



S Gerald Sandler
Georgetown
University
Hospital
Washington DC

Så här kan man “också” hantera IgA-brist & Transfusion

Per-Olof Forsberg,
MD, PhD Spec Transfusionsmedicin
per-olof.forsberg@liv.se

Dagens Agenda



- 💧 **Sanders Artiklar**
 - 💧 1 1995 2 2006 3 2015
- 💧 **Föreslagen handläggning av "Brukare"**
 - 💧 Förebyggande efter reaktion
 - 💧 Vid akut anafylaxi
- 💧 **Läst omkring incidens rapportering**
- 💧 **Eget fall**
- 💧 **Liten summering**

Dagens Agenda



💧 Sandlers Artiklar

💧 1 1995 2 2006 3 2015



Sanders Artiklar I

No 1 "IgA Anaphylactic Transfusion Reactions" *Transfusion Medical Reviews vol 9, sid1 1995*

- ♦ Inledning
 - ♦ Första beskrivningen av anafylaxi (ANAP), transfusion & anti-IgA publicerades 1968 (25 år före artikeln)
 - ♦ I den artikeln fanns 6 fall som fått "blod", plasma eller gamma-G
 - ♦ 2 grupper A. IgA-Brist + anti-IgA B. Normalt IgA + anti-IgA
 - ♦ Förf bakgrund, 350 fall av misstäkt IgA ANAP. Från Am R C
- ♦ Kliniska symtom (rapporterade av "andra")
 - ♦ Sedan den första rapporten 30 ytterligare "fallbeskrivningar"
 - ♦ Dessa skall ha IgA-brist + anti-IgA.
 - ♦ Det enda dödsfallet rapporterat hade normal IgA-nivå.
- ♦ Föreslagen akut åtgärd & Differential diagnos
 - ♦ Avbryt transfusionen!
 - ♦ I bedömningen av fallen rapporterade, så om
 - ♦ Hemolytisk orsaker eller ABO inkompatibilitet
 - ♦ Om ovan ej finns misstänk IgA reaktion
 - ♦ Uteslut även medicin, latex & mat
 - ♦ Anslysera IgA på "pretransfusion-provet"

Sandlers Artiklar II



No 1 "IgA Anaphylactic Transfusion Reaktions" *Transfusion Medical Reviews vol 9, sid1 1995 (forts)*

- ♦ Differential diagnos (forts)
 - ♦ Vid upptäkten av syndromet så hade TRALI inte "upptäckts"
 - ♦ Denna åkomma ger liknande symtombild.
 - ♦ IgA anafylaxi är sällsynt
 - ♦ Av de 350 fallen på misstänkt IgA ANAP hittades anti-IgA i 63 fall (17%)
 - ♦ Slutsatsen var här att de flesta ANAP berodde inte på IgA.
 - ♦ Laboratorie diagnosen är svår & tar tid, glöm inte S-IgA på pat
- ♦ Undersökningar om förekomst av IgA + anti-IgA
 - ♦ En undersökning av 32 376 blodgivare
 - ♦ Visade att 1/1 200 hade IgA-brist + anti-IgA !
 - ♦ IgA-ANAP frekvensen är mellan 1/20 000 – 1/47000
 - ♦ En förklaring skulle vara att anti-IgA som mäts är av IgM eller IgG typ och ej av IgE-typ
 - ♦ Det finns dock personer med anti-IgA (IgE-typ) som ej reagerat.

Sandlers Artiklar III



No 1 "IgA Anaphylactic Transfusion Reactions" *Transfusion Medical Reviews vol 9, sid1 1995 (forts)*

- ♦ Andra omständigheter eller konstigheter
 - ♦ Anti-IgA kan uppstå utan känd immunisering (transfusion/graviditet)
 - ♦ Anti-IgA kan ses hos personer med normal IgA-nivå (dvs en autoantikropp)
 - ♦ Anti-IgA finns oftare hos patienter med autoimmun sjukdom 81% jmf med utan sådan sjukdom 22%
- ♦ Korta steg vid misstänkt reaktion & blodbehov (upprepning)
 - ♦ Analysera förprov map hemolys & IgA
 - ♦ Återkalla reserverade komponenter
 - ♦ Om brist-komponenter finns använd dem i 1:a hand
 - ♦ I andra hand för erytrocyter/trombocyter tvätta
 - ♦ Exv kan tvättning göras med 3L 09% NaCl i vanlig centrifug.
 - ♦ Komihåg att exv IVIG (gammaglobulin), koagulationsfaktorer kan innehålla plasma samt IgA

Sandlers Artiklar IV



No 2 "HOW DO I....."

"How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaktion"

Transfusion, vol 46, sid10, 2006

- ♦ Inledning
 - ♦ Transfusion av plasmainnehållande blodkomponenter kan ge allergiska symtom från lätta symtom till ANAP.
 - ♦ I de svårare fallen, är oftast möjligheten av anti-IgA medierad reaktion med
 - ♦ Test för anti-IgA finns bara på referenslaboratorier
 - ♦ Tillgången på IgA-fri plasma är mycket begränsad
- ♦ Patienter med nylig, eller dokumenterad historia av ANAP och /eller IgA brist. (3 senarier)
 - ♦ 1. Patient som just haft en ANAP vid transfusion med frågan "vad gör vi nu" & "pat behöver transfunderas". Dessa patienter kan ha eller inte ha, tidigare transfusioner eller transfusionsreaktioner
 - ♦ 2. Patient som har haft allvarlig ANAP vid transfusion som kan vara IgA-orsakad, men det är inte undersökt. Transfusionsbehovet är inte akut
 - ♦ 3. Patient med svår ANAP med laboratediagnos på IgA brist / Anti-IgA

Sandlers Artiklar V

No 2 "HOW DO I....."

"How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaktion"

Transfusion, vol 46, sid10, 2006 (forts)

🔴 Handläggning

- 🔴 Behandlar IgA Brist, Incidens, Diagnos, & förekomst av TRALI I stort innehållet i artikel 1.

🔴 Fall 1 ANAP & transfusionsbehov

- 🔴 Idealt ett test för IgA & anti-IgA för att utesluta på prov FÖRE transfusion.
- 🔴 Om IgA orsak är "utesluten" med IgA nivå
 - 🔴 Noggrant kontrollerad & övervakad transfusion
- 🔴 Om det inte går att göra ngn IgA-analys gör antingen
 - 🔴 1. Noggrant övervakad transfusion med standardkomponenter
 - 🔴 2. Transfusion av tvättade RBC eller Trombocyter
 - 🔴 3. Försök få komponenter från bristgivare.



Sanders Artiklar VI



No 2 "HOW DO I....."

"How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaktion"

Transfusion, vol 46, sid10, 2006 (forts)

- ❖ Fall 2 Tidigare ANAP & ej akut transfusionsbehov, ej diagnostiserad.
 - ❖ Test för IgA & anti-IgA för att utesluta IgA ANAP
 - ❖ Om detta ändå inte är gjort
 - ❖ Transfusion av tvättade RBC eller Trombocyter
 - ❖ Försök få komponenter från bristgivare.
 - ❖ Glöm inte plasma produkter kan innehålla IgA
- ❖ Fall 3 Tidigare IgA ANAP
 - ❖ Försök få komponenter från bristgivare det är det säkraste i detta läge.



Sanders Artiklar VII

No 3 "COMMENTARY"

"The entity of IgA-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based"

Transfusion, vol 55, sid 199, 2015

🔴 Inledning

- 🔴 Börjar med ett citat av HC Andersens "kejsarens nya kläder"
- 🔴 Det är nu 46 år sedan den första publicerade fallen 1968
- 🔴 Bevisen för IgA-orsakade transfusionsreaktioner har varit svåra att studera och validera.
- 🔴 I artikeln behandlas publicerade fallbeskrivningar, opublicerade data från diagnostiklaboratorier och blodverksamheter samt hemovigilans system.

🔴 Allergiska transfusionsreaktioner

- 🔴 Milda transfusionsreaktioner ffa urtikaria pga plasma transfusioner är vanliga (1%)
- 🔴 Medan ANAP pga Röda inträffar 1/50 000
- 🔴 TRALI var ej definierat, då IgA ANAP började registreras

Sandlers Artiklar VIII

No 3 "COMMENTARY"

"The entity of IgA-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based"
Transfusion, vol 55, sid 199, 2015 (forts)

♦ Incidens av ANAP transfusionsreaktioner (alla)

♦ Evidens för att anti-IgA inte är orsak till transf ANAP

- ♦ Detta sågs först vid en genomgång av misstänkta fall till Amerikanska röda korset (Am RC) se art 1.
- ♦ 2002-2013 undersökte Am RC (80 milj transfusioner)
 - ♦ 82 fall med ANA varav 11 med dödlig utgång
 - ♦ Av de 11 hade 6 norm IgA, 2 norm IgA & inte anti-IgA och en hade inget anti IgA och de 2 återstående testades inte
 - ♦ Lab test rapporterades från 17 (23%). Av dessa hade 3 IgA-brist men endast 2 anti-IgA i låg titer
- ♦ 2008-2012 undersökte Canadas blodservice (5,5 milj transfusioner)
 - ♦ 43 fall av ANAP, IgA nivåerna mättes i 13, anti-IgA i 5 fall inget fall med avsaknad av IgA eller anti-IgA registreades.
- ♦ Data från Hemovigilanssystem i UK, Holland, Frankrike, Australien
 - ♦ Mer än 10 milj beskriver endast 2 dödsfall av ANAP 1 med normal IgA nivå den andra är ej bestämd
 - ♦ Totalt var det 229 ANAP, endast 3 st med IgA-brist & anti-IgA. Tyvärr hade IgA anti-IgA mätts i alla fall.



Sandlers Artiklar IX



No 3 "COMMENTARY"

"The entity of IgA-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based"

Transfusion, vol 55, sid 199, 2015 (forts)

- ♦ **Frekvens av IgA brist och anti IgA: Ytterligare bevis mot orsakssamband för anti-IgA**
 - ♦ Under 2011 transfunderades c:a 21 milj blodkomponenter i USA
 - ♦ Då frekvensen av IgA-brist & anti-IgA är 1/1200 så om det vore ett orsakssamband skulle det innebära **48 ANAP-IgA / dag!**
- ♦ **Vidare "motbevis"**
 - ♦ Transfusion av komponenter från "IgA-brist givare" med anti-IgA ger inga reaktioner
 - ♦ Även Aferes-trombocyter från 4 st "IgA-brist givare" med mycket höga anti-IgA titrar gav några reaktioner.
 - ♦ 43 fall av ANAP, IgA nivåerna mättes i 13, anti-IgA i 5 fall inget fall med avsaknad av IgA eller anti-IgA registreades.

Sandlers Artiklar X



No 3 "COMMENTARY"

"The entity of IgA-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based"

Transfusion, vol 55, sid 199, 2015 (forts)

🔴 Slutsatser & rekommendationer:

- 🔴 Vi uppmanar kliniker att titta på Orsaken till ANAP och använda transfusions strategier
- 🔴 Upptäckt av anti-IgA övervärderar risken för ANAP och bör ej ses som diagnostisk
- 🔴 Tvättade Erythrocyter eller IgA-brist givare borde reserveras till de patienter som uppfyller.
 - 🔴 Har haft en anafylaktisk transfusionsreaktion
 - 🔴 Har IgA-brist
 - 🔴 Har anti-IgA.

Sanders Artiklar XI

No 3 "COMMENTARY"

"The entity of IgA-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based"
Transfusion, vol 55, sid 199, 2015 (forts)

TABLE 1. Anaphylactic and severe allergic reactions reported in national hemovigilance schemes*

Hemovigilance scheme	Labile component issues	Total transfusion deaths	Transfusion deaths, anaphylactic reactions	Anaphylactic or severe allergic reactions	IgA or anti-IgA
UK (SHOT) ²²					
2012	2,785,349	2	0	30	One IgA deficient, anti-IgA present
2011	2,893,137	8	1	33	One atypical reaction, IgA deficient, anti-IgA present; normal IgA levels in fatal reaction
France ²³					
2011	3,017,504	11	0	30	No information
The Netherlands (TRIP) ²⁴					
2011	670,983	3	0	20	Two IgA deficient, anti-IgA present
Australia ²⁵					
2010	1,157,394	2	1†	Eight anaphylactic 87 severe allergic	No information
Quebec ²⁶					
2010	338,005	2	0	21	No investigated reactions had low IgA and anti-IgA
US—FDA (annual fatality report) Fiscal Year 2012 ²⁷	NR‡	65	2	NR	IgA deficiency was ruled out in both cases—see text for 2008-2012

* Labile component issues: RBCs, PLTs, FFP, cryoprecipitate (does not include S/D plasma or plasma protein products). Total transfusion deaths: deaths with possible, probable, likely, or certain link to transfusion, according to definitions of each scheme. Transfusion deaths, anaphylactic reactions: subset of total transfusion deaths with anaphylaxis, anaphylactoid, or severe allergic reaction determined to be the possible, probable, likely or certain cause, according to definitions of each scheme. Anaphylactic or severe allergic reactions: number of acute transfusion reactions classified as anaphylactic or anaphylactoid or severe allergy by each scheme.

† Severe allergic reaction.

‡ Approximately 24 million.²⁸

Dagens Agenda



- 💧 **Sanders Artiklar**
 - 💧 1 1995 2 2006 3 2015
- 💧 **Föreslagen handläggning av "Brukare"**
 - 💧 Förebyggande efter reaktion
 - 💧 Vid akut anafylaxi

Föreslagen handläggning av "Brukare" I

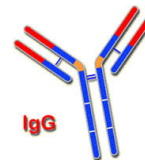
🔴 Förebyggande efter reaktion

- 🔴 1:a artikeln beskriver en lyckad lungtransplantation (utan reaktion) hos en patient med IgA-brist och höga titrar av anti-IgA med tidigare ANAP.
- 🔴 Patienten gavs tvättade blodkomponenter
- 🔴 Går att läsa i
 - 🔴 TRANSFUSION MEDICINE 2014, Vol 24, sid 251

Föreslagen handläggning av "Brukare" II

🔥 Förebyggande efter reaktion

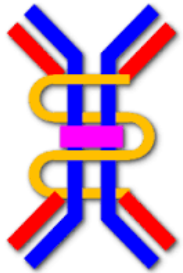
- 🔥 2:a artikeln beskriver hur patienter (10 st) med Immunbrist kan både få intravenös gammaglobulin (IVIG) och blodtransfusion.
- 🔥 Dessa patienter har haft "IgA" anafylaxi
- 🔥 De har "hyposensibiliserats" med sc IVIG
- 🔥 Har sedan kunnat få komponenter under lång tid utan reaktion (upp till 10 år)
- 🔥 Går att läsa i
 - 🔥 Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2014, Vol 41, sid 381



Föreslagen handläggning av "Brukare" III

🔴 Förebyggande efter reaktion

🔴 3:e artikeln beskriver hur en patient med Immunbrist kan få intravenös gammaglobulin (IVIG).



🔴 Pat. har haft "IgA" anafylaxi av IVIG

🔴 Pat. autologtappas på plasma (400 mL) och IVIG preparatet blandas med plasman

🔴 Efter 30 min & upp till 2 timmar ges plasman med IVIG till patienten utan reaktion

🔴 Går att läsa i

🔴 Transfusion 2004, Vol 44, sid 509

Föreslagen handläggning av "Brukare" IV

♦ Vid akut anafyxi



- ♦ Artiklar om allvarliga icke infektiösa transfusionsreaktioner.
 - ♦ 1. Utgiven av "BLC/Lab" Georgia USA
 - ♦ Beskriver förekomst som Sandler
 - ♦ Att förekomst av anti-IgA förutsäger inte reaktion
 - ♦ Vid tidigare ANAP o misstanke om IgA
 - ♦ Använd tvättade eller komponenter från "bristare"
 - ♦ 2. Utgiven av "BLC/Lab & Anestesi" Californien
 - ♦ Beskriver förekomst som Sandler
 - ♦ Vid anafylactoida reaktioner bör IgA övervägas
 - ♦ Ge adrenalin i svåra fall
 - ♦ Steg (från tabell) 1. Stanna transfusion, 2. Ge adrenalin, 3. Ge corticosteroider.
 - ♦ 3. Utgiven av "BLC/Lab & Anestesi" Indien
 - ♦ Beskriver förekomst som Sandler
 - ♦ Att IgA förkommer vid IgA brst
 - ♦ Ge adrenalin om det behövs övervaka.
 - ♦ Steg (från tabell) ge 1. Adrenalin, 2. corticosteroider, 3 tvättade eller IgA-brist komponenter.
- ♦ 1. Anesth Analg 2009, vol 105 sid 759
- ♦ 2. Anesthesiology 2011, vol 115 sid 635
- ♦ 3. Indian Journal of Anaesthesia, 2014, vol 58, sid 543

Dagens Agenda

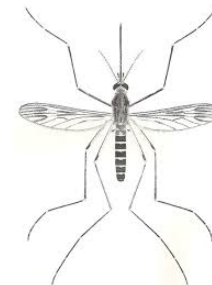


- 💧 **Sanders Artiklar**
 - 💧 1 1995 2 2006 3 2015
- 💧 **Föreslagen handläggning av "Brukare"**
 - 💧 Förebyggande efter reaktion
 - 💧 Vid akut anafylaxi
- 💧 **Läst omkring incidensrapportering**

Läst omkring incidensrapportering I

🔴 Från litteraturen (Artikel 1)

- 🔴 I en artikel om incidentrapportering vid transfusioner från 2016
- 🔴 Retrospektivt undersöktes 17% av alla transfusioner på 4 universitetssjukhus under en 6 mån period (4857) transfusioner.
- 🔴 1,1% var associerade med allvarlig reaktion
- 🔴 Endast 5,1% av dessa var rapporterade.
- 🔴 0,02% var ANAP, Ingen med IgA –anti-IgA
- 🔴 Går att läsa i
 - 🔴 TRANSFUSION 2016, Vol 56, sid 2587



Läst omkring incidensrapportering II



💧 Från litteraturen (Artikel 2)

- 💧 I en artikel om ANAP vid anestesi & kirurgi
- 💧 Retrospektivt undersöktes 245 patienter som undersökts vid Danska Anestesi & Allergicenter
- 💧 Tryptas togs mellan 1-4 h efter reaktionen 112 pos & 133 neg
- 💧 Bland de 33 som fick transfusion 10 ANAT upptäckets och serum IgA bestämdes, alla med normala IgA-nivåer.
- 💧 Alla 10 var svåra reaktioner men endast 1 var rapporterd till DART danska hemovigilanssystemet,
- 💧 Går att läsa i
 - 💧 Vox Sanguinis 2014, Vol 107, sid 158

Dagens Agenda



- 💧 **Sanders Artiklar**
 - 💧 1 1995 2 2006 3 2015
- 💧 **Föreslagen handläggning av "Brukare"**
 - 💧 Förebyggande efter reaktion
 - 💧 Vid akut anafylaxi
- 💧 **Läst omkring incidens rapportering**
- 💧 **Eget fall**

Dagens Agenda



- 💧 **Sanders Artiklar**
 - 💧 1 1995 2 2006 3 2015
- 💧 **Föreslagen handläggning av "Brukare"**
 - 💧 Förebyggande efter reaktion
 - 💧 Vid akut anafylaxi
- 💧 **Läst omkring incidens rapportering**
- 💧 **Eget fall**
- 💧 **Liten summering**

Eget fall I

- Blev uppringd av blodcentralen CSK nattetid (Jour) c:a 02:00 (sept 17)
 - En patient med akut blödning (Hb omkring 80, cancer patient).
 - Akut operation planerades, pga blödningen
 - 4 e-konc beställdes.
 - Patienten hade IgA-brist med hög titer av Anti-IgA

Eget fall II

- 🔴 **Kontakt togs med USÖ.**
 - 🔴 En tvättad enhet fanns tillgänglig.
 - 🔴 Denna enhet skickades med Taxi.
- 🔴 **Akut Operation startades**
 - 🔴 Enheten fanns ej tillgänglig när blodtransfusion behövde startas.
 - 🔴 Narkosläkare fick råd ang steroider / adrenalin.
 - 🔴 Patienten fick 4 standard enheter utan reaktion.



Liten summering

- 🔴 Enligt **Sandler** så skall vi
 - 🔴 Inte bry oss om personer med IgA brist och anti-IgA
 - 🔴 Då det inte finns någon koppling
 - 🔴 Vi skall endast (eventuellt) agera vid känd ANAP och IgA brist / anti-IgA
 - 🔴 Med beredskap för Adrenalin, cortikosteroider & ev tvättade komponenter.
- 🔴 Det finns flera sätt att angripa IgA inducerad anafylaxi, förebyggande
- 🔴 Anestesiologerna behandlar dessa "som vanligt" men bestäm IgA-nivån vid reaktion
- 🔴 Skall vi förlita oss på hemovigilans system så måste rapporteringen kanske förbättras!

FrågoR

