

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging: de adembenemende zijde van bloed

Auteurs R. Komdeur, J. Slomp, B.S. Hylkema en W.M. Smit

Trefwoorden antileukocytenantilichamen, biologisch actieve lipiden, TRALI, transfusie

Samenvatting

'Transfusion-related acute lung injury' (TRALI) is een complicatie van transfusie, die potentieel levensbedreigend is en waarvan de incidentie wordt onderschat. Er zijn twee verschillende hypothesen gepostuleerd betreffende het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van deze complicatie, waarbij er respectievelijk een sleutelrol is voor allo-antilichamen en biologisch actieve lipiden. Beide theorieën hebben gemeenschappelijk dat er leukocyten worden geactiveerd, waardoor er cytokines vrijkomen. De daarop volgende beschadiging van het longcapillairenendotheel leidt tot lekkage van eiwitrijk vocht naar de alveolaire ruimte, waardoor longoedeemvorming ontstaat.

In Nederland worden momenteel geen preventieve maatregelen genomen tegen TRALI. Redenerend vanuit de allo-antilichaamtheorie moet het risico dalen door multipara te excluderen van donorschap voor plasmabevattende bloedproducten. Deze redenering heeft reeds in Groot-Brittannië een ingang gevonden. In Nederland worden

donoren die betrokken zijn geweest bij patiënten die TRALI hebben ontwikkeld, in de regel uitgesloten van verdere donatie. Om het ontstaan van biologisch actieve lipiden te minimaliseren dient de bewaartijd van cellulaire bloedproducten zo kort mogelijk te zijn.

TRALI blijft voornamelijk een klinische diagnose die bevestigd kan worden door laboratoriumdiagnostiek. Met het stellen van de diagnose TRALI kunnen ondersteunende maatregelen worden genomen. Voor ernstige vormen van TRALI wordt een mortaliteit oplopend tot 25% gerapporteerd, ondanks een gunstiger verloop ten opzichte van patiënten die het 'acute respiratory distress syndrome' door andere oorzaken hebben ontwikkeld.

Met het toenemende inzicht in de pathogenetische mechanismen kan worden gestreefd naar effectievere behandelingen, maar er dient bij voorkeur gestreefd te worden naar preventie van TRALI.

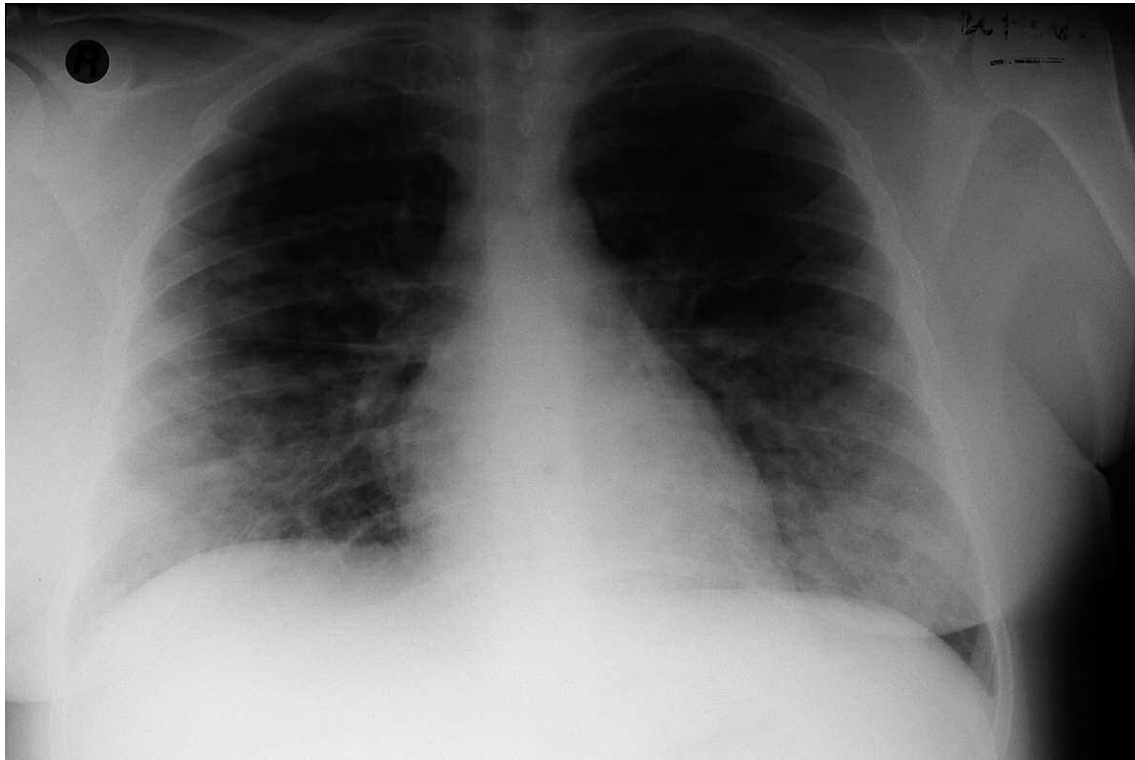
(Ned Tijdschr Hematol 2005;2:165-173)

Inleiding

Het 'transfusion-related acute lung injury' (TRALI)-syndroom is een potentieel levensbedreigende complicatie van bloedproductentransfusie.¹ Longverschijnselen zijn obligaat aanwezig, maar variëren van milde dyspneu tot respiratoir falen met een noodzaak tot mechanische beademing. De symptomen beginnen meestal binnen twee uur na transfusie, maar kunnen nog tot zes uur na transfusie ontstaan. Alle soorten plasmabevattende bloedproducten kunnen met het ontstaan van TRALI worden geasso-

ciëerd. De oorzaak voor het ontstaan van TRALI is nog niet volledig opgehelderd, maar er lijkt een rol weggelegd voor allo-antilichamen tegen leukocyten en ook voor in bloedcomponenten aanwezige biologisch actieve lipiden.

De incidentie van het TRALI-syndroom wordt geschat op 1 per 5.000 transfusies.² Met een mortaliteit van circa 6% komt TRALI, na ABO-incompatibiliteit, op de tweede plaats van transfusiegerelateerd overlijden.³⁻⁵ De werkelijke incidentie van TRALI wordt echter onderschat.^{6,7} Ook voor de Nederlandse



Figuur 1. X-thorax gemaakt van een 28-jarige vrouw (casus 1) drie uur na de transfusie. Zichtbaar zijn onscherp begrensd vlekkelijke afwijkingen in beide longen. Dit beeld past bij alveolair oedeem.

situatie blijkt dat TRALI zelden wordt gerapporteerd.⁸ Door de hoge frequentie van transfusiebehandelingen en de eerdergenoemde latentietijd tot het optreden van verschijnselen, kunnen gezondheidswerkers uit alle geledingen met TRALI-patiënten worden geconfronteerd. Tijdige onderkenning van de presentatie, bekendheid met het beloop van de complicatie en de te nemen maatregelen, maken de prognose van de TRALI-patiënt gunstig.

Ziektegeschiedenissen

Casus 1

Een 28-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich met hematomen en cutane en mucosale petechiae ten gevolge van trombotische trombocytopenische purpura (TTP; morbus Moschowitz). Bij laboratoriumonderzoek werd het kenmerkende microangiopatische bloedbeeld gevonden, bestaande uit een normocytair anemie (hemoglobine 5,7 mmol/l; normaal 7,5-10,0 mmol/l) met schizocyten in de perifere bloeduitstrijk en een trombocytopenie van $5 \times 10^9/l$ (normaal:

150-400 $\times 10^9/l$). Als uiting van hemolyse waren een verhoogd ongeconjugeerd bilirubine van 44 $\mu\text{mol/l}$ (normaal: $<12 \mu\text{mol/l}$) en een verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH) van 1.670 U/l (normaal: $<450 \text{ U/l}$) aanwezig. De nierfunctie was ongestoord.

De behandeling werd gestart met dagelijkse plasmferese (50 ml 'fresh-frozen plasma' (FFP) per kg lichaamsgewicht) en toediening van prednison (1,5 mg per kg lichaamsgewicht). Met deze behandeling werd de ziekteactiviteit binnen 9 dagen teruggedrongen, hetgeen bleek uit het stijgen van de hemoglobineconcentratie tot 6,6 mmol/l, de normalisatie van het trombocytenaantal en het dalen van de ongeconjugeerde bilirubine en de LDH-waarde. Op dag 19, gerekend vanaf het stellen van de diagnose, werd de patiënte uit het ziekenhuis ontslagen en verder poliklinisch behandeld met FFP-infusies.

Tijdens een toediening van plasma op dag 30 na diagnose van TTP, werd de patiënte binnen een uur na de start van de transfusie hevig kortademig. De bloeddruk was lager dan tevoren (100/70 mmHg), met een pols van 120 per minuut. Bij auscultatie van

de longen werden grove rhonchi bij zowel inspiratie als expiratie over alle longvelden gehoord. De lichaamstemperatuur van de patiënte was 38,2°C en steeg in een verloop van 10 uren tot 40,5°C. De transfusie werd stopgezet en de patiënte kreeg zuurstof toegediend.

Bij arteriële bloedgasanalyse, onder toediening van 4 liter zuurstof per minuut, werden de volgende waarden gemeten: pH 7,43; PaCO₂ 4,8 kPa; PaO₂ 6,7 kPa; bicarbonaat 24 mmol/l; zuurstofsaturatie 86%. Bij laboratoriumdiagnostiek werden geen aanwijzingen voor hemolyse ontdekt. Een electrocardiografie (ECG) toonde een sinustachycardie van 110 per minuut zonder aanwijzingen voor myocardischeemie. Röntgenonderzoek van de thorax toonde uitgebreid alveolair oedeem in beide longen bij een normale hartgrootte (zie *Figuur 1* op pagina 166).

Omdat de patiënte eerder nooit tekenen van hartfalen had vertoond, het lichamelijk onderzoek daarvoor geen aanknopingspunten gaf en het transfusievolume gering was geweest (er was minder dan 250 ml toegediend), werd overvulling onwaarschijnlijk geacht. Bij de differentiële diagnose werd een allergische reactie op het toegediende plasma, bacteriële contaminatie van het plasma of TRALI overwogen. Onder verdenking van een allergische reactie kreeg de patiënte 75 mg prednison en 2,5 mg clemastine i.v. toegediend. De patiënte werd overgebracht naar de Intensive Care (IC)-afdeling en daar ondersteunend beademd via een gelaatsmasker met continue positieve luchtdruk. De ingezette bloedkweken bleven negatief voor micro-organismen. Na 24 uur verblijf op de IC waren de klachten sterk verbeterd, was de koorts verdwenen en had de patiënte een zuurstofsaturatie van 97% gemeten met een 'pulse oximeter'. Het gelaatsmasker werd verwijderd, waarna de patiënte ook zonder extra zuurstoftoediening een adequate zuurstofsaturatie behield. Bij overplaatsing naar een verpleegafdeling bedroeg de bloeddruk 140/75 mmHg bij een pols van 80 per minuut.

Het klinisch beeld van de patiënte werd als meest passend bij TRALI geïdentificeerd. Bij de volgende plasmafusies deden zich geen complicaties voor. De patiënt was veertien maanden na de diagnose TTP in volledige remissie.

De transfusiële reactie werd kenbaar gemaakt aan het transfusielaboratorium en het betrokken zakje plasma werd apart gehouden voor onderzoek. Microbiologisch onderzoek van het plasmarestant, afkomstig van meerdere donoren, bracht geen bacteriële contaminatie aan het licht. Bij twee van de donoren

werden antilichamen aangetoond gericht tegen HLA van de ontvanger. Bij kruisproeven van het afzonderlijke plasma van deze twee donoren, werden de leukocyten van de ontvanger door slechts één van beide geactiveerd. De donor die dit plasma had geleverd werd uitgesloten van verdere bloeddonatie.

Casus 2

Een 59-jarige man heeft sinds jaren een myelodysplastisch syndroom met daarnaast atherosclerotisch vaatlijden en verminderd functioneren van het linkerventrikel ten gevolge van coronaire insufficiëntie. Vanwege de coronaire insufficiëntie heeft deze patiënt een coronaire bypasschirurgie ondergaan. Bij transformatie van de myelodysplasie naar een chronische myelomonocyten leukemie traden progressieve anemie en trombocytopenie op. Vanwege de verminderde hartfunctie was intensieve chemotherapeutische behandeling van deze leukemie niet mogelijk. Er werd daarom gekozen voor ondersteunende maatregelen en transfusies van erythrocyten en trombocyten. Gedurende één van de trombocyten-transfusies werd de patiënt opeens kortademig. Zijn bloeddruk bedroeg 118/60 mmHg bij een pols van 107 per minuut en zijn lichaamstemperatuur was 38,6 °C.

Vanwege de belaste cardiale voorgeschiedenis werd aanvankelijk aan overvulling gedacht. De patiënt had echter geen tekenen van een verhoogde centraal veneuze druk en bij auscultatie van het hart waren er geen nieuwe bevindingen. De troponine-I-waarde, als parameter voor myocardischeemie, bevond zich in het bereik van de normaalwaarden. Bij de differentiële diagnose werd een allergische reactie op het bloedproduct en TRALI overwogen. Een röntgenafbeelding van de thorax toonde een vergroot hart, hetgeen echter ook op afbeeldingen van maanden tevoren was waargenomen. Voorts was er sprake van diffuus versterkte interstitiële longtekening, passend bij alveolair longoedeem. De patiënt werd voor korte tijd opgenomen op de IC-afdeling en daar non-invasief beademd. Binnen twee dagen was de patiënt hersteld. Door het verdwijnen van het longoedeem was de röntgenfoto weer als tevoren.

Onder het vermoeden van TRALI werd het betrokken trombocytenconcentraat onderzocht op antistoffen gericht tegen leukocyten. Inderdaad werd bij één van de donoren antistoffen aangetoond die gericht waren tegen HLA van de ontvanger. In het zakje had zich 250 ml plasma van deze donor bevonden. De donor in kwestie werd uitgeschreven uit het donorregister.

Tabel 1. Criteria voor 'acute lung injury' en 'acute respiratory distress syndrome'.¹⁰

ALI	ARDS
gestoorde oxygenatie: ratio $PaO_2 : FiO_2 < 300$ mmHg rekenvoorbeelden: <i>$PaO_2 < 8,4$ kPa bij $FiO_2 0,21$</i> <i>$PaO_2 < 14,0$ kPa bij $FiO_2 0,35$</i> <i>$PaO_2 < 20$ kPa bij $FiO_2 0,50$</i> (onafhankelijk van positieve eindexpiratoire beademingsdruk) acuut optredend X-thorax: dubbelzijdig longoedeem wiggedruk arteria pulmonalis < 18 mmHg, óf geen klinische verdenking op het bestaan van verhoogde druk in linkeratrium	sterk gestoorde oxygenatie: ratio $PaO_2 : FiO_2 < 200$ mmHg rekenvoorbeelden: <i>$PaO_2 < 5,6$ kPa bij $FiO_2 0,21$</i> <i>$PaO_2 < 9,3$ kPa bij $FiO_2 0,35$</i> <i>$PaO_2 < 13,3$ kPa bij $FiO_2 0,50$</i>
Omrekenfactor van "kPa" naar "mmHg": $\times 7,5006$, PaO_2 =partiële arteriële zuurstofspanning (normaalwaarde ± 12 kPa), FiO_2 =fractionele geïnspireerde zuurstofconcentratie (normaalwaarde 0,21; buitenlucht), ALI='acute lung injury', ARDS='acute respiratory distress syndrome'.	

Klinische presentatie en epidemiologie

TRALI is een klinisch syndroom, gekarakteriseerd door bilateraal longoedeem en acuut optredende hypoxemie, waarvan het optreden in zekere tijdsrelatie tot een transfusie staat. Als begeleidende verschijnselen kunnen hypotensie, koorts en rillingen optreden.^{9,10} De verschijnselen treden op binnen zes, maar meestal binnen twee uur gerekend vanaf het starten van de transfusie.¹¹ TRALI kan mild tot levensbedreigend verlopen, uiteenlopend van subklinisch, een beeld van acute lung injury (ALI) tot en met het acute respiratory distress syndrome (ARDS).^{10,12} De criteria van ALI en ARDS staan vermeld in *Tabel 1*.

In de meest ernstige vorm is de klinische presentatie van TRALI niet te onderscheiden van ARDS dat door andere oorzaken is ontstaan, tenzij de tijdsrelatie met een transfusie is opgemerkt. In een recent geformuleerde consensus wordt gesteld dat er sprake is van TRALI indien binnen 6 uur na transfusie aan de ALI-criteria wordt voldaan, mits andere oorzaken van ALI kunnen worden uitgesloten en er geen sprake was van ALI voor aanvang van de transfusie.¹¹

Bij röntgenonderzoek worden alveolaire en interstitiële consolidaties van de longen waargenomen. Aanvankelijk kunnen deze afwijkingen beperkt zijn, maar na verloop van uren is volledige sluiering van de longen geen zeldzaamheid.¹ Bij 80% van de patiënten verdwijnen de longafwijkingen restloos

binnen 96 uur.² Er zijn voor TRALI geen chronische pulmonale complicaties beschreven.

Onbekendheid met het beeld, het ontbreken van een eenduidige definitie en een gebrek aan een doorslaggevende diagnostische snelbepaling, hebben tot gevolg dat de exacte incidentie van TRALI niet bekend is. De incidentie vanuit de eerste studies wordt geschat op 1 per 5.000 transfusies. In een prospectief gerandomiseerd onderzoek ontwikkelde 1% van de patiënten die een transfusie ontvingen een ernstige vorm van TRALI.¹² In deze studie werd bij een geselecteerde patiëntengroep van een IC-afdeling de respiratoire functie geanalyseerd na ontvangst van minstens twee eenheden plasma van één en dezelfde donor. Een van deze plasma-eenheden was afkomstig van niet-geïmmuniseerde donoren (geen voorafgaande zwangerschap/geen transfusies ontvangen) en één van een multipara (drie of meer levendgeboorten). Na transfusie van het plasma afkomstig van de multipara ontwikkelden de ontvangers een meestal subklinisch verlopend gestoorde oxygenatie. Deze uitkomsten onderstrepen dat TRALI relatief frequent voorkomt en dat de klinische presentatie opmerkelijk variabel is. In één van de eerste op TRALI-gerichte onderzoeken vanuit de 'Mayo Clinic' (Verenigde Staten van Amerika) werd een mortaliteit van 6% gerapporteerd.² Latere onderzoeken melden een mortaliteit variërend van 5 tot 25%.^{3,13,14} Het is daarbij waarschijnlijk dat de hoogste mortaliteitsgegevens betrek-

king hebben op groepen die voor het merendeel door de meer ernstige gevallen worden gevormd.

In Nederland werden in 2003 door 72 ziekenhuizen in totaal 1.092 meldingen van transfusiereacties gerapporteerd aan de stichting Transfusie Reacties in Patiënten (TRIP), waarvan een zestal veronderstelde TRALI-patiënten.¹⁵ TRIP is het landelijk registratiesysteem waarin, sinds januari 2003, op vrijwillige basis gemelde transfusiereacties worden opgenomen via een uniform opgesteld formulier.

Pathogenese

Het optreden van TRALI is beschreven voor elk type plasmabevattend bloedproduct. Twee verschillende pathogenetische mechanismen, waarbij respectievelijk allo-antilichamen en biologisch actieve lipiden betrokken zijn, worden hier besproken.

Allo-antilichamen

Met een transfusie worden onbedoeld de antilichamen afkomstig van de donor aan de ontvanger toegediend. Allo-antilichamen gericht tegen granulocyten, tegen HLA-klasse-I en -II op neutrofiele granulocyten en allo-antilichamen tegen HLA-klasse-II op monocytten spelen een centrale rol in het ontstaan van TRALI.^{2,16,17} De interactie van het antilichaam met het antigeen leidt tot activering van leukocyten van de ontvanger, waarna deze met antilichaambedekte leukocyten zich preferentieel blijken te hechten ter hoogte van de pulmonale capillaren.¹⁸ De cytokines, waaronder interleukine (IL)-6 en IL-8, die door de geactiveerde leukocyten worden uitgestoten beschadigen het endotheel. Hierdoor neemt de vaatpermeabiliteit toe en lekt eiwitrijke vloeistof naar de alveolaire ruimte, waardoor er longoedeem ontstaat.

Vanwege het potentiële risico van TRALI is de inzet van donoren met een verhoogd risico op allo-antistoffen een punt van discussie. Dit betreft met name vrouwen die zwanger zijn geweest en donoren die zelf transfusies hebben ontvangen. Ruim 20% van de vrouwen met drie of meer zwangerschappen heeft detecteerbare anti-HLA-antilichaamtiter, in tegenstelling tot circa 7% van de algemene populatie.¹⁹ Deze vrouwen hebben deze antilichamen ontwikkeld door blootstelling aan foetale antigenen afkomstig van de vader.

Voorlopige studieresultaten wijzen inderdaad op een verhoogd risico op respiratoire dysfunctie na transfusie met bloedproducten afkomstig van multipara.^{6,12} Er is echter een controverse over de stelling dat mul-

tipariteit als contra-indicatie voor bloeddonaatie moet gelden, omdat zeker niet elk anti-HLA-antilichamenbevattend transfusieproduct altijd een TRALI-patiënt tot gevolg heeft.

Gegevens van een Engelse landelijke transfusiereactieregistratie, indicatief voor een hogere frequentie van TRALI na plasmabevattende producten vergeleken met rode bloedcelconcentraten, hebben er toe geleid dat in Groot-Brittannië plasmarijke bloedproducten, zoals FFP, zoveel mogelijk door mannelijke donoren worden geleverd.¹⁴ Uit recente studies blijkt dit inderdaad een risicoreductie te geven, maar het is geen gegarandeerde benadering om TRALI te voorkomen.^{20,21}

Biologisch actieve lipiden

Meldingen van TRALI waarbij geen HLA-specifieke antilichamen bij zowel donor als ontvanger werden gedetecteerd, hebben geleid tot een alternatief pathogenetisch model met de zogenoemde biologisch actieve lipiden als middelpunt. Deze lipiden ontstaan bij het bewaren van cellulaire bloedcomponenten. Silliman et al. toonden aan dat biologisch actieve lipiden in staat zijn om neutrofiele granulocyten te activeren.²² Door de activering van het mitochondriële elektrontransport worden vrije zuurstofradicalen gevormd die longbeschadiging kunnen veroorzaken. Dierexperimentele modellen hebben steun geleverd voor deze hypothese.²³

De concentratie van bioactieve lipiden is gerelateerd aan de bewaartijd van bloedproducten. Het is gebleken dat een langere bewaartijd gerelateerd is aan een toename van de incidentie van TRALI.²⁴ Dit mechanisme voorspelt dat alle cellulaire bloedcomponenten, inclusief lichaamseigen bloedcomponenten, TRALI kunnen veroorzaken. Covin et al. hebben inderdaad melding gemaakt van TRALI na teruggave van lichaamseigen bloedcomponenten.²⁵ Het is onbekend bij welke concentraties van biologisch actieve lipiden het mechanisme dat leidt tot TRALI wordt geïnitieerd.

De onderzoeksgroep van Silliman poneert de hypothese dat die kritische concentratie per patiënt verschilt. Ze stellen een tweestappenmodel voor. De eerste stap is de onderliggende ziekte van de patiënt (bijvoorbeeld sepsis), waardoor neutrofiele granulocyten in de longen sekwestreren. De tweede stap is de transfusie, waardoor de biologisch actieve lipiden geïntroduceerd worden en de neutrofielen worden geactiveerd. Hierdoor ontstaat longvaatbeschadiging en capillaire lekkage van eiwitrijk vocht naar de alveolaire ruimte.

Tabel 2. Differentiële diagnostiek 'transfusion related acute lung injury'

Oorzaak transfusiecomplicatie	Kenmerken
volumeoverbelasting	hypertensie, vergrote polsdruk, tachycardie, hoofdpijn (aspecifiek), verhoogde centraal veneuze druk, wiggedruk arteria pulmonalis verhoogt, snelle verbetering onder diuretische therapie.
hartfalen	belaste cardiale voorgeschiedenis, extra harttonen, nieuwe of gewijzigde soufflé, ECG-afwijkingen, 'brain-type natriuretic peptide' is verhoogd.
allergische reactie op het transfusieproduct	antilichamen reageren tegen donorantigenen of tegen allergenen (medicamenten, voedingsbestanddelen), bronchospasmen, cyanosis, hypotensie, erytheem; longoedeem treedt niet op.
bacteriële contaminatie van het transfusieproduct	koorts, hypotensie, positieve kweken van het transfusieproduct, soms positieve bloedkweken bij ontvanger. Longverschijnselen niet obligaats, maar 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) kan zich ontwikkelen in het kader van een systemische inflammatoire respons.
acute hemolytische transfusiereacties	meestal ten gevolge van ABO-incompatibiliteit. Snelle, massale hemolyse: verhoogde lactaatdehydrogenasewaarde, verhoogde ongeconjugerd bilirubine, verlaagde haptoglobine-waarde. Symptomen: tachypneu, tachycardie, shock, nierinsufficiëntie, stollingsstoornissen.

De theorie van allo-antilichamen gericht tegen leukocyten en de theorie van biologisch actieve lipiden sluiten elkaar zeker niet uit. Beide theorieën hebben gemeenschappelijk dat leukocyten worden geactiveerd en dat hierdoor cytokines vrijkomen die de vaatpermeabiliteit verhogen, met longoedeem tot gevolg.

Differentiële diagnostiek

Andere oorzaken van peri- en posttransfusie dyspneu staan vermeld in *Tabel 2*. In de praktijk blijkt vooral het uitsluiten van volumeoverbelasting en congestief hartfalen van belang. In tegenstelling tot een verhoogde vaatpermeabiliteit bij TRALI, wordt het ontstaan van longoedeem bij deze twee vormen veroorzaakt door een verhoogde hydrostatische druk in de longcapillairen.

Ook de aan- of afwezigheid van lichamelijke verschijnselen en symptomen draagt bij aan het maken van het onderscheid. Longoedeem ten gevolge van volumeoverbelasting gaat bijvoorbeeld gepaard met een verhoogde centraal veneuze druk, een verhoogde polsdruk en een verhoogde bloeddruk. Longoedeem door hartfalen daarentegen kan samengaan met afwijkende harttonen, hartgeruis en soms met tekenen van myocardischemie.

Laboratoriumonderzoek gericht op myocardischemie of -infarctering, met name creatinekinase-iso-enzymen en het troponine-I of troponine-T, is niet afwijkend bij TRALI. Recent is er veel aandacht voor het 'brain-type natriuretic peptide' (BNP) tijdens de diagnostiek van hartfalen bij patiënten met acute dyspneu. Vooral een lage BNP-waarde pleit tegen hartfalen en maakt de diagnose TRALI aannemelijker.²⁶

Men dient zich te realiseren dat TRALI kan ontstaan naast een onderliggend pulmonaal of cardiaal lijden. De bijkomende longschade kan in dat geval de ernst van de klinische presentatie versterken, zoals bij de patiënt van de tweede casus het geval was.

Behandeling en aanvullende maatregelen

De behandeling van TRALI bestaat uit het staken van de lopende transfusie, met zonnig ondersteuning van de ademhalingsfunctie en hemodynamiek. Wanneer hypoxemie en dyspneu ernstig zijn en onvoldoende verbeteren met zuurstoftoediening, bestaat er een indicatie voor mechanische ademhalingsondersteuning. Dit kan bij sommige patiënten non-invasief (masker-beademing), maar bij onvoldoende coöperatie, dreigende uitputting of uitblijvende verbetering op de ademhalingfunctie is intubatie niet te omzeilen.

Het gebruik van corticosteroiden wordt wel beschreven, maar feitelijk bewijs van effectiviteit ontbreekt. Omdat zeker in de acute fase de differentiële diagnostiek met andere, immuungemedieerde transfusiële reacties lastig kan zijn, worden corticosteroiden vermoedelijk wel frequent toegediend. Vasopressieve en inotrope middelen kunnen nodig zijn bij de behandeling van patiënten met hypotensie, die refractair kunnen blijken voor toediening van extra vloeistofvolume.¹ Voor diuretica is geen plaats in de TRALI-behandeling omdat het pathomechanisme berust op schade aan de microvasculatuur en niet op intravasale volumeoverbelasting. Door de TRALI-patiënten te behandelen met diuretica kan progressieve bloeddrukdaling ontstaan, met risico op een letale afloop.²⁷ Overigens, indien er de strikte klinische noodzaak toe is, is TRALI geen absolute contra-indicatie voor het uitvoeren van verdere transfusies. Deze transfusieproducten dienen dan wel afkomstig te zijn van andere donoren.

Het behandelen van TRALI-patiënten door in te grijpen in de pathofysiologische route, bevindt zich in een experimenteel stadium. In diermodellen blijkt het mogelijk om via remming van neutrofiele granulocytenactivering de verschijnselen van TRALI (hypoxemie, hypothermie en het ontstaan van longoedeem) te onderdrukken.^{23,28} Het is echter nog onduidelijk wanneer deze kennis vertaald kan worden naar een klinische toepassing.

Zoals voor elke transfusiële reactie geldt, dienen ook voorkomende gevallen van TRALI gemeld te worden aan het transfusielaboratorium van het ziekenhuis. In het kader van de zogenoemde hemovigilantie

wordt het voorval vervolgens gerapporteerd aan de bloedbank en aan het landelijk hemovigilantiebureau TRIP.^{8,15} Stichting Sanquin Bloedbank verricht onderzoek naar antistoffen tegen HLA en granulocyten en kan op grond van de uitkomsten besluiten om donoren uit te sluiten van verdere donatie.²⁹

De vereiste laboratoriumdiagnostiek bij TRALI is niet strikt omschreven. Recent geformuleerde protocollen hebben wel als overeenkomst dat ze betrekking hebben op gepaarde analyse van bloed van zowel donor als ontvanger. Kopko stelt voor om in eerste instantie naar anti-HLA-I- en -II-antilichamen bij vrouwelijke donoren van het geïmpliceerde bloedproduct te zoeken indien een patiënt verdacht is van TRALI.³⁰ Worden deze antilichamen niet aangetoond, dan kan deze patiënt vervolgens worden getest op antigranulocytenantilichamen. Indien deze test ook negatief is, dan worden tenslotte de mannelijke donoren getest. Hierbij geldt telkens dat wanneer antilichamen worden aangetoond, de leukocyten van de ontvanger (de TRALI-patiënt) op aanwezigheid van het corresponderende antigeen wordt onderzocht ter ondersteuning van de diagnose. In dit algoritme, zoals door Kopko aanbevolen, is geen voorstel tot kruisproeven opgenomen.

Tijdens een recent gehouden consensusconferentie over TRALI is benadrukt dat laboratoriumdiagnostiek niet essentieel is om de diagnose te stellen, maar kan impliceren of het bloedproduct mogelijk betrokken is bij het ontstaan van TRALI.^{11,31} In het typische geval kunnen mogelijk HLA-klasse-I of -klasse-II of antigranulocytenantilichamen bij de donor worden aangetoond, met de aanwezigheid van het specifieke antigeen bij de ontvanger. Vervolgens wordt verwacht dat in een kruisproef van donorserum en leukocyten van de ontvanger de leukocyten worden geactiveerd. Deze benadering komt overeen met de handelswijze van de stichting Sanquin Bloedbank, alwaar de diagnostiek bij de hier gepresenteerde patiënten werd verricht. De bepaling naar het neutrofielenactiverend vermogen van biologisch actieve lipiden vindt plaats in slechts enkele onderzoekscentra en behoort (nog) niet tot het klinische arsenaal van de laboratoriumdiagnostiek.¹¹

Conclusie

De incidentie van TRALI wordt onderschat en TRALI kan een potentieel levensbedriegende complicatie van transfusie zijn. De complicatie wordt gekenmerkt door milde dyspneu tot respiratoir falen met een noodzaak tot mechanische beademing. Het

Aanwijzingen voor de praktijk

1. 'Transfusion-related acute lung injury' (TRALI) is een potentieel letale complicatie van bloedtransfusie.
2. Bij kortademigheid, eventueel begeleidt door hypotensie, koorts en rillingen in tijdsrelatie met de transfusie, dient de mogelijkheid van TRALI overwogen te worden.
3. Elke (vermoedelijke) TRALI-reactie dient aan het transfusielaboratorium gemeld te worden.

ontstaan van TRALI wordt geassocieerd met alle soorten plasmabevattende bloedproducten.

In dit artikel worden twee patiënten beschreven die dyspneu ontwikkelden na transfusie. Met behulp van additionele laboratoriumdiagnostiek werd bij beide patiënten TRALI vastgesteld. Via differentiële diagnose dient vooral volumeoverbelasting en congestief hartfalen te worden uitgesloten. Hoewel de pathogenese van TRALI nog niet geheel duidelijk is, is aangetoond dat allo-antilichamen die gericht zijn tegen HLA als ook leukocytenactiverende lipiden de vaatpermeabiliteit verhogen waardoor longoedeem ontstaat. Dit is het kenmerk van TRALI.

De behandeling van TRALI-patiënten bestaat uit het staken van de transfusie met zonodig ondersteuning van de ademhalingsfunctie en de hemodynamiek. Op dit moment worden in enkele klinische centra preventieve maatregelen genomen. De maatregelen lijken echter niet onfeilbaar. Een groeiend inzicht in de mechanismen die TRALI veroorzaken, kan leiden tot een meer effectievere behandeling.

Referenties

1. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. In: Popovsky MA, editor. *Transfusion reactions* (2e ed). Bethesda: AABB Press;2001. p. 155-70.
2. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
3. Popovsky MA, Chaplin HC Jr, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32:589-92.
4. Sazama K. Reports of 335 transfusion-associated death: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30:583-90.
5. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DB, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999;319:16-9.
6. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002;287:1968-71.
7. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth* 2003;90:573-6.
8. Beckers EA, Dinkelaar RB, Te Boekhorst PA, Van Ingen HE, Van Rhenen DJ. Meldingen over transfusie-incidenten: ervaringen in het eerste jaar van hemovigilantie in de regio van de voormalige Bloedbank ZWN Rotterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1508-12.
9. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematol* 2000;16:157-9.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *The Consensus Committee. Intensive Care Med* 1994;20:225-32.
11. 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.
12. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001;41:317-22.
13. Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, Palfi M, Popovsky MA, Martin-Vega C, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2001;81:269-83.
14. Serious hazards of transfusion (SHOT). Annual report 2003. Groot Brittanië: Manchester Blood Transfusion Centre; 2003. Beschikbaar op: <http://www.shotuk.org>.
15. TRIP rapport 2003. Stichting Transfusiereacties in Patiënten. Den Haag; 2003.
16. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001;41:1244-8.

17. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003;43:177-84.
18. McCullough J, Clay M, Hurd D, Richards K, Ludvigsen C, Forstrom L. Effect of leukocyte antibodies and HLA matching on the intravascular recovery, survival, and tissue localization of 111-indium granulocytes. *Blood* 1986;67:522-8.
19. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999;39:103-6.
20. Holness L, Knippen M, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004;18:184-8.
21. Benjamin RJ, Roggeveen B, Reeves C, Kelly ME. TRALI: components from female donors are not disproportionately involved in common transfusion reactions. *Transfusion* 2004;44(Suppl 1):34A.
22. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck DF, Popovsky MA, Caldwell SA, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-26.
23. 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.
24. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101:454-62.
25. Covin RB, Ambruso DR, England KM, Kelher MR, Mehdizadehkashi Z, Boshkov LK, et al. Hypotension and acute pulmonary insufficiency following transfusion of autologous red blood cells during surgery: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2004;14:375-83.
26. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
27. Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, Mya WW, Goldfinger D. Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema: report of a case and warning regarding treatment. *Transfusion* 1986;26:278-81.
28. Strait RT, Hicks W, Susskind BM, Finkelman FD. Murine model of transfusion related acute lung injury (TRALI) due to anti-MHC. Annual Meeting of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics 2003, abstr 72. Beschikbaar op: <http://www.ashi-hla.org/abs2003/72-OR.html>.
29. Richtlijn Bloedtransfusie. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheid CBO. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications; 2004.
30. Kopko PM. Review: transfusion-related acute lung injury: pathophysiology, laboratory investigation, and donor management. *Immunohematol* 2004;20:103-11.
31. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA; TRALI Consensus Panel. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.

Ontvangen 24 mei 2005, geaccepteerd 14 juli 2005.

Correspondentieadres

Dr. R. Komdeur, internist i.o.
Dr. B.S. Hylkema, internist-intensivist
Dr. W.M. Smit, internist-hematoloog

Medisch Spectrum Twente
 Afdeling Interne Geneeskunde
 Postbus 50 000
 7500 KA Enschede
 Tel.: 053 487 20 00
 E-mail: r.komdeur@ziekenhuis-mst.nl

Mw. Dr. J. Slomp, klinisch chemicus

Medisch Spectrum Twente
 Afdeling Klinische Chemie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.