



Transfusiegerelateerde acute longschade (TRALI) en de exclusie van vrouwelijk quarantaineplasma als voorzorgsmaatregel

Auteur E.A.M. Beckers

Trefwoorden quarantaineplasma, TRALI, TRALI-diagnostiek, voorzorgsmaatregel

Samenvatting

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging ('transfusion-related acute lung injury'; TRALI) is een ernstige complicatie van transfusie, waarvan de pathogenese nog niet geheel is opgehelderd. De donorantistof-patiëntantigeneenhypothese is in dierexperimenteel onderzoek aangetoond. Ook andere factoren, zoals de aanwezigheid van biologisch actieve lipiden in het bloedproduct, spelen een rol. Naar analogie met het 'acute respiratory distress syndroom' (ARDS) is een zogenoemde 'two-hit' hypothese opgesteld, waarbij onderliggende patiëntenkenmerken ook een rol spelen. Door Sanquin is een voorzorgsmaatregel genomen

om de donorantistoffen als oorzaak zoveel mogelijk te elimineren. Deze maatregel houdt de exclusie van vrouwelijke quarantaineplasmaproducten in, die effectief per 1 juli 2007 is ingegaan. Nederlands observationeel onderzoek laat zien dat in 50% van de gemelde TRALI-gevallen incompatibele leukocytreactieve antistoffen worden aange troffen. De helft hiervan betrof vrouwelijke quarantaineplasmaproducten. Deze gegevens lijken invoering van de voorzorgsmaatregel te ondersteunen, maar laten ook zien dat deze maatregel niet de definitieve oplossing zal zijn.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2009;2:15-8)

Inleiding

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging ('transfusion-related acute lung injury'; TRALI) is een zeldzame, maar ernstige en soms dodelijke complicatie van bloedtransfusie. Het acroniem TRALI werd voor het eerst gebruikt door Popovski in 1985, die als eerste een serie beschreef van 36 ziektegevallen in een grote Amerikaanse kliniek.¹ De eerste meldingen van ernstige pulmonale reacties werden al in de jaren 50 van de vorige eeuw beschreven en geduid als hypersensitiviteitsreacties.² De laatste 10 jaar staat TRALI als transfusie-reactie sterk in de belangstelling. De grotere bekendheid met deze complicatie heeft ertoe geleid dat TRALI in toenemende mate wordt herkend. Volgens gegevens van de Amerikaanse FDA is het een van de meest voorkomende ernstige transfusie-reacties, en is TRALI de belangrijkste oorzaak van transfusiegeassocieerde mortaliteit.

Definities

De diagnose TRALI wordt gesteld op basis van klinische en radiologische bevindingen. In 2004 zijn in een internationale consensusbijeenkomst criteria vastgesteld (zie *Tabel 1 en 2*).³ Samenvattend wordt TRALI gedefinieerd als een nieuwe episode van acute longschade, optredend gedurende of binnen 6 uur na transfusie, met radiologische tekenen van beiderzijds alveolair oedeem. Het is van belang te benadrukken dat het gaat om een klinische diagnose. De door Sanquin verrichte TRALI-diagnostiek is vooral donorgelateerd en sluit de klinische diagnose niet uit.

Pathogenese

Het precieze mechanisme waardoor TRALI kan optreden, is nog niet volledig opgehelderd. Twee pathogenetische mechanismen worden verondersteld. Het optreden van het acute longbeeld is van

Tabel 1. Criteria voor transfusiegerelateerde acute longbeschadiging ('transfusion-related acute lung injury'; TRALI) en mogelijke TRALI volgens de 'Canadian consensus conference criteria'.

TRALI
ALI
<ul style="list-style-type: none"> - acuut optredend - hypoxemie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg of saturatie $< 90\%$ zonder extra zuurstof) - bilaterale longinfiltraten op de röntgenfoto van de longen - geen tekenen van linkeratriumhypertensie (zoals bij overvulling)
geen ALI voor transfusie
gedurende of binnen 6 uur na transfusie
geen andere risicofactoren voor ALI aanwezig
Mogelijke TRALI
ALI
geen ALI voor transfusie
gedurende of binnen 6 uur na transfusie
andere risicofactor voor ALI aanwezig

oudsher geassocieerd met donorantistoffen die in staat zijn om leukocyten van de patiënt te agglutineren (leukoagglutininen of antistoffen die gericht zijn tegen 'human neutrophil antibodies' (HNA)), te activeren, waarna endotheelschade ontstaat van het longvaatbed. Ook antistoffen tegen 'human leukocyte antigen' (HLA)-klasse-I-antigenen worden in staat geacht om granulocyten van de patiënt te activeren. De laatste jaren is ook aangetoond dat antistoffen die gericht zijn tegen HLA-klasse-II-antigenen, via de monocytenuctiveringroute, aanleiding kunnen geven tot granulocytenactivering en agglutinatie. De antistof-antigeenhypothese kon in dierexperimenteel onderzoek worden aangetoond.^{4,5} Een volledige verklaring gaf dit echter niet. Bij ongeveer 2/3 van beschreven TRALI-gevallen konden oorzakelijke donorantistoffen worden aangetoond; bij een belangrijk deel van de patiënten kon dit niet. Look-backstudies waarin de effecten van reeds toegediende (plasma)producten van donors, met aangetoonde leukocytreactieve antistoffen, werden nagegaan, lieten zien dat slechts bij een zeer beperkt aantal gevallen transfusiële reacties werden waargenomen. Silliman et al. toonden aan dat niet alleen antistoffen leukocyten konden activeren, maar dat er ook een rol lijkt te zijn weggelegd voor zogenoemde biologisch actieve lipiden, die accumuleren in bloedproducten tijdens de bewaarduur.⁶ Naar analogie met 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) werd een 'two-hit' hypothese opgesteld,

Tabel 2. Risicofactoren voor 'acute lung injury' (ALI).

sepsis
aspiratie
pneumonie
toxische inhalatie
longcontusie
bijna verdrinking
polytrauma
brandwonden
acute pancreatitis
cardiopulmonale bypass
overdosis drugs

waarin de onderliggende ziekte als eerste hit geldt; de infusie van donorantistoffen of biologisch actieve stoffen in het donorbloed als tweede hit.

Voorzorgsmaatregel

Per 1 oktober 2006 heeft Sanquin als voorzorgsmaatregel ingesteld, dat alleen quarantaineplasma (verkregen uit plasmaferese) afkomstig van mannelijke donors zonder transfusie in de voorgeschiedenis gebruikt mogen worden voor toediening aan patiënten. Dit betekent niet dat vrouwelijke donors geen plasma mogen afstaan. Plasmaproducten die afkomstig zijn van vrouwelijke aferesedonors worden gebruikt voor fractionering, net als plasma dat afkomstig is van volbloedafnames.

Om redenen van logistiek en efficiëntie werd besloten om de bestaande voorraad plasmaproducten ongemoeid te laten. Aannemend dat na 9 maanden de bestaande voorraad grotendeels zou zijn verbruikt, geldt als datum van effectieve ingang van de genomen voorzorgsmaatregel: 1 juli 2007. Vanaf deze datum mag gesteld worden, dat in de klinische praktijk alleen mannelijke aferesequarantaineproducten gebruikt worden voor toediening aan patiënten.

De voorzorgsmaatregel heeft als doel om de blootstelling van patiënten aan donorantistoffen te beperken om daarmee het risico op TRALI te verminderen. Afhankelijk van het aantal zwangerschappen kunnen HLA-antistoffen worden aangetoond tot 20% van de vrouwen. De voorzorgsmaatregel werd mede gebaseerd op gegevens uit hemovigilantiesystemen, met name uit het Verenigd Koninkrijk, waar een dergelijke maatregel al vanaf 2004 van kracht werd, waarna een afname van het aantal TRALI-gevallen werd gemeld.

Uit de hemovigilantiedata vanuit de Scandinavische landen, waar het gebruik van solvent-detergentbehan-



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging ('transfusion-related acute lung injury'; TRALI) is een klinische diagnose waarvoor consensuscriteria gelden: acute dyspneu, met aangetoonde hypoxemie, in aanwezigheid van bilaterale alveolair longoedeem, tijdens of binnen 6 uur na transfusie optredend.
2. Elke TRALI-reactie moet worden gemeld aan het landelijke hemovigilantie bureau Transfusie Reacties in Patiënten (TRIP) en de Klinisch Consultatieve Dienst van de regionale Sanquin Bloedbank.
3. Het uitsluiten van vrouwelijke quarantaineplasmaproducten is een voorzorgsmaatregel, dat gebaseerd is op data afkomstig van (inter)nationale hemovigilantiedata.
4. Het uitsluiten van vrouwelijke quarantaineplasmaproducten draagt bij aan een vermindering van het aantal TRALI-gevallen, maar vormt geen definitieve oplossing.

deld plasma (ESDEP) gemeengoed is, werd gerapporteerd dat TRALI-reacties niet zouden voorkomen. Door het poolen van vele plasma-eenheden zouden eventueel aanwezige leukocytreactieve antistoffen dermate worden verdund, of zelfs worden geadsorbeerd aan aanwezige cellulaire bestanddelen, dat klinische effecten niet meer optreden.

De focus van TRALI-veilige plasmaproducten ligt in de eliminatie van leukocytreactieve antistoffen, als oorzakelijk agens voor de ernstige longschade. De wetenschappelijke basis voor deze aanname is echter smal. Weliswaar wordt in een aantal series, waaronder ook in het Nederlandse Sanquin TRALI-onderzoek, bij 70-75% van de gerapporteerde gevallen bij tenminste 1 donor leukocytreactieve antistoffen aangetroffen, maar een controle groep (zonder TRALI) ontbreekt veelal.^{7,8} Uitgaande van de relatieve bijdrage van vrouwelijke producten per casus en van gegevens over het aantal zwangerschappen, kon worden berekend dat de a-priorikans op het aantonen van donorantistoffen in de Nederlandse situatie 37% was. De rol van donorantistoffen bij TRALI werd in een systematisch literatuuronderzoek geanalyseerd door Middelburg et al.. Geconcludeerd werd dat 80% van alle TRALI-meldingen (zoals gepubliceerd) toegeschreven konden worden aan expositie aan donorantistoffen en dat er een 15-voudig vergrote kans is op het ontwikkelen van TRALI bij een patiënt die wordt blootgesteld aan donorantistoffen.⁹

Deze resultaten lijken het belang van de genomen voorzorgsmaatregel te bevestigen.

Uit de eerste analyses van Nederlandse TRALI-data kan echter worden geconcludeerd dat bij 50% van

de meldingen er geen incompatibele donorantistoffen konden worden aangetoond. Bij de TRALI-meldingen waarbij wel incompatibele donorantistoffen werden aangetroffen (alloïmuun TRALI), waren bij de helft alleen vrouwelijke plasmaproducten betrokken. Dus, bij (slechts?) ongeveer een kwart van de onderzochte gevallen (12 van de 49) waren vrouwelijke plasmaproducten met leukocytreactieve antistoffen betrokken, die door exclusie van vrouwelijk plasma voorkomen had kunnen worden. Andere bloedproducten waren erythrocytenconcentraten en buffycoats (voor de productie van trombocytenconcentraten), van zowel mannelijke als vrouwelijke donors.⁸ In dit verband is het opvallend dat de Scandinavische data in het geheel geen TRALI-gevallen melden, terwijl toch verwacht mag worden, dat ook in deze landen TRALI door andere dan plasmaproducten kan worden veroorzaakt.

Het Nederlandse onderzoek laat zien (en wordt ondersteund door buitenlandse data), dat de bijdrage van vrouwelijk plasma aan het optreden van TRALI beperkter lijkt te zijn dan wellicht eerder was aangenomen, en dat de exclusie van vrouwelijk plasma zeker niet de definitieve oplossing zal zijn.^{7,8} Het blijft van belang om alle TRALI-gevallen te melden en om bij alle betrokken donors de aanwezigheid van leukocytreactieve antistoffen aan te tonen, c.q. uit te sluiten. De TRALI-diagnostiek bij donors heeft ten doel om adequate preventieve donormaatregelen te treffen, zodat het risico op TRALI kan worden verkleind. Alle donors krijgen als aparte vermelding: betrokken bij TRALI-melding. Donors met incompatibele leukocytreactieve antistoffen en donors die tweemaal betrokken zijn bij een melding worden van

verdere donaties uitgesloten. Plasmadonors kunnen worden omgezet van quarantaineplasmadonors naar plasmadonors voor fractionering.

Conclusie

Per 1 juli 2007 is de voorzorgsmaatregel om vrouwelijke plasmaproducten uit te sluiten van transfusie effectief. De maatregel is gebaseerd op de aanname dat leukocytreactieve antistoffen, die vaker bij vrouwelijke dan bij mannelijke donors worden aangetroffen, een causale rol spelen in de pathogenese van TRALI. Observatieve onderzoeksgegevens ondersteunen deze aanname, maar laten ook zien dat deze maatregel niet de definitieve oplossing zal zijn.

Referenties

1. Popovsky MA, Moore SB. *Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion* 1985;25:573-7.
2. Barnard RD. *Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. NY State J Med* 1951;51:2399-02.
3. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. *Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion* 2004;44:1774-89.
4. Seeger W, Schneider U, Kreuzler B, Von Witzleben E, Walmrath D, Grimminger F, et al. *Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. Blood* 1990;76:1438-44.
5. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, Bohle RM, Weiss T, Sibelius U, et al. *Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. Blood* 2006;107:1217-9.
6. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL, et al. *Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. J Clin Invest* 1998;101:1458-67.
7. Zupanska B, Uhrynowska M, Michur H, Maslanka K, Zajko M. *Transfusion-related acute lung injury and leucocyte-reacting antibodies. Vox Sang* 2007;93:70-7.
8. Van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, Porcelijn L, Danovic F, Wollersheim JA, et al. *Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) reports in the Netherlands: an observational study. Submitted for publication.*
9. Middelburg RA, Van Stein D, Briët E, Van der Bom JG. *The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. Transfusion* 2008;48:2167-76.

Ontvangen 20 december 2008, geaccepteerd 5 januari 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. E.A.M. Beckers, internist-transfusiespecialist

Sanquin Bloedbank Regio Zuidwest
Klinisch Consultatieve Dienst
Wytemaweg 10
3015 CN Rotterdam
Tel.: 010 463 06 03
E-mailadres: e.beckers@sanquin.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.