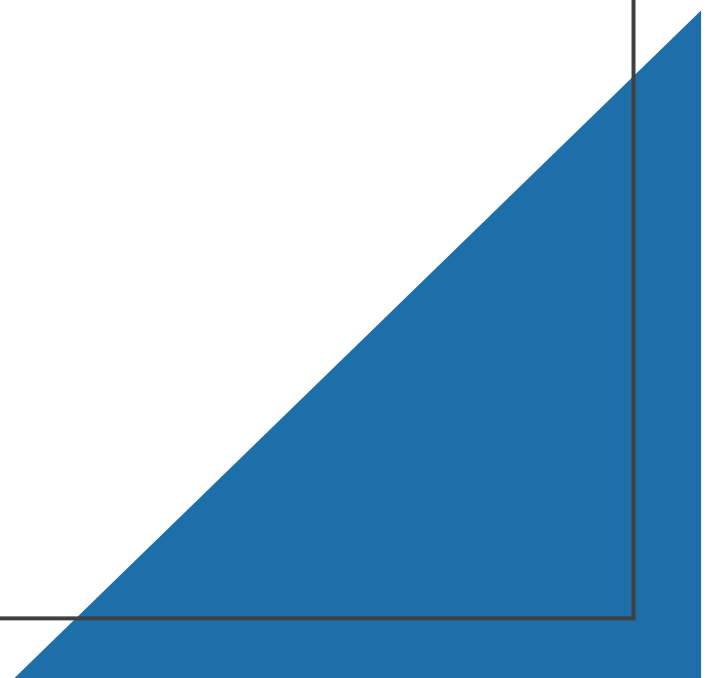


Blood transfusion- associated anaphylaxis (TAA)

In perioperative- and non-perioperative patients in
Western Norway 2002-2021



HEMOVIGILANCE

Original article

Blood transfusion-associated anaphylaxis in perioperative- and non-perioperative patients in Western Norway 2002-2021

Bjarte Skoe Erikstein¹, Marie Bjørbak Alnæs^{2,3}, Torunn Oveland Apelseth^{1,4,5}



¹Department of Immunology and Transfusion Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway;

²Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway;

³Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway;

⁴Department of Medicine

Background - Anaphylaxis after blood transfusion is a feared complication accounting for severe morbidity. A retrospective study was performed at Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, to investigate the rate and features of transfusion-associated anaphylaxis (TAA) occurring between 2002-2021.

Materials and methods - Identified cases of TAA were studied by an immunologist and an allergist to extract information about general characteristics, amplifying factors, co-morbidity, treatment, and treatment responses. TAA was reported as perioperative or non-perioperative.

Results - We identified 29 cases of TAA: 13 perioperative and 16

Bakgrunn

Startet med Hemovigilansrapportering fra HUS i 2015

Ble en del av den nasjonale Hemovigilansgruppen fra 2020

Fikk alt fra start flere opplevelser med TAA

Jeg hadde forventet annerledes behandling av flere av tilfellene

Bestemte meg for å se nærmere på dette i 2020

Anafylaksi definisjon

“Anaphylaxis is a **serious systemic** hypersensitivity reaction that is usually **rapid** in onset and may cause death. Severe anaphylaxis is characterized by potentially life-threatening compromise in **breathing** and/or the **circulation**, and may occur without typical skin features or circulatory shock being present.”

Inklusjonskriterier

En rapportert transfusjonsreaksjon fra klinikken til blodbanken i perioden mellom 2002 og 2021.

At hendelsen oppfyller 2011 anafylaksikriteriene til WAO (World Allergy Organization)

2011 Kliniske kriterier for anafylaksidiagnosen (WAO)

ANAPHYLAXIS IS HIGHLY LIKELY WHEN ANY OF THE ONE OF THE FOLLOWING THREE CRITERIA IS FULFILLED

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g., generalized urticaria, itching or flushing, swollen lips-tongue

uvula

AND at LEAST ONE OF THE FOLLOWING:

Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)

Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence) **OR**

2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours)

Involvement of the skin-mucosal tissue (e.g., generalized urticaria, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)

Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)

Reduced BP or associated symptoms (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence)

Persistent gastrointestinal symptoms (e.g., crampy abdominal pain, vomiting) **OR**

3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours)

Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP

Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

Simons et. al, 2011, J Allergy Clin Immunol 2011

Meldte transfusjonsreaksjoner

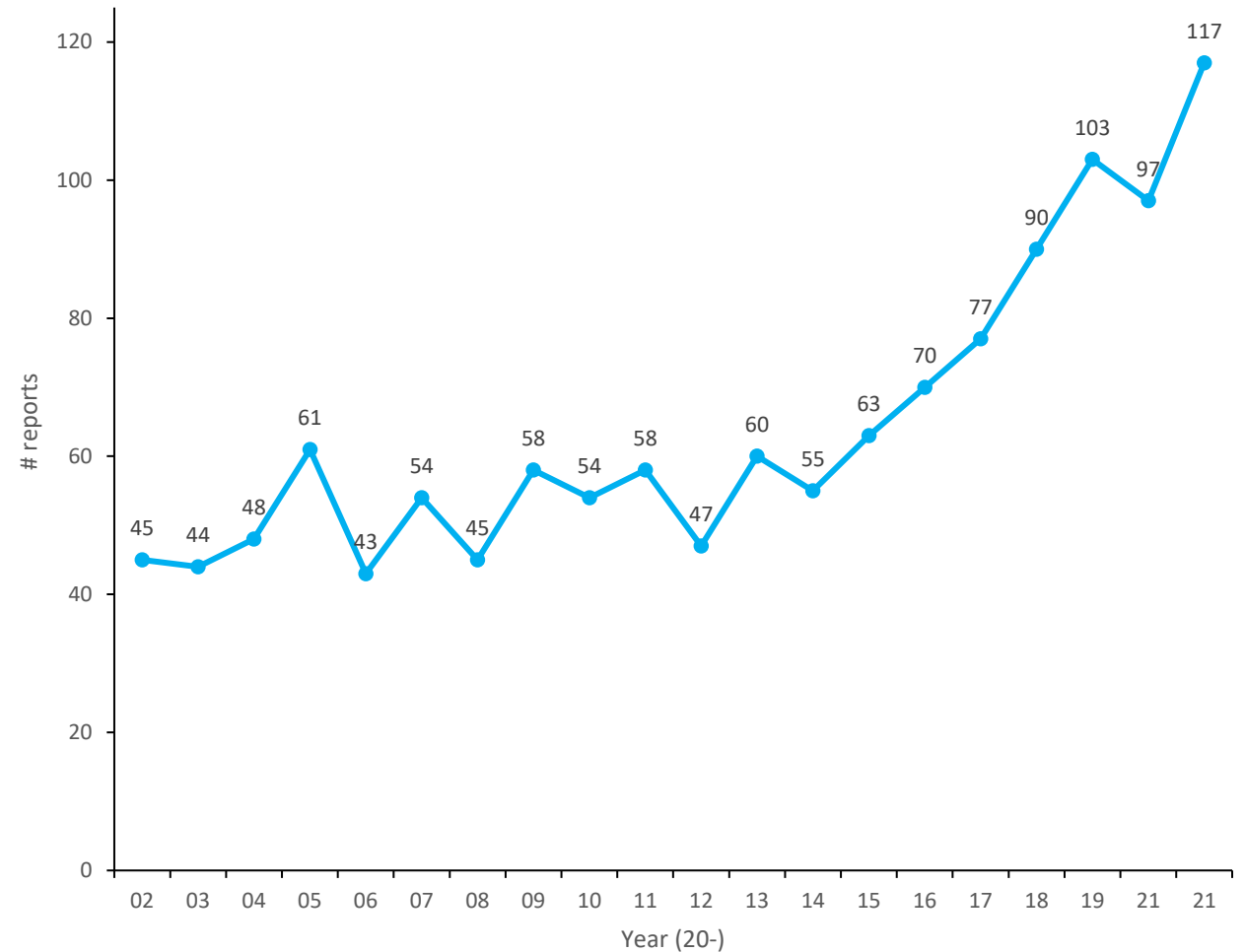
Stabilt nivå de første ti årene

Sterk økning siste 5-6 år

Like skjema for rapportering i løpet av
de siste 20 år

Likt antall blodtransfusjoner i
perioden

Relativt likt utstyr i perioden

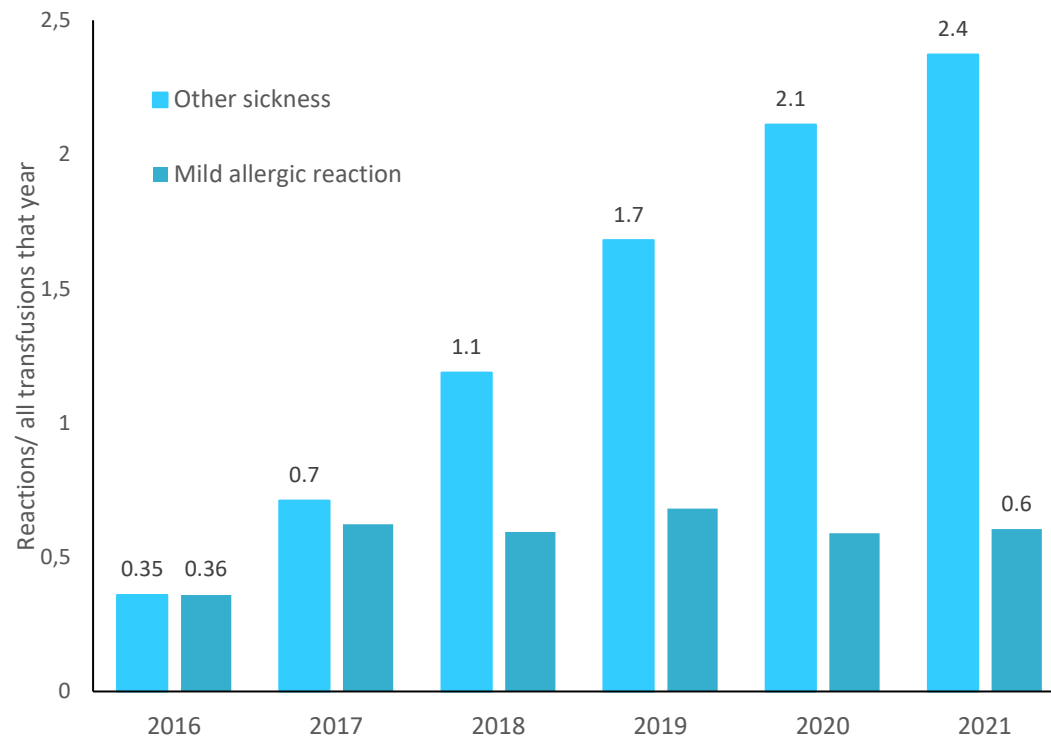
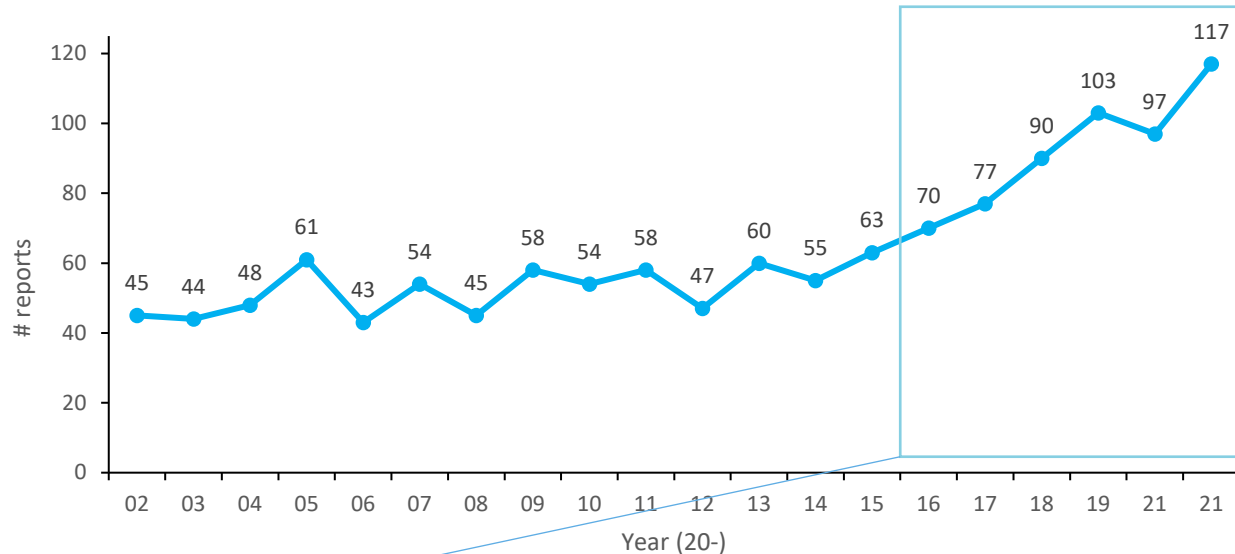


Bedre rapporteringskultur?

Flere rapporter i siste år er relatert til grunnsykdom enn en faktisk transfusjonsreaksjon

Ikke økning i mild allergisk transfusjonsreaksjon

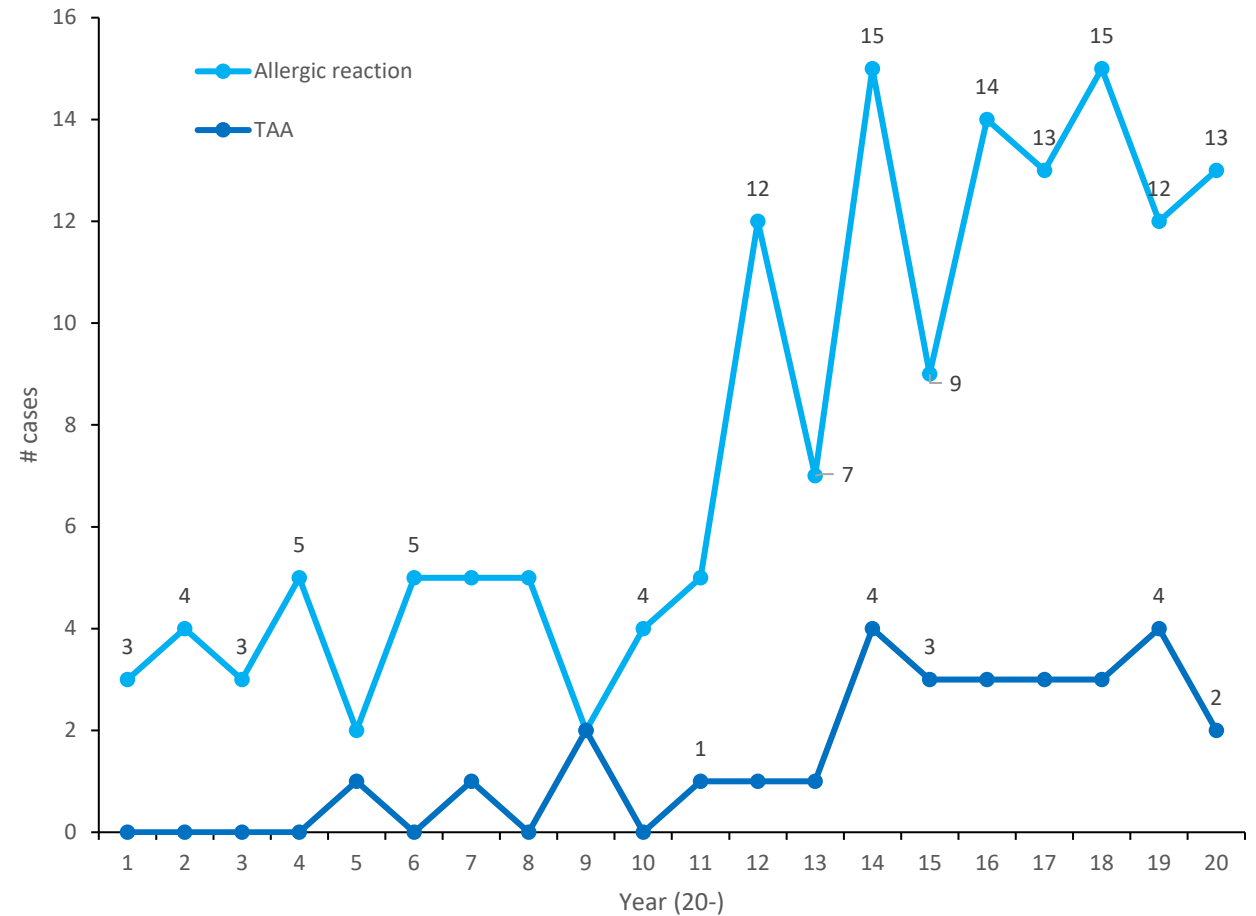
Forbedret meldekultur baser på dette? Ja, trolig!



Anafylaktisk- og milde allergiske hendelser

Økning av absolutt antall milde allergisk transfusjonsreaksjoner i løpet av de tyve årene

Også økning av antall TAA i samme periode



Nasjonale og lokale endringer

2004: Melde transfusjonsreaksjoner til Hemovigilansgruppen

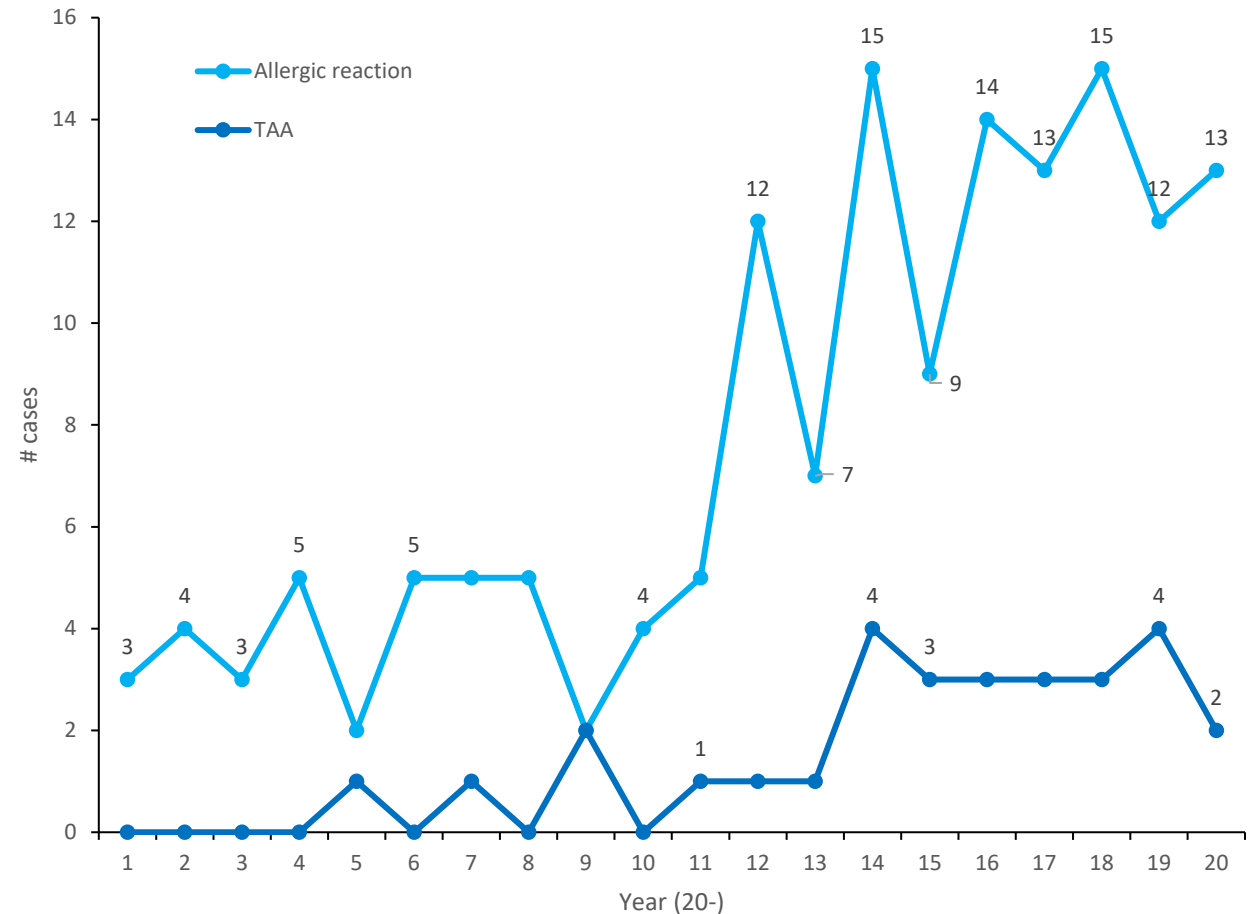
2007 Melding forskriftsfestet plikt

2004: Tryptasetest etablert på HUS

2006 innført et utvidet panel tester for allergi

2014: alle transfusjonsreaksjoner testet for tryptase og andre allergirelaterte proteiner

Kan ha bidradd til flere påviste tilfelle?



Insidens rate

(per 100 000 transfusjoner)

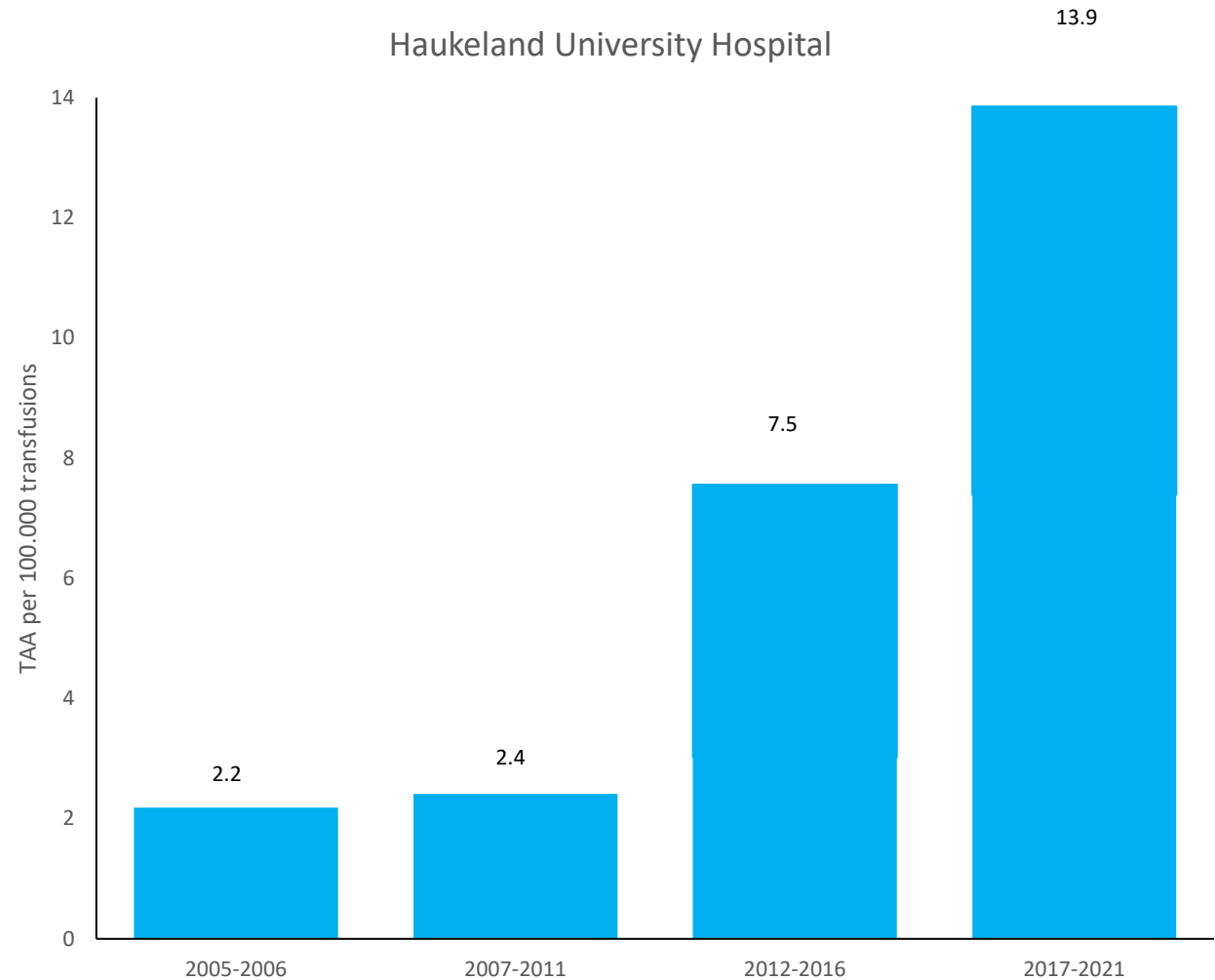
Vår totale insidens 2005-21: 7,06

BEST (Biomedical Excellence for Safer Transfusion) studie fra 2016 (8,0)

Hele Norge: 2004-11: 2,1

Storbritannia (SHOT): 2019-21: 1,77-2,6

USA: National Blood Collection and Utilization study, 2015: 3,3



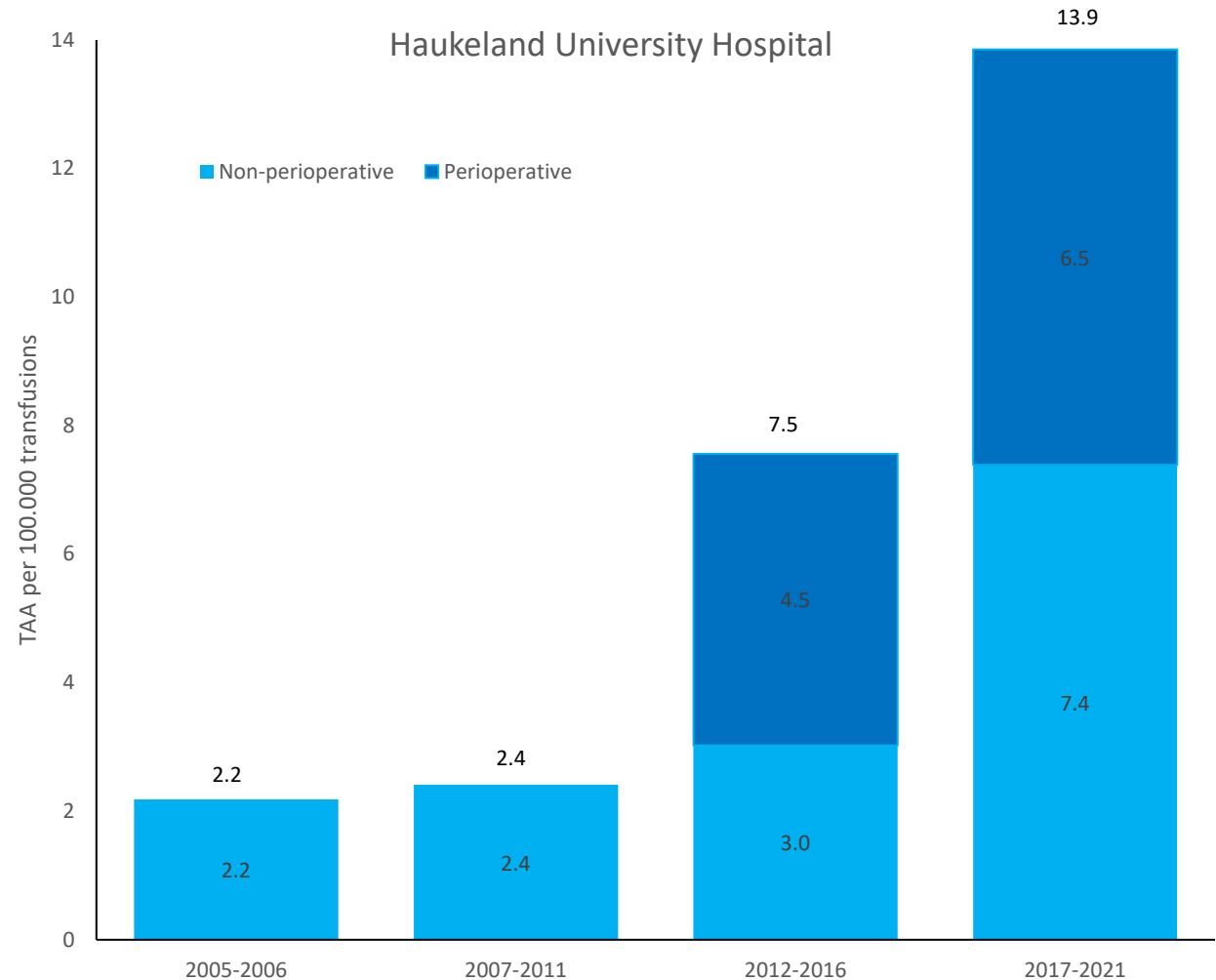
Hvem har kommet til?

13/29 transfusjonsassosiert anafylaksier er perioperative. Første i 2013, 11 år inn i studieperioden

Aktiv versus passiv undersøkelse

Vanskelig å bestemme årsak-virkning i perioperativ anafylaksi. Erfaring viktig!!

Andre?



Alvorlighetsgrad

ISBT alvorlighetsgrad, forenklet:

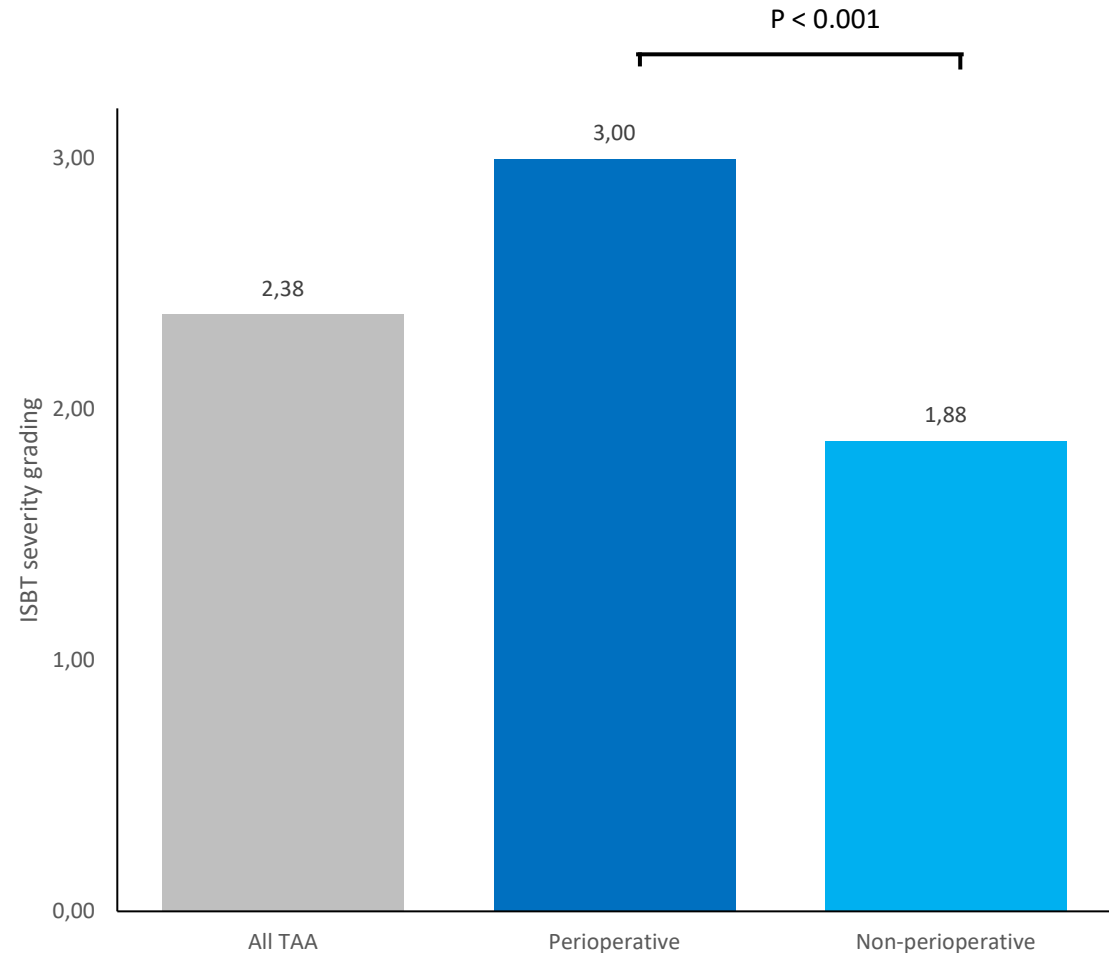
Grad 1: symptomatisk behandlet

Grad 2: mer intensiv omsorg/behandling er nødvendig for å unngå permanent skade

Grad 3: bruk av vasopressor/intubasjon for å forhindre dødsfall

Grad 4: Død

Perioperativ transfusjonsassosiert anafylaksi er mer alvorlig i vårt materiale enn ikke-perioperativ

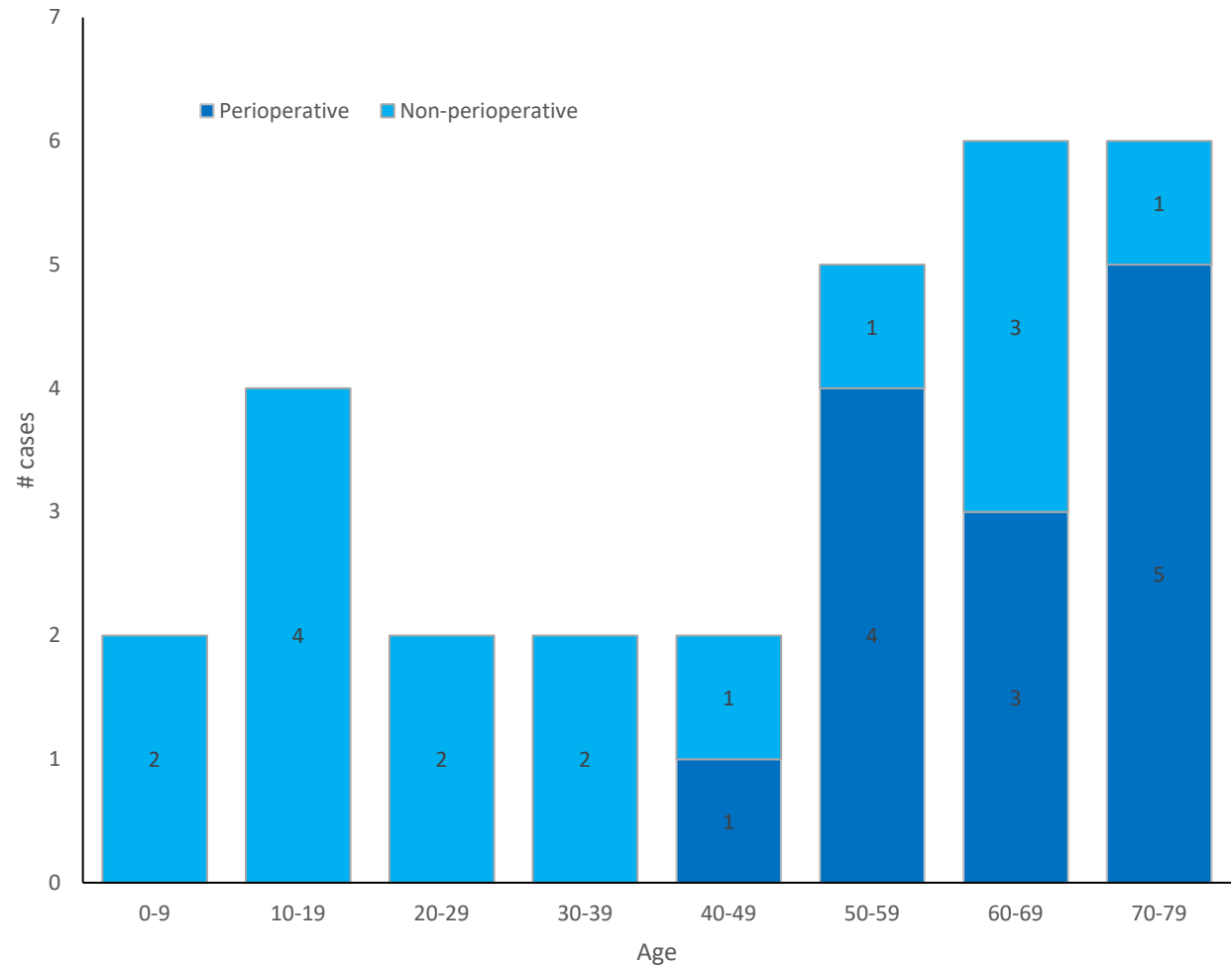


Aldersfordeling

Alle tilfelle - median: 55 år (snitt: 47 år, SD 22,9. Min-maks: 2-77 år)

Ikke perioperativ - median: 27.5 år, (SD: 22,9. Min-maks: 2-77 år)

Perioperativ – median 65 år, (SD: 8,3. Min-maks: 48 – 72 år)

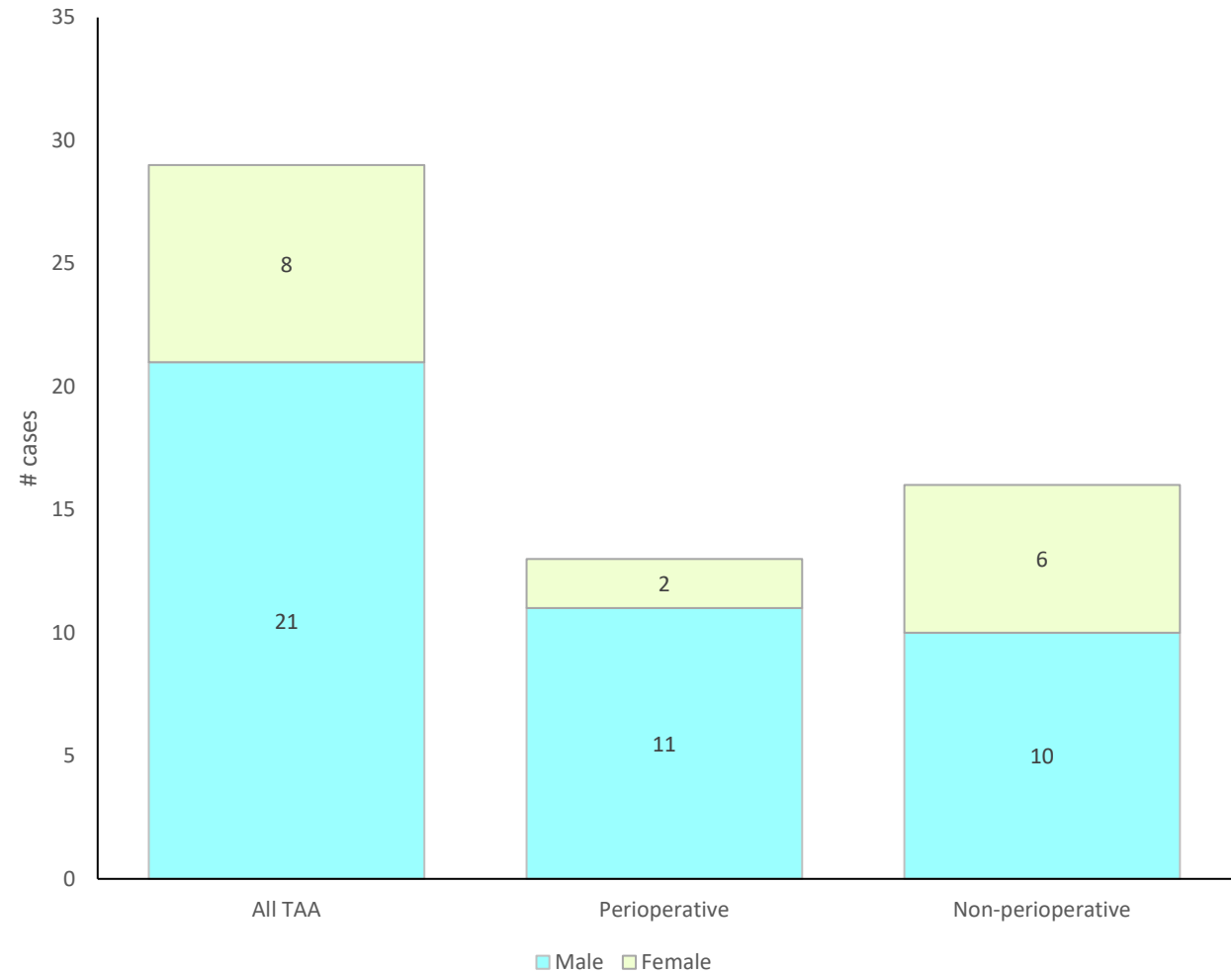


Kjønnnsfordeling

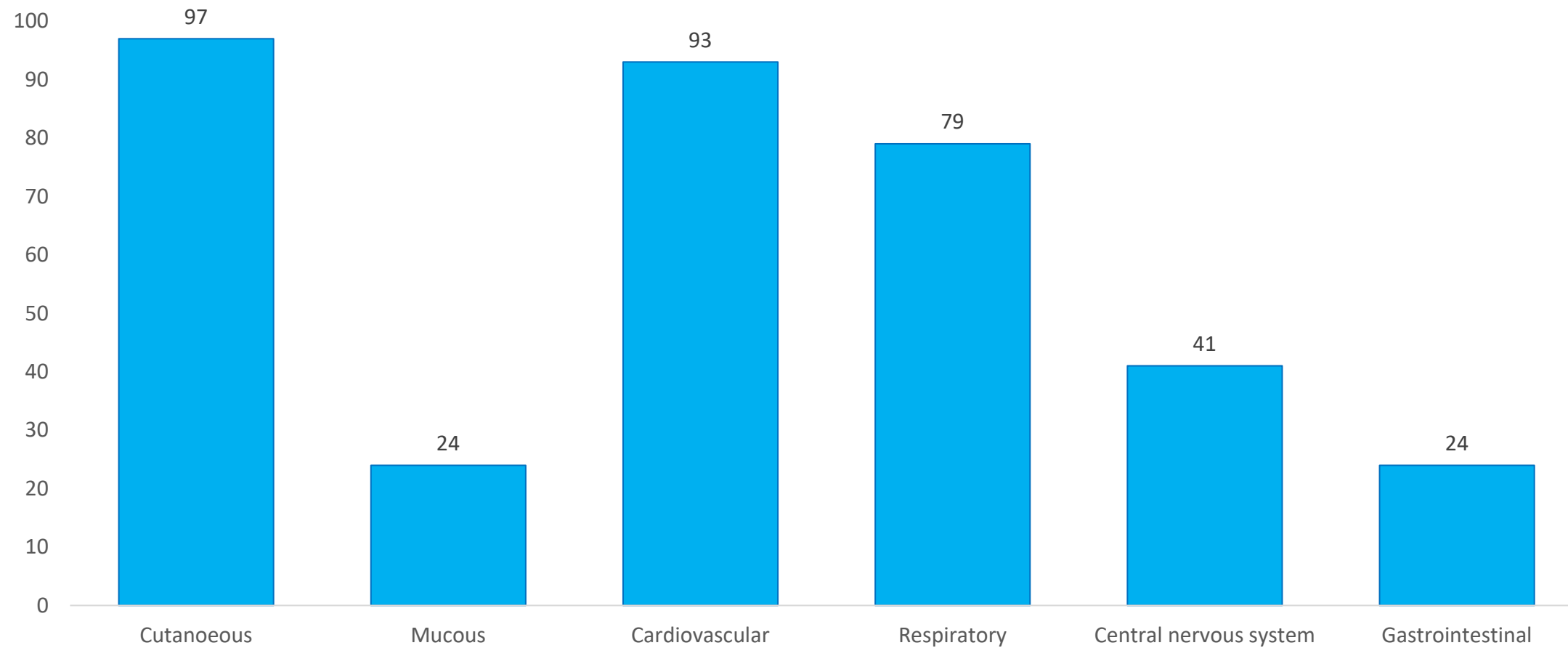
Alle tilfelle: 8 kvinner og 21 menn

Ikke perioperativ – 6 kvinner, 10 menn

Perioperativ – 2 kvinner, 11 menn



Klinisk bilde



| Cutaneous | | | | Cardiovascular | | | | Respiratory | | | |
|---------------------|--|-----------|-------------|---------------------|--|-----------|-------------|---------------------|--|-----------|------------|
| All | | 28 | 97% | All | | 27 | 93% | All | | 23 | 79% |
| Flushing | | 18 | 62% | Decreased BP | | 26 | 90% | Hypoxia | | 15 | 52% |
| Urticaria | | 18 | 62% | Tachycardia | | 17 | 59% | Dyspnoe | | 13 | 45% |
| Pruitus | | 14 | 48% | Felling faint | | 12 | 41% | Tachypnoe | | 10 | 35% |
| Angiooedema | | 9 | 31% | Shock | | 10 | 35% | Throat tightness | | 9 | 31% |
| Morbiliform rash | | 9 | 31% | Other | | 4 | 14% | Shorthes of breath | | 9 | 31% |
| | | | | Chest pain | | 3 | 10% | Other | | 7 | 24% |
| | | | | | | | | Stridor | | 7 | 24% |
| | | | | | | | | Sneezing | | 4 | 14% |
| | | | | | | | | Cyanosis | | 2 | 7% |
| Surgical | | 13 | 100% | Surgical | | 13 | 100% | Surgical | | 10 | 77% |
| Non-surgical | | 15 | 94% | Non-surgical | | 14 | 88% | Non-surgical | | 13 | 81% |

| Central nervous system | | | | Gastrointestinal | | | | Mucaneous | | | |
|------------------------|--|-----------|------------|---------------------|--|----------|------------|---------------------|--|----------|------------|
| All | | 12 | 41% | All | | 7 | 24% | All | | 7 | 24% |
| Uneasiness | | 10 | 35% | Nausea | | 7 | 24% | Other | | 7 | 24% |
| Dizzieness | | 7 | 24% | Vomitting | | 1 | 3% | Swelled lips | | 1 | 3% |
| Headache | | 1 | 3% | Abdominal pain | | 1 | 3% | Swelled uvula | | 1 | 3% |
| Aura of Impending doom | | 1 | 3% | | | | | | | | |
| Altered mental status | | 1 | 3% | | | | | | | | |
| Surgical | | 2 | 15% | Surgical | | 0 | 0% | Surgical | | 3 | 23% |
| Non-surgical | | 10 | 63% | Non-surgical | | 7 | 44% | Non-surgical | | 4 | 25% |

Hovedfunn– hudmanifestasjon



62% Urtikara

48% Kløe



62% Rødme/flushing



31% Angioødem



31% morbiliformt utslett

Hovedfunn– andre systemer

- Hypotensjon: klart viktigste kardiovaskulære tegn
- Flere tegn/symptom som er vanlige fra det respiratoriske system
- CNS og GI tegn er vanlig i ikke-perioperativ transfusjonsassosiert anafylaksi (63% og 44% respektivt). Kun i 15% og 0% av perioperative tilfelle

ISBT sannsynlighetsgradering av årsaksforhold mellom anafylaksi og transfusjon

| Temporal assosiasjon (min) | Allergic TR before (B) or after (A) | Possible allergens beside blood? | ISBT probability grading |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <i>Non-surgical patients</i> | | | |
| 35 | B | No | 4 |
| 40 | B | No | 4 |
| 40 | 0 | No | 4 |
| 5 | 0 | No | 4 |
| 30 | 0 | No | 4 |
| 50 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 20 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 5 | A | No | 4 |
| 10 | 0 | No | 4 |
| 50 | 0 | No | 4 |
| 40 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 5 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 15 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 45 | A | No | 4 |
| 50 | B | No | 4 |
| 45 | B | No | 4 |

| Temporal assosiasjon (min) | Allergic TR before (B) or after (A) | Possible allergens beside blood? | ISBT probability grading |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <i>Surgical patients</i> | | | |
| 20 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 15 | 0 | Yes, dextrane | 2 |
| 10 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 20 | 0 | No | 4 |
| 10 | A | | 4 |
| 20 | 0 | No | 4 |
| 45 | 0 | Yes, Imovane. | 2 |
| 75 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 5 | 0 | Yes, protamine | 2 |
| 50 | 0 | Yes, getamycine/cefazolin | 2 |
| 5 | 0 | Yes, less likely | 3 |
| 5 | 0 | No | 4 |
| 5 | A | | 4 |

Hovedfunn– årsakssammenheng

- 16 tilfelle med sikkert årsaksforhold, 9 sannsynlig og 4 mulig
- Ikke-perioperativ og perioperativ med gjennomsnittlig sannsynlighetsgradering på 3,7 and 3,1 respektivt
- Anafylaksi i snitt 24 min etter start av transfusjon

Hovedfunn– årsakssammenheng

- Fire tilfelle med tidligere allergisk transfusjonsreaksjon (13,8%), to av disse var tidligere transfusjonsassosiert anafylaksier
- Fire pasienter med transfusjonsassosiert anafylaksi fikk en ny, etter den aktuelle
- 6/16 (37,5%) ikke-perioperative hendelser med allergi/anafylaksi før/etter. Kun 2/13 (15,4%) perioperative.

Behandling

| | All | Perioperative | Non-perioperative | p- value |
|---|-----|---------------|-------------------|----------|
| | % | % | % | |
| Treatment after reaction | | | | |
| <i>All types of treatment</i> | 100 | 100 | 100 | n.s. |
| <i>Epi./norepi./fenylepi.</i> | 66 | 100 | 38 | *** |
| <i>Glucocorticoid</i> | 90 | 100 | 81 | n.s. |
| <i>H1 antihistamine</i> | 79 | 62 | 94 | n.s. |
| <i>O2 supplement</i> | 69 | 100 | 44 | ** |
| <i>Fluids (clear)</i> | 66 | 92 | 44 | ** |
| <i>Fluids (plasma)</i> | 14 | 31 | 0 | * |
| <i>Bronchodilators</i> | 24 | 23 | 25 | n.s. |
| <i>Other vasopressors</i> | 41 | 85 | 6 | *** |
| Treatment respons | 79 | 62 | 94 | n.s. |
| Recommended premedication before future transfusions | 52 | 23 | 75 | ** |

Hovedfunn– behandling

- 59% fikk forebyggende behandling, men utviklet anafylaksi
- Forebyggende behandling i 92% og 31% av perioperativ- og ikke-perioperativ transfusjonsassosiert anafylaksi respektivt.
- Epinefrin/adrenalin i 100% av perioperativ hendelser, men bare 38% av de ikke-perioperative

Hovedfunn– behandlingsrespons

- Rask og adekvat respons i 62% av perioperativ transfusjonsassosiert anafylaksier, 94% i ikke-perioperativ
- Relatert til mer alvorlig presentasjon, mer kardivaskulær sykdom, høyere alder og mer eksponering for sederende medisinering i perioperativ transfusjonsassosiert anafylaksi ?

Forsterkende faktorer

- Alle anafylaksitilfelle hadde minst en forsterkende faktor, noen flere
- Alle tilfelle hadde stress som faktor (definert som betydelig økt fysisk eller mentalt belastning)
- Opioider, som forsterkende factor, var vanlig
- Noen faktorer var like i perioperative- og ikke-perioperative anafylaksier. Andre var spesifikke for de ulike typene

| | All | Perioperative | Non-perioperative | p- value |
|-------------------------------------|-----|---------------|-------------------|----------|
| | % | % | % | |
| Potential amplifying factors | | | | |
| Stress | 100 | 100 | 100 | n.s. |
| Opioids | 72 | 100 | 50 | ** |
| Infection | 59 | 54 | 63 | n.s. |
| Chemotherapy/radiation | 48 | 0 | 88 | *** |
| Anamnestic allergy | 48 | 46 | 50 | n.s. |
| Cold/heat | 41 | 54 | 31 | n.s. |
| NSAIDs | 28 | 54 | 6 | ** |
| Alcohol | 7 | 15 | 0 | n.s. |
| Exercise | 7 | 8 | 6 | n.s. |

Risikofaktorer for alvorlig/ fatalt utfall

- Perioperative patienter ofte i dyp anestesi
- Kardiovaskulær sykdom var den mest vanlige samtidige sykdom
- Kardiovaskulær sykdom mest vanlig blant perioperative pasienter

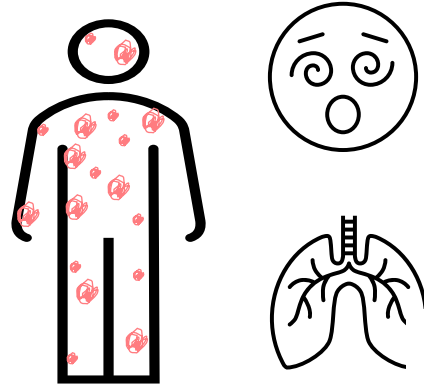
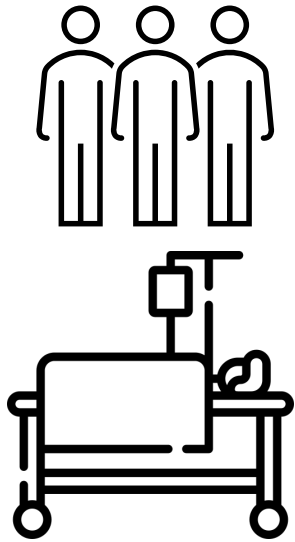
| | All | Perioperative | Non-perioperative | p- value |
|--|-----|---------------|-------------------|----------|
| | % | % | % | |
| Risk factors for severe/fatal TAA | | | | |
| <i>Decreased recognition of symptoms</i> | | | | |
| Sedatives | 31 | 46 | 19 | n.s. |
| Sleeping medicines | 31 | 69 | 0 | *** |
| Alcohol | 7 | 15 | 0 | n.s. |
| <i>Concomitant disease</i> | | | | |
| Cardiovascular disease | 52 | 92 | 19 | *** |
| Asthma/resp. disease | 21 | 31 | 13 | n.s. |
| Depression | 3 | 0 | 6 | n.s. |
| <i>Concurrent medication</i> | | | | |
| ACE-inhibitor | 21 | 31 | 13 | n.s. |
| β adrenergic blocker | 34 | 54 | 19 | n.s. |



Konklusjon

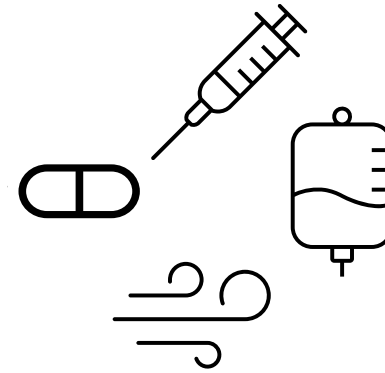


Who?

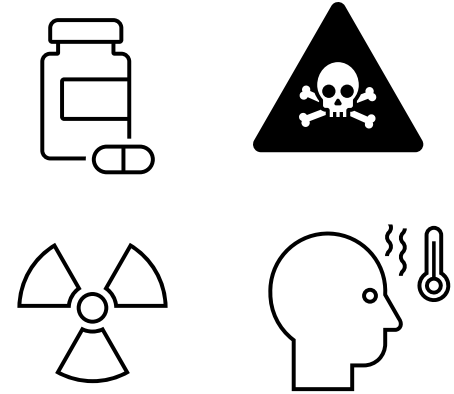


Manifestasjon

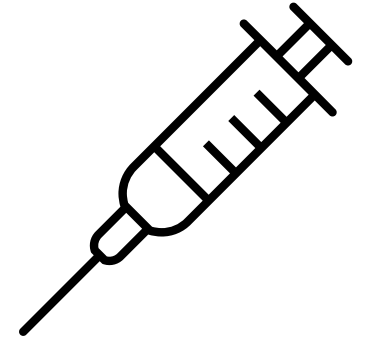
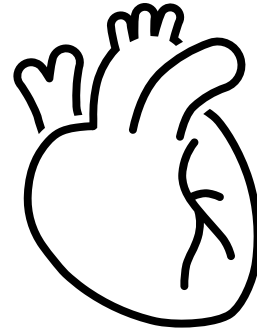
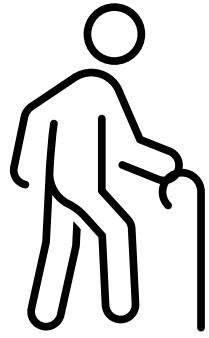
Behandling



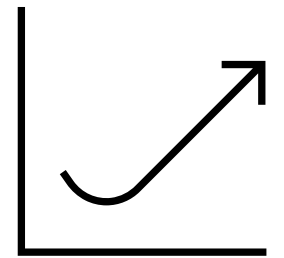
Forsterkende



Konklusjon



Ny innsikt i en
subpopulasjon av
transfusjonsassosiert
anafylaksi



Takk for
oppmerksomheten!

Conclusions

- TAA is more prevalent than currently reported
- Perioperative TAA needs increased awareness
- Characteristics of perioperative TAA:
 1. exhibits different signs/symptoms than non-perioperative
 2. often occur after plasma transfusion
 3. often occurs with amplifying factors
 4. is associated with factors for severe/fatal anaphylaxis
 5. is often more severe than non-perioperative TAA

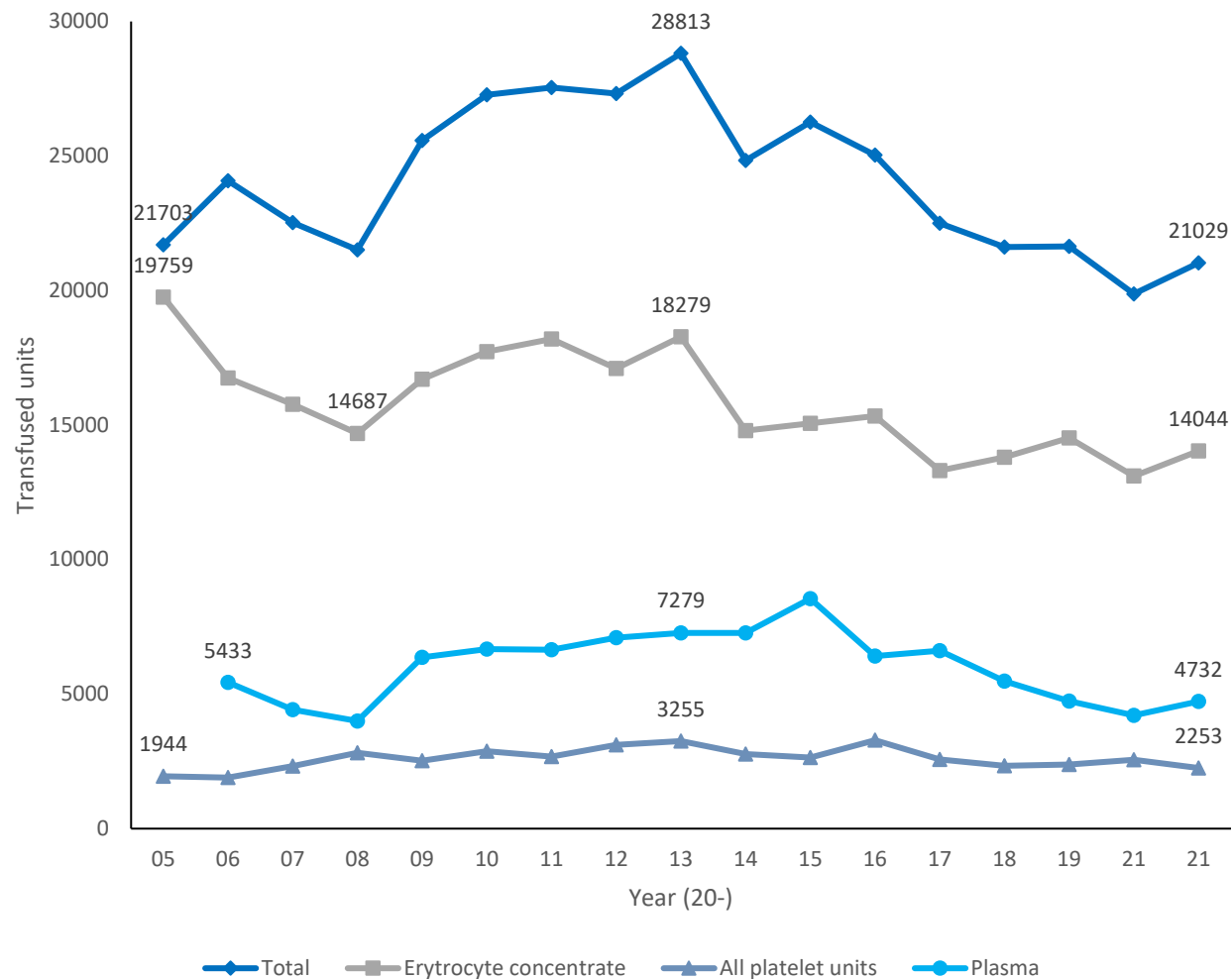
Bruk av blodprodukt på sykehuset

Variierende nivå av total transfusjon, men relativt stabilt nivå når du sammenligner begynnelse med slutt

Avtagende bruk av erythrocyttkonsentrat

Relativt stabil bruk av blodplater og plasma i løpet av perioden (litt variabelt)

Den økte mengde transfusjonsrapporter kan således ikke forklares av økt bruk av blodprodukter



Donorer, utstyr og tilsetningsløsninger

- Relativt lik donorpopulasjon i løpet av de tyve årene
- SAGMAN i erythrocytter. Plasma har vært Octaplasma[®] (prionfiltrert sist i perioden).
- Plateadditivløsning: PAS-B (2002-07), PAS-C (2007-15), PAS-E (2015-21).
- Forandring fra manuell produksjon med Optipress[®] til semi-automatisk med Reveos[®] i 2014.
- Like typer plastikk til blodposer i perioden.