos mycket prematura barn är viktigt för att vägleda de kliniska besluten. År 2020 publicerades de två hittills största randomiserade kliniska prövningarna som jämför höga vs. låga Hb trösklar för erytrocyttransfusion till mycket prematura barn (TOP-studie, ETTNO-studie).^{24,26} Den höga (liberala) transfusionspolicyn tillämpar en högre hemoglobinkoncentration som tröskel för transfusion, däremot tillämpar den låga (restriktiva) transfusionspolicyn en lägre hemoglobinkoncentration som tröskel för transfusion.

Som en bred generalisering stödjer resultaten av dessa studier en restriktiv användning av transfusioner för prematura. En internationell expertgrupp publicerade nyligen den första riktlinjen för erytrocyttransfusion till förtidigt födda barn.²⁷

Flera små kliniska prövningar har undersökt sambandet mellan transfusionsvolym och olika kliniska utfall. Ingen av dessa studier hade dock tillräcklig statistisk styrka (power) för att kunna utvärdera relevanta kliniska utfall, såsom mortalitet, långsiktiga neurologisk utveckling eller betydande sjuklighet. Dessutom har inte alla studier undersökt behovet av uppföljande transfusioner. Transfusionsvolym jämfört i dos-effekt studier var mellan 10 och 20 ml/kg. Volymerna som användes i de kliniska prövningarna jämförde låga och höga trösklar var 10 ml/kg, 15 ml/kg (inklusive TOP-trial) och 20 ml/kg (ETTNO-studie).

Denna svenska riktlinje är baserad på den ovannämnda internationella riktlinjen som rekommenderar ett restriktivt förhållningssätt gällande erytrocyttransfusion. Grunden för rekommendationen är att det finns ett stort värde i att undvika transfusion när det inte finns tydlig evidens för nytta.

Patientpopulation

- Prematura med **gestationsålder <34 veckor**
- Denna rekommendation gäller **upp till korrigerad fullgången ålder (vecka 40+0)**

Transfusionströskelvärde

- Olika transfusionströskelvärde vid olika postnatal ålder (1:a levnadsvecka, 2:a levnadsvecka, ≥3:e levnadsvecka) och vid olika andningsunderstödsnivåer, se de rekommenderade transfusionströskelvärden för Hb och htk/EVF ovan i tabellen.
- **Andningsunderstöd** definieras som respiratorvård, CPAP eller NIPPV, högflödesgrimma (HFNC) ≥ 1 l/min.
- Vi använder en bred definition för andningsunderstöd baserad på kliniska prövningar som testade låg vs hög transfusionströskel. Dock kan högre Hb/htk tröskel övervägas ifall sepsis/NEC med kardiorespiratorisk instabilitet eller omfattande stöd.
- **Hb – htk konvertering:** $htk (\%) = Hb (g/l) \times 0,3$
- **Transfusionsvolym:** Rekommenderad standard transfusionsvolym är 15 ml/kg, vilket förväntas höja hematokritnivå med ca. 0,12 (12%) och hemoglobinnivå med ca. 40 g/l.
- **Transfusionstid:** Rekommenderad transfusionstid är 4 timmar för att minska den cirkulatoriska belastningen, dock ska hållbarheten av erythrocytprodukten beaktas och ej överskridas.
- **Transfusion och enteral nutrition:** Tills ytterligare data blir tillgängligt kan fasta under transfusion i vissa fall (långvarigt lågt hemoglobin) övervägas.
- **Transfusion och diuretika:** Det inte finns evidens som stödjer rutin användning av diuretika efter erythrocyttransfusion.
- **Denna rekommendation gäller INTE vid akut blödning, förväntad blödning (perioperativ), chock eller svår sepsis.**

Referenser

1. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Research Support, N.I.H., Extramural Review. *Blood reviews*. Nov 2010;24(6):221-5. doi:10.1016/j.blre.2010.08.001
2. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. Review. *Br J Haematol*. Feb 2013;160(4):421-33. doi:10.1111/bjh.12095
3. Matveeva TM, Singh G, Gisslen TA, Gewirtz JC, Georgieff MK. Sex differences in adult social, cognitive, and affective behavioral deficits following neonatal phlebotomy-induced anemia in mice. *Brain Behav*. Mar 2021;11(3):e01780. doi:10.1002/brb3.1780
4. Wallin DJ, Tkac I, Stucker S, Ennis KM, Sola-Visner M, Rao R, Georgieff MK. Phlebotomy-induced anemia alters hippocampal neurochemistry in neonatal mice. *Pediatr Res*. Jun 2015;77(6):765-71. doi:10.1038/pr.2015.41
5. Alverson DC, Isken VH, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Oct 1988;113(4):722-6.
6. Hudson I, Cooke A, Holland B, Houston A, Jones JG, Turner T, Wardrop CA. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Archives of disease in childhood*. Jul 1990;65(7 Spec No):672-5.
7. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Aug 1994;125(2):278-82.
8. Bard H, Fouron JC, Chessex P, Widness JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Apr 1998;132(4):630-4.
9. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatrics*. Jul 1987;80(1):79-84.
10. DeMaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR. Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. Comparative Study. *J Pediatr*. Jun 1989;114(6):1039-41.
11. Sasidharan P, Heimler R. Transfusion-induced changes in the breathing pattern of healthy preterm anemic infants. *Pediatric pulmonology*. Mar 1992;12(3):170-3.
12. Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. May 1995;72(3):F194-6.
13. James L, Greenough A, Naik S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Eur J Pediatr*. Feb 1997;156(2):139-41.
14. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Pediatr.* Dec 2010;157(6):972-978 e1-3.

doi:10.1016/j.jpeds.2010.05.054

15. Keir A, Pal S, Trivella M, Lieberman L, Callum J, Shehata N, Stanworth SJ. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* Nov 2016;56(11):2773-2780. doi:10.1111/trf.13785
16. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, et al. Effects of Red Blood Cell Transfusions on the Risk of Developing Complications or Death: An Observational Study of a Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *American journal of perinatology.* Jan 2017;34(1):88-95. doi:10.1055/s-0036-1584300
17. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus.* Jan 2022;20(1):40-49. doi:10.2450/2020.0207-20
18. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, Wong E. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Mar 2001;84(2):F101-5.
19. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr.* Jan 1997;156(1):47-50.
20. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early human development.* Apr 2001;62(1):57-63.
21. Kuban KC. White-matter disease of prematurity, periventricular leukomalacia, and ischemic lesions. *Developmental medicine and child neurology.* Aug 1998;40(8):571-3.
22. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* Mar 2011;158(3):349-50. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.030
23. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* Mar 1 2016;315(9):889-97. doi:10.1001/jama.2016.1204
24. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *The New England journal of medicine.* Dec 31 2020;383(27):2639-2651. doi:10.1056/NEJMoa2020248
25. Salas AA, Gunn E, Carlo WA, et al. Timing of Red Blood Cell Transfusions and Occurrence of Necrotizing Enterocolitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* May 1 2024;7(5):e249643. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.9643
26. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Aug 11 2020;324(6):560-570. doi:10.1001/jama.2020.10690
27. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, et al. Clinical Practice Guideline for Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Very Preterm Neonates. *JAMA Netw Open.* Jun 3 2024;7(6):e2417431. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.17431