

Respiratoire transfusiereacties

Dr. Layla L. de Jonge

TRIP Nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie

**Disclosure belangen spreker
onderwijsbijeenkomst Transfusiegeneskunde ZO van 25 november 2021**

Naam: Layla L. de Jonge

**Geen (potentiële)
belangenverstrengeling**

Transfusie- en Transplantatiereacties In Patiënten



Transfusiereacties met dyspnoe

- Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO)
- Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
- Transfusion Associated Dyspnea (TAD)
- Anafylactische reactie
- Stroomschema acute dyspnoe tijdens of na transfusie

TACO, TRALI en TAD 2020

Toegediende bloedproducten N = 454.959

Totaal aantal TR N = 1.821
TACO, TRALI, TAD N = 126 (6,9%)

Totaal aantal TR ernst ≥ 2 N = 157
TACO, TRALI, TAD ernst ≥ 2 N = 46 (29,3%)

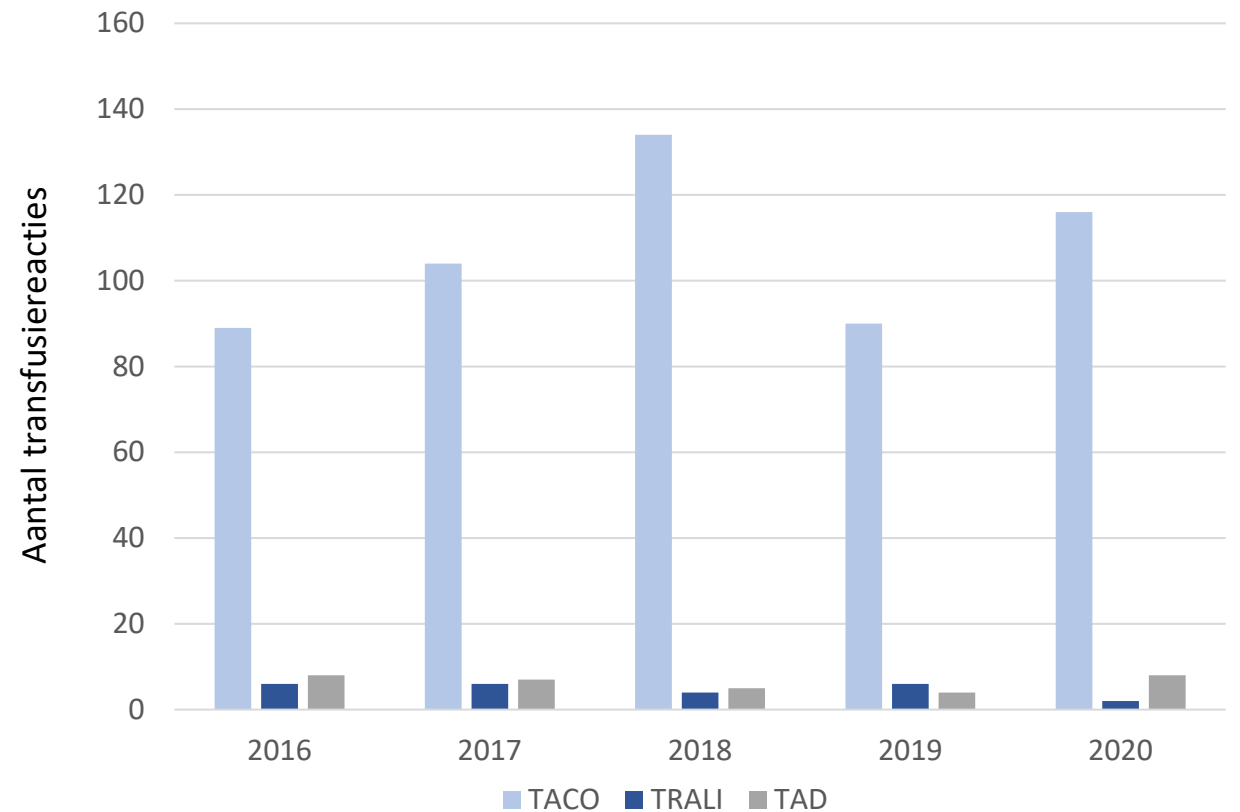
Mortaliteit TACO N = 6



N = 52



N = 74



Dyspnoe na transfusie I

- Vrouw, 74 jaar oud, bloedgroep A positief
- Voorgeschiedenis: Hypertensie, verminderde nierfunctie
- Klinische uitgangssituatie: Rectaal bloedverlies, Hb 4.4
- Twee eenheden erythrocyten

Vitale parameters 1 ^e transfusie	13.00 - Voor transfusie	13.10 - 10 minuten controle	16.00 - Na transfusie
Temperatuur	36,6 °C	36,7 °C	36,7 °C
Bloeddruk	155/88 mmHg	158/89 mmHg	150/82 mmHg
Saturatie	100%	100%	100%
Pols	77	80	83

Dyspnoe na transfusie I

- Kortademig half uur na start tweede eenheid
- Tensiestijging en tachycardie

Vitale parameters 2 ^e transfusie	19.00 - Voor transfusie	19.10 - 10 minuten controle	19.30 - Tijdens transfusiereactie
Temperatuur	36,8 °C	36,7 °C	36,7 °C
Bloeddruk	160/90 mmHg	164/91 mmHg	180/95 mmHg
Saturatie	100%	99%	96%
Pols	78	87	90

Conclusie op basis van bekende parameters?

- ▲ Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
- ◆ Transfusion associated circulatory overload (TACO)
- Waarden vallen binnen normale variatie
- Aanvullend onderzoek is noodzakelijk alvorens een conclusie kan worden getrokken

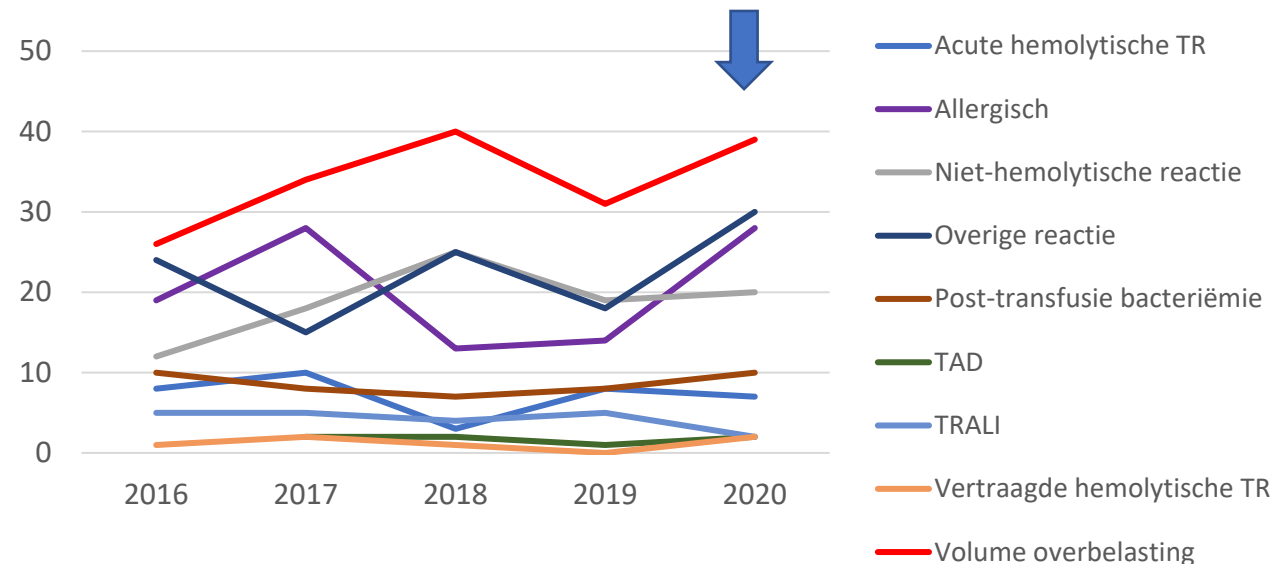
Aanvullend onderzoek

- Lichamelijk onderzoek: Crepitaties bij auscultatie
- Bloedgroep serologie en hemolyseparameters: Geen bijzonderheden
- X-thorax: Overvullingsbeeld

TACO

TACO

- Geen pathognomonische symptomen
- TRIP: 0,25 casus per 1000 toegediende bloedproducten
- Belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit



Aantal ernstige transfusiereacties (imputabiliteit zeker, waarschijnlijk, mogelijk), 2016-2020

Pathofysiologie

- Niet volledig opgehelderd
- Hydrostatisch pulmonaal oedeem
- Two hit model verondersteld
 - Eerste hit: Preexistente aandoening of risicofactoren
 - Tweede hit: Transfusie

Klinisch beeld

- Respiratoire verslechtering binnen 12 uur na beëindiging transfusie
- Saturatiedaling
- Cardiovasculaire symptomen
- Echter: Klinisch beeld is variabel

Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study



Johanna C Wiersum-Osselton, Barbee Whitaker, Sharran Grey, Kevin Land, Gabriela Perez, Srijana Rajbhandary, Chester Andrzejewski Jr, Paula Bolton-Maggs, Harriet Lucero, Philippe Renaudier, Pierre Robillard, Matilde Santos, Martin Schipperus

Summary

Background Transfusion-associated circulatory overload (TACO) is a major cause of transfusion-related morbidity and mortality in countries with well developed transfusion services. The International Society of Blood Transfusion, the International Haemovigilance Network, and AABB (formerly American Association of Blood Banks), have developed and validated a revised definition of TACO.

Lancet Haematol 2019;

6: e350-58

Published Online

May 9, 2019

<http://dx.doi.org/10.1016/>

Revised international surveillance case definition of TACO

- A. Het ontstaan of verergeren van ademhalingsproblemen
- B. Aanwijzingen voor het ontstaan of verergering van longoedeem bij onderzoek van de thorax
- C. Aanwijzingen voor relevante veranderingen in het cardiovasculaire systeem
- D. Aanwijzingen voor relevante veranderingen in de vochthuishouding
- E. Passende uitslagen van een relevante biomarker

Revised international surveillance case definition of TACO

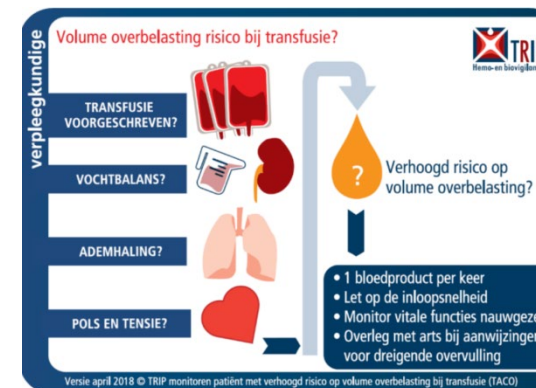
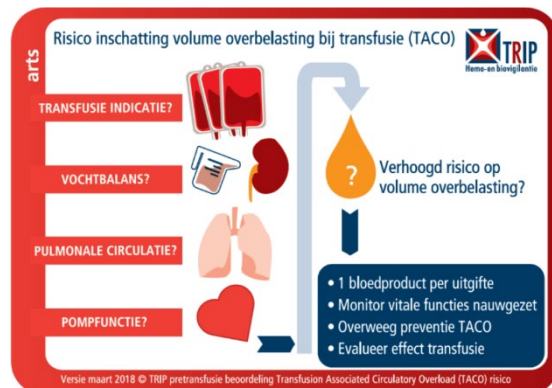
- A. Het ontstaan of verergeren van ademhalingsproblemen
- B. Aanwijzingen voor het ontstaan of verergering van longoedeem bij onderzoek van de thorax
- C. Aanwijzingen voor relevante veranderingen in het cardiovasculaire systeem
- D. Aanwijzingen voor relevante veranderingen in de vochthuishouding
- E. Passende uitslagen van een relevante biomarker

Risicofactoren

- Risicofactoren samenhangend met risico op ontstaan volume overbelasting
- Patiënt gerelateerd: Cardiale dysfunctie, pulmonale hypertensie, verminderde nierfunctie, acute respiratoire problematiek, leeftijd
- Transfusie gerelateerd: Grote hoeveelheden, hoge infusiesnelheid

Preventie

- Richtlijn Bloedtransfusiebeleid: Bij niet acuut bloedende, hemodynamisch stabiele patiënt indien mogelijk transfusie van één eenheid, gevolgd door Hb controle
- Aanpassing transfusiesnelheid
- Verhoging frequentie bepaling vitale parameters
- Diuretica voorafgaand aan transfusie



Dyspnoe na transfusie II

- Man, 88 jaar oud, bloedgroep O positief
- Voorgeschiedenis: Prostaatcarcinoom
- Klinische uitgangssituatie: Sepsis, Hb 3.4
- 2 ½ uur na start transfusie dyspnoe klachten

Vitale parameters	16.10 - Voor transfusie	16.20 - 10 minuten controle	18.50 - Tijdens transfusiereactie
Temperatuur	38,6 °C	38,7 °C	39,4 °C
Bloeddruk	125/80 mmHg	126/82 mmHg	130/82 mmHg
Saturatie	100%	100%	80%
Pols	77	80	90

Dyspnoe na transfusie II

- X-thorax: Ongewijzigde corcontouren, drukke longvaattekening, Kerley-B lijntjes afgrensbaar. Conclusie: Overvullingsbeeld.
- Behandeling: Morfine, beademing, Lasix
- Sanquin: Antistoffen tegen HLA antigenen van de patiënt waargenomen bij de donor

Conclusie op basis van klinisch beeld en aanvullend onderzoek?

- ▲ Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
- ◆ Mengbeeld, waarbij zowel TRALI als transfusion associated circulatory overload (TACO) zijn opgetreden
- Transfusion associated dyspnea (TAD)
- Anafylactische reactie

Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

- Belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na transfusie
- Werkelijke incidentie onbekend
- 2 TRALI casus bij TRIP gemeld, echter onderrapportage

Klinisch beeld

- Respiratoire achteruitgang: Dyspnoe, cyanose
- Tachycardie, koorts, hypotensie
- Radiologisch onderzoek: Interstitiële en alveolaire infiltraten
- Echter: Klinisch beeld is variabel

Consensus redefinitie van TRALI

- In 2004 is consensus definitie opgesteld
- Update in 2019, nog niet gevalideerd
- TRALI type I: Geen risicofactoren voor ARDS
- TRALI type II: Risicofactoren voor ARDS, of milde preexistente ARDS, en respiratoire achteruitgang als gevolg van transfusie.

COMMITTEE REPORT

A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury

Alexander P.J. Vlaar,^{1,2} Pearl Toy,³ Mark Fung,⁵ Mark R. Looney,⁴ Nicole P. Juffermans,^{1,2} Juergen Bux,⁶ Paula Bolton-Maggs,⁷ Anna L. Peters,⁸ Christopher C. Silliman,⁹ Daryl J. Kor,¹⁰ and Steve Kleinman¹¹

Consensus redefinitie van TRALI

TABLE 2. New consensus TRALI definition

TRALI Type I—Patients who have no risk factors for ARDS and meet the following criteria:

- a.
 - i. Acute onset
 - ii. Hypoxemia ($P/F \leq 300^*$ or $SpO_2 < 90\%$ on room air)
 - iii. Clear evidence of bilateral pulmonary edema on imaging (e.g., chest radiograph, chest CT, or ultrasound)
 - iv. No evidence of LAH[†] or, if LAH is present, it is judged to not be the main contributor to the hypoxemia
- b. Onset during or within 6 hr of transfusion[‡]
- c. No temporal relationship to an alternative risk factor for ARDS

TRALI Type II—Patients who have risk factors for ARDS (but who have not been diagnosed with ARDS) or who have existing mild ARDS (P/F of 200-300), but whose respiratory status deteriorates[§] and is judged to be due to transfusion based on:

- a. Findings as described in categories *a and b* of TRALI Type I, and
- b. Stable respiratory status in the 12 hr before transfusion

* If altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: $[(P/F) \times (\text{barometric pressure}/760)]$.

† Use objective evaluation when LAH is suspected (imaging, e.g., echocardiography, or invasive measurement using, e.g., pulmonary artery catheter).

‡ Onset of pulmonary symptoms (e.g., hypoxemia—lower P/F ratio or SpO_2) should be within 6 hours of end of transfusion. The additional findings needed to diagnose TRALI (pulmonary edema on a lung imaging study and determination of lack of substantial LAH) would ideally be available at the same time but could be documented up to 24 hours after TRALI onset.

§ Use P/F ratio deterioration along with other respiratory parameters and clinical judgment to determine progression from mild to moderate or severe ARDS. See conversion table in Appendix S2 to convert nasal O_2 supplementation to FiO_2 .

Pathofysiologie

- Onopgehelderd
- Two hit model verondersteld
 - Eerste hit: Sekwestratie en priming van neutrofielen in longmicrovasculatuur als gevolg van patiëntfactoren (sepsis, noncardiogene shock, massive transfusion, hartchirurgie, verhoogd IL-8)
 - Tweede hit: Activatie van neutrofielen als gevolg van transfusie door antistoffen in bloed tegen antigenen in ontvanger, of biological response modifiers

TACO versus TRALI

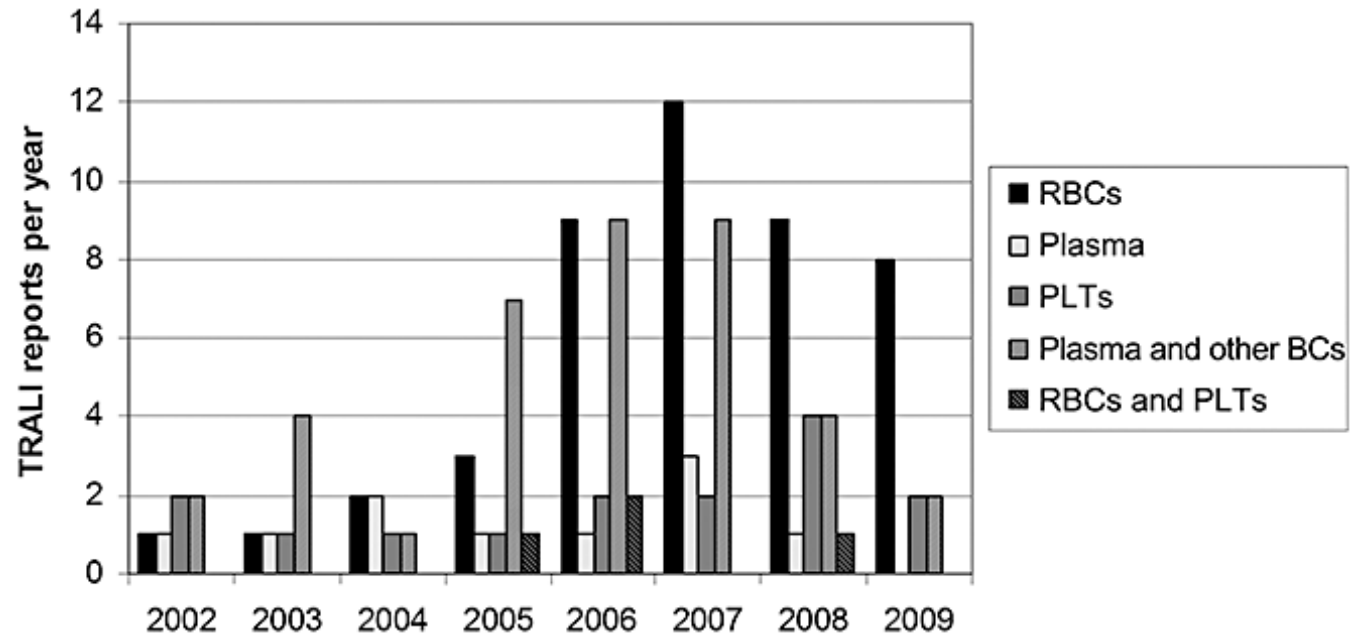
- Op basis van klinisch beeld moeilijk te onderscheiden
- TRALI:
 - Pulmonaal oedeem = Exsudaat
 - Vaker koorts, hypotensie
 - Wisselend effect van diurese
- TACO:
 - Pulmonaal oedeem = Transudaat
 - Bevindingen passend bij volume overbelasting
 - Verhoogd BNP en NT-ProBNP

TACO versus TRALI

- In nieuwe definitie: *TRALI/TACO niet te onderscheiden of naast elkaar voorkomend*
- Respiratoire symptomen in kader van TRALI worden deels verklaard door hydrostatisch longoedeem als gevolg van volumeoverbelasting
- Bijdrage van hydrostatisch longoedeem niet vast te stellen

Preventie

- Introductie van male-only plasma
 - Vrouwelijke multipare donoren hebben meer antistoffen tegen HLA
 - Mid 2000 plasma van mannelijke donoren
 - In Nederland vanaf juli 2007
 - Reductie in TRALI casus



Wiersum-Osselton JC, et al. Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion*. 2011 Jun;51(6):1278-83.

Preventie

- Onderzoek van betrokken donor na TRALI casus op aanwezigheid van antistoffen tegen HLA of HNA
- Antistoffen tegen HLA klasse I en II onder detectiegrens in SD plasma

Dyspnoe na transfusie III

- Man, 63 jaar oud, bloedgroep A positief
- Voorgeschiedenis: Reumatoïde artritis
- Klinische uitgangssituatie: Chronische symptomatische anemie
- Aansluitend aan transfusie dyspnoe klachten, tensiestijging

Vitale parameters	21.50 - Voor transfusie	00.52 - Tijdens transfusiereactie	04.00 - Na transfusiereactie
Temperatuur	37,5 °C	37,5 °C	37,8 °C
Bloeddruk	102/66 mmHg	133/85 mmHg	95/58 mmHg
Saturatie	-	80%	96%
Pols	-	-	-

Dyspnoe na transfusie III

- Lichamelijk onderzoek: Geen bijzonderheden
- Bloedgroep serologie en hemolyseparameters: Geen bijzonderheden
- X-thorax: Geen bijzonderheden
- Behandeling: Zuurstof

Conclusie op basis van klinisch beeld en aanvullend onderzoek?

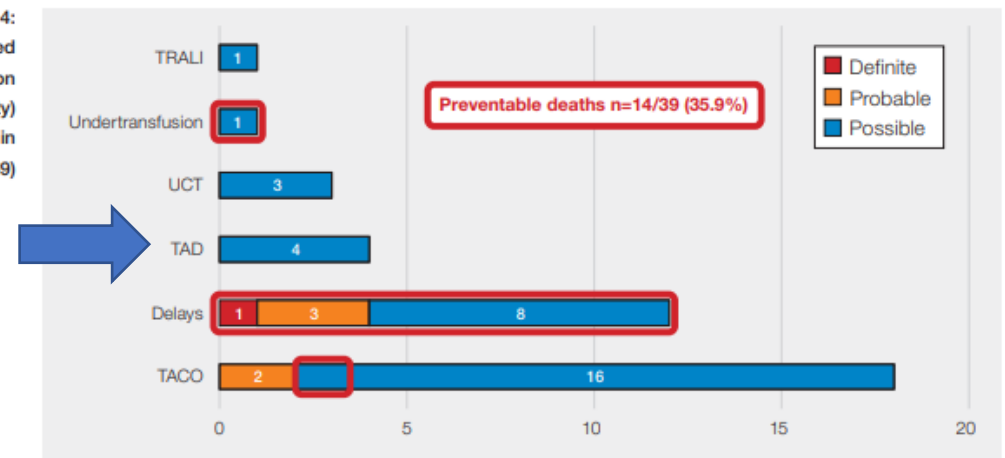
- ▲ Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
- ◆ Transfusion associated dyspnea (TAD)
- Allergische reactie
- Aanvullend onderzoek is noodzakelijk alvorens een conclusie kan worden getrokken

Transfusion-Associated Dyspnea

- Kortademigheid of hypoxie binnen 24 uur na transfusie
- Voldoet niet aan criteria van TACO, TRALI of anafylactische reactie
- Symptomen worden niet verklaard door onderliggende pathologie of andere bekende oorzaak
- Exclusie diagnose
- Sinds 2016 meldcategorie TRIP

ANNUAL SHOT REPORT 2020

Figure 3.4:
Deaths related
to transfusion
(with imputability)
reported in
2020 (n=39)



S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2020 Annual SHOT Report (2021).

TRALI=transfusion-related acute lung injury; UCT=uncommon complications of transfusion; TAD=transfusion-associated dyspnea; TACO=transfusion-associated circulatory overload

Transfusion-Associated Dyspnea

- Klinisch beeld: Dyspnoe, tachypneu, verlaagde saturatie
- Behandeling: Beeld verbetert doorgaans na stoppen van transfusie
- Pathofysiologie: Onbekend
 - Milde vorm van TACO of TRALI?
 - Atypische vorm van TACO of TRALI?
- Preventie: Geen, bij onbekende oorzaak
- Transfusion-Associated Dyspnea: Prospective Observational and Laboratory Assessment – TADPOL Study
 - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04267029

Anafylactische reactie

- Klinisch beeld: Luchtwegklachten, hypotensie, tachycardie, shock, huidverschijnselen, en/of gastro-intestinale symptomen
- Laryngeaal oedeem
- Binnen enkele seconden tot kort na afloop van transfusie
- Bij kleine hoeveelheden bloed

Internationaal onderzoek

- Respiratoire transfusiereacties vaak moeilijk te onderscheiden
- Internationaal verschillende definities
- Uniform meldformulier respiratoire transfusiereacties:
 - Validatie nieuwe consensus criteria TRALI
 - Mondiale harmonisatie beoordeling transfusiereacties

Conclusie

- Respiratoire transfusiereacties belangrijke oorzaak van transfusiegeassocieerde morbiditeit en mortaliteit
- Pathofysiologie complex
- Internationale harmonisatie noodzakelijk
- Extra aandacht voor respiratoire transfusiereacties

Dank voor uw aandacht