

<b>Titel:</b>	Blodtransfusionsgrænser til meget præmature nyfødte
<b>Forfattergruppe:</b>	Ulla Christensen, Marianne Dahl, Rikke Monrad
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neonatologiudvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Ulla Christensen: <a href="mailto:ullachri@rm.dk">ullachri@rm.dk</a>

## Blodtransfusionsgrænser til meget præmature nyfødte

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Symptomer og objektive fund	1
Undersøgelser	1
Behandling	2
Baggrund	2
Referencer	3
Appendiks	5

### Resume

#### Blodtransfusionsgrænser – Hgb i mmol/l

	Respirator / NIV / CPAP > 25% ilt	CPAP < 25% ilt / High nasal flow /spontan respiration
1. leveuge	< 7	< 6,0
8-21 dage	< 6,0	< 5,0
>21 dage	< 5,5	< 4,5

Grænserne er vejledende; symptomer på anæmi samt barnets almentilstand bør inddrages i beslutningen om transfusion.

Grænserne gælder udelukkende for elektive blodtransfusioner. **Ved akut hypovolæmi pga blødning** kan transfusion være indiceret uanset hæmoglobin.

### Symptomer og objektive fund

**Symptomer på anæmi:** Takykardi, apnøtendens, takypnø, stigende iltbehov, træthed, dårlig trivsel. Alle disse symptomer er uspecifikke, og konkurrerende årsager (f.eks. sepsis, forværring af RDS eller suboptimal ernæring) skal overvejes, ligesom en blodtransfusion ikke nødvendigvis vil medføre bedring af symptomerne.

### Undersøgelser

Retikulocyt-værdien kan efter de første leveuger medtages i beslutningen om transfusion. Husk også, at der kan være usikkerhed forbundet med hæmoglobinnmåling, hvorfor transfusion på baggrund af en enkelt måling bør overvejes nøje (medmindre barnets klinik entydigt peger på transfusionskrævende anæmi).

## Behandling

Der gives 15 ml/kg erytrosytsuspension over 3-4 timer (obs blodproduktets holdbarhed) forudgået af forældresamtykke samt type og forlig.

Der er ikke evidens for at pausere med enteral ernæring i forbindelse med blodtransfusion (1).

## Baggrund

**Mature, raske børns** hæmoglobin falder fra en normalværdi på 9,0-14,0 mmol/l ved fødslen til 6,2-7,4 mmol/l i 8-12 ugers alderen. Denne fysiologiske anæmi forårsages bl.a. af et fald i erythropoetin umiddelbart efter fødslen (pga øget PaO<sub>2</sub>) resulterende i faldende retikulyocytter efter 5-7 dage, barnets hurtige vækst og dermed øgede blodvolumen, samt af føtale erythrocytters korte levetid på 60 dage (2).

**Hos præmature** starter hæmoglobin-faldet kort efter fødslen og når nadir på 4,3-5,0 mmol/l i 4.-8. levedøgn. Denne acceleration skyldes primært blodprøvetagning, som ugentligt forårsager blodtab på 5-37 ml/kg hos VLBW neonatale (2) ud af en samlet blodvolumen på ca 80 ml/kg (3). Hos immature børn er påvist et mediantab pga. blodprøvetagning på 40 ml/kg de første 14 levedøgn, og der ses en stærk korrelation mellem mængden af transfunderet blod og mængden af blodprøve-relateret blodtab (4). Udover den mængde blod, der reelt bliver indsamlet til blodprøvetagning, har VLBW-børn et væsentligt blodtab pga. blod, der kasseres som spildblod i forbindelse med blodprøvetagning (5).

Blodtab i forbindelse med anlæggelse af NVK og andre procedurer, utilstrækkelig ernæring samt sygdomme som fex sepsis kan bidrage yderligere til de præterme børns hæmoglobin-fald.

**Minimering af blodprøvetagning** bør tilstræbes mhp. at udsætte barnet for færrest mulige blodtransfusioner. Derudover er sen afnavling vist at resultere i færre blodtransfusioner hos præmature (6), og anbefales som udgangspunkt til præmature såvel som fødsler til termin (7).

**Blodtransfusioner har potentielle komplikationer**, dels generelle transfusionsrelaterede reaktioner og komplikationer (8), dels er der hos præmature rapporteret association med IVH (9,10), NEC (9), BPD (4,11), ROP (12) og død (13). Derudover er en række konsekvenser af transfusion med adult blod til præmature børn endnu ikke fuldstændig belyst, bl.a.:

- Mulig cirkulation af proinflammatoriske mediatorer fra nedfrosne erythrocytter (14),
- fortynding af føtalt hæmoglobin med et højt antal cirkulerende hæmotopoietiske stamceller (hvis koncentration stiger med faldende gestationsalder (15)),
- risiko for skade pga. hyperoxygenering og frie radikaler, når føtalt hæmoglobin erstattes med adult hæmoglobin (som har mindre iltbindingskapacitet, så større mængde ilt frigives til vævet (16)),
- negativ effekt på secernering af erythropoietin (17),
- potentielt jern-overload af leveren (18) samt
- forhøjet frit jern i plasma (19).

Omvendt vil det enkelte barns udvikling, vækst og helbred formentlig blive påvirket negativt, hvis hæmoglobin-niveauet bliver så lavt, at ilt-tilbuddet til vitale organer kommer under en kritisk lav grænse. F.eks. er der påvist association mellem svær anæmi og NEC (20) hos VLBW-børn. M.h.t. cerebrums udvikling er der først for nylig kommet RCTs med cerebralt langtids-outcome:

**Et Cochrane review fra 2011 (21)** gennemgik 4 RCTs mhp hvorvidt liberale versus restriktive transfusionsgrænser påvirkede **mortalitet eller neurologisk outcome hos VLBW-børn**. I alt 614 patienter indgik, heraf 451 fra **PINT-studiet** (22,23) og 103 fra **Iowa-studiet** (24). Studiernes restriktive transfusionsgrænse i 1., 2. og 3. levedøgn var henholdsvis 7.1 mmol/l, 6.2 og 4.7 mmol for børn med respiratorisk støtte. Der var ikke forskelle i primære outcomes ved udskrivelse. PINT-studiet havde som det

eneste studie follow-up efter 18-21 måneder.

Kognitiv forsinkelse var primært defineret som Bayley score  $< 70$  (minus 2 SD); herved fandtes ikke øget risiko ved restriktive grænser. Efter ændring af kriteriet for kognitiv forsinkelse til Bayley score  $< 85$  (-1 SD) fandtes en RR på 1,21 (CI 1,01-1,4) for det primære outcome død eller alvorlig morbiditet. Cochrane reviewet konkluderer at hæmoglobinværdier under de nævnte restriktive grænser bør undgås.

I et follow up-studie af 55 af børnene fra Iowa-studiet i 8-15 årsalderen fandt man dårligere outcome mht. verbal performance, visuel hukommelse og læsning i den liberale gruppe (25). Ydermere påviste MR af cerebrum mindre hjerner hos børnene i den liberale gruppe end hos børnene i den restriktive gruppe, der i øvrigt havde samme cerebrale volumen som studiets raske kontroller (26). I 6 ugers alderen påvistes lavere erythropoetin-niveau hos børnene i den liberale gruppe, og forfatterne foreslår, at den reducerede cerebrale volumen skyldes den reducerede effekt af erythropoietin, der er kendt som en fremmer af cerebral vækst og af hjernens evne til at komme sig ovenpå cerebral skade. I den restriktive follow-up gruppe var kun 2 piger (mod 16 i den liberale), hvorfor man efterfølgende MR-scannede yderligere 7 præmature piger født på samme hospital og behandlet ud fra restriktive grænser. Også her fandt man signifikant mindre cerebral volumen af den cerebrale hvide substans (27).

I de senere år har en del lande publiceret nationale guidelines med ret restriktive transfusionsgrænser, se Appendiks for skema med britiske, australske, canadiske og hollandske grænser (28).

**ETTNO (Effects of Transfusion Limits on Neurocognitive Outcome)** er et RCT publiceret 2020 med 1013 inkluderede børn med fødselsvægt under 1000 g og median GA 26,3 uger (29). 32 tyske, 2 danske, en tjekkisk og en estonisk afdeling inkluderede børnene i 2011-2014. Børnene blev indenfor de tre første levedøgn randomiseret til restriktive eller liberale transfusionsgrænser, og primære outcome var død eller disability defineret som kognitivt deficit, CP eller svær syns/hørepåvirkning i 24 måneders alderen korrigeret for præmaturitet.

Primært outcome blev vurderet hos 92% af børnene. Der var ikke signifikant forskel i outcome i de to grupper, hverken mht. primære eller sekundære outcomes (NEC, BDP, ROP, vægt ved follow up, varighed af indlæggelse, respiratorisk støtte, behandling med caffeincitrat eller sondeernæring). Eneste outcome med signifikant forskel var vægt ved PMA 36 uger (2113 g i den liberale gruppe, 2068 g i den restriktive,  $p=0,04$ ). Liberale transfusionsgrænser reducerede således ikke sandsynligheden for død eller påvirket neurokognitivt outcome.

I betragtning af de potentielle komplikationer er det derfor hensigtsmæssigt at anvende restriktive transfusionsgrænser. De anbefalede grænser i denne vejledning tager udgangspunkt i ETTNOS restriktive grænser.

Det amerikanske RCT **TOP (Transfusion of Prematures)** er publiceret 2020 og randomiserede indenfor de to første levedøgn 1824 ELBW-børn til liberale eller restriktive transfusionsgrænser med død eller neurodisability i korrigeret to-årsalder som primære outcome (30). Primært outcome blev vurderet hos 93% af børnene, og også her fandt man, at liberale transfusionsgrænser ikke forbedrede sandsynligheden for overlevelse uden neurologisk påvirkning. Heller ikke ved de sekundære outcomes (BDP, ROP, NEC, PVL/IVH 3-4) sås signifikant forskel.

## Referencer

1. Kee Thai Yeo 1, Juin Yee Kong 1, Arun Sasi 2, Kenneth Tan 3, Nai Ming Lai 4 5 6, Tim Schindler 7  
Affiliations expand. PMID: 31684689 PMCID: PMC6815687. **Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotising enterocolitis in preterm infants.** Cochrane Database Syst Rev 2019 Oct 28;2019(10):CD012888.

2. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews*. 2008 Nov 1;9(11):e520. doi: 10.1542/neo.9-11-e520.
3. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):354-366. doi: 10.1111/bjh.16233. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31588563 Review.
4. Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2020 Apr;109(4):679-687. doi: 10.1111/apa.15003. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31505053.
5. Matthew R Rosebraugh<sup>1</sup>, John A Widness, Demet Nalbant, Peter Veng-Pedersen. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia. *Transfusion*. 2013 Jun;53(6):1353-60. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03908.x. Epub 2012 Oct 4. Affiliations expand. PMID: 23033916.
6. DSOG: Sandbjerg-guideline: Sen afnavling, dsog.dk, 2017.
7. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD003248. Doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub3. PMID: 22895933
8. D Stainsby<sup>1</sup>, H Jones, A W Wells, B Gibson, H Cohen, SHOT Steering Group Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol* 2008 Apr;141(1):73-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07022.x.
9. Robert D Christensen<sup>1</sup>, Vickie L Baer, Antonio Del Vecchio, Erick Henry. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Oct;26 Suppl 2:60-3. doi: 10.3109/14767058.2013.830495.
10. Vickie L Baer<sup>1</sup>, Diane K Lambert, Erick Henry, Gregory L Snow, Allison Butler, Robert D Christensen. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 2011 Jun;51(6):1170-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02980.x. Epub 2010 Dec 16.
11. Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep*. 2014 Mar 11;4:4340. doi: 10.1038/srep04340. PMID: 24614152.
12. S E Brooks<sup>1</sup>, D M Marcus, D Gillis, E Pirie, M H Johnson, J Bhatia. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):514-8. doi: 10.1542/peds.104.3.514. PMID: 10469778 DOI: 10.1542/peds.104.3.514.
13. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianny RS, Leone CR, Marba ST, Rugolo LM, Fiori HH, Lopes JM, Martinez FE; Brazilian Network on Neonatal Research. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):371-376.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.040. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21489555.
14. Podestà M, Bruschetti M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples. *PLoS One*. 2015 Sep 29;10(9):e0138680. doi: 10.1371/journal.pone.0138680. eCollection 2015. PMID: 26417990.
15. De Halleux V, Truttman A, Gagnon C, Bard H. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Semin Perinatol*. 2002 Dec;26(6):411-5. doi: 10.1053/sper.2002.37313. PMID: 12537312
16. Timmouth A, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion*. 2006. PMID: 17076859.
17. Keyes WG, et al Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level. *Pediatrics*. 1989. PMID: 2771544.
18. Ng PC, et al Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001. PMID: 11207225.

19. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, Tamai H, Ogihara T. Arch Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 May;84(3):F188-93. doi: 10.1136/fn.84.3.f188.PMID: 11320046
20. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, Easley KA, Josephson CD . Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):889-97. doi:10.1001/jama.2016.1204.PMID: 26934258.
21. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD000512. doi:10.1002/14651858.CD000512.pub2. PMID: 22071798.
22. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 2006;149(3):301-7. [PUBMED: 16939737].
23. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123(1):207-13. [PUBMED: 19117884].
24. Bell EF, et al Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005. PMID: 15930233.
25. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol.* 2011;17(4):347-67. doi:10.1080/09297049.2010.544647. PMID: 21360360.
26. Nopoulos PC, et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011. PMID: 21199970.
27. Benavides A, et al. Long-term outcome of brain structure in female preterm infants: possible associations of liberal versus restrictive red blood cell transfusions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019
28. Lopriore E Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 2019 Jul;36(S 02):S37-S40. doi: 10.1055/s-0039-1691775. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238357 Review.
29. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, Krägeloh-Mann I, Kron M, Essers J, Bühner C, Rellensmann G, Rossi R, Bittrich HJ, Roll C, Höhn T, Ehrhardt H, Avenarius S, Körner HT, Stein A, Buxmann H, Vochem M, Poets CF; ETTNO Investigators. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):560-570. doi: 10.1001/jama.2020.10690.PMID: 32780138.
30. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, Johnson KJ, Crawford MM, Newman JE, Vohr BR, Carlo WA, D'Angio CT, Kennedy KA, Ohls RK, Poindexter BB, Schibler K, Whyte RK, Widness JA, Zupancic JAF, Wyckoff MH, Truog WE, Walsh MC, Chock VY, Lupton AR, Sokol GM, Yoder BA, Patel RM, Cotten CM, Carmen MF, Devaskar U, Chawla S, Seabrook R, Higgins RD, Das A; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2639-2651. doi: 10.1056/NEJMoa2020248.PMID: 33382931

**Appendiks**

Internationale guidelines til sammenligning (fra ref 28):

Resp. støtte:	Storbritanien (2016)		Australien (2016)		Canada (2017)		Holland (2019)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
1. leveuge Hgb mmol/l	6,2-7,5	6,2	6,8-8,1	6,2-7,5	7,1	6,2	7,1	6,2
2. leveuge Hgb mmol/l	5,9-6,2	4,7	6,2-7,8	5,3-6,8	6,2	5,3	6,2	5,3
3. leveuge Hgb mmol/l	5,3-6,2	4,7	5,3-6,8	4,3-6,2	5,3	4,7	5,3	4,7