



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8669

Aanbevelingen bij verdacht acuut posttransfusioneel longletsel (TRALI)

2 maart 2011

1. INLEIDING

Het transfusiegerelateerd acuut longletsel (*transfusion-related acute lung injury* – TRALI) is een aandoening met een mogelijks ernstig verloop die ontstaat tijdens of kort na de toediening van bloedcomponenten (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005; Saidenberg et al., 2010). De differentiële diagnose met andere longaandoeningen is niet makkelijk. De incidentie ervan is daarom waarschijnlijk onderschat en verschilt duidelijk van land tot land. Het doel van dit document is een advies op te stellen over de klinische diagnose en de laboratoriumonderzoeken die deze diagnose kunnen ondersteunen.

De nationale rapporten voor bloedbewaking in België van 2006 – 2008 (FAGG, 2007; FAGG, 2008; FAGG, 2010) vermelden 11 gevallen van vermoede TRALI: 3 in 2006, 4 in 2007 en 4 in 2008. Voor geen enkele van deze gevallen konden anti-HLA/HNA antistoffen geobjectiveerd worden (FAGG, 2010). Dit toezicht betreft 1.997.005 bloedcomponenten verdeeld met een frequentie van 0,65/100 bloedcomponenten.

Eén van de gekende oorzaken van TRALI is de aanwezigheid van leukocytenantistoffen (anti-HNA (*human neutrophil antigen*) maar ook anti-HLA (*human leukocyte antigen*) klasse I en II) in het plasma van toegediende bloedcomponenten (Benson et al., 2009; Silliman et al., 2009; Nuffermans, 2010). Door speciaal aandacht te geven aan deze aandoening hopen we, via de melding in het kader van de hemovigilantie, een betere beoordeling te krijgen van de incidentie ervan in ons land en na te gaan of leukocytenantistoffen in de toegediende bloedcomponenten hierbij een rol spelen. Op basis van de verkregen gegevens kan gezocht worden naar maatregelen om de incidentie te doen dalen.

Teneinde aan de vraagstelling te beantwoorden, werd een werkgroep samengesteld, met expertises in bloedtransfusie, hematologie, klinische biologie, anesthesiologie en intensieve zorgen.

2. ADVIES

Het TRALI is een klinisch syndroom gekenmerkt door het optreden of de verergering van acute ademhalingsinsufficiëntie geassocieerd met de ontwikkeling van niet-cardiogeen longoedeem dat optreedt binnen de zes uur na transfusie van een plasmahoudende bloedcomponent.

De diagnose van TRALI wordt vooraal klinisch gesteld en laboratoriumonderzoeken kunnen, in bepaalde gevallen, hiertoe bijdragen. TRALI moet worden onderscheiden van andere oorzaken die bij de acute ademhalingsinsufficiëntie betrokken worden en in het bijzonder het acuut hemodynamisch longoedeem na transfusie (*transfusion associated circulatory overload* – TACO).

De behandeling van TRALI gebeurt voornamelijk symptomatisch.

De gevraagde laboratoriumonderzoeken in het kader van een immunologische enquête (opsporen van anti-HLA- en anti-HNA-antistoffen) moeten worden uitgevoerd in referentielaboratoria die over de nodige expertise beschikken.

Het gebruik van vers ingevroren plasma afkomstig van niet-geïmmuniseerde mannelijke of vrouwelijke donoren vormt op dit ogenblik de meest doeltreffende preventieve maatregel.

De HGR beveelt aan een strikt toezicht te houden op de patiënten die een bloedcomponent getransfundeerd krijgen. De clinicus zal bijzondere aandacht hebben voor elke verandering van de ademhalingstoestand van de patiënt (cf dyspneu en desaturatie), die systematisch aan de hemovigilantiecontactpersoon in het ziekenhuis gemeld moet worden.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Gebruikte afkortingen: DNA = *desoxyribonucleic acid*; ALI = *acute lung injury*; BNP = *brain natriuretic peptide* van type B; HLA = *human leukocyte antigen*; HNA = *human neutrophil antigen*; NT-proBNP = N-terminaal pro-peptide van BNP; SHOT = Serious Hazards Of Transfusion; TACO = *transfusion associated circulatory overload*; TRALI = *transfusion-related acute lung injury*.

3.1 Methodologie

Het advies is gebaseerd op een review van de wetenschappelijke literatuur, alsook op de mening van de experts. De systematische review is het resultaat van het grondig doorzoeken van de referentielijsten van alle relevante artikels en online-beschikbare artikels vóór hun publicatie in de belangrijkste tijdschriften voor klinische transfusie. Deze gegevens werden aangevuld met het opzoeken van verwante artikels via PubMed.

3.2 Uitwerking

3.2.1. Inleiding

Het TRALI is een klinisch syndroom gekenmerkt door het optreden of de verergering van acute ademhalingsinsufficiëntie geassocieerd met de ontwikkeling van niet-cardiogeen longoedeem, dat optreedt binnen de zes uur na transfusie van een plasmahoudend bloedcomponent (AFSSAPS, 2006).

De eerste beschrijving van TRALI blijkt retrospectief gezien die van Barnard in 1951 te zijn, terwijl het concept van ALI (*acute lung injury*) zelfs niet eens bestond (Barnard, 1951). Vervolgens vermelden meerdere publicaties pulmonale manifestaties onder verschillende noemers: longinfiltraten geassocieerd met transfusie van leuko-agglutinenen, longovergevoeligheid geïnduceerd door transfusie van niet-HLA agglutinenen, transfusie longoedeem zonder overvolle circulatie, longinfiltraten met specifieke anti-HLA, fulminant niet-cardiogeen longoedeem na hartheelkunde.

Popovsky et al. (1985) zijn in 1983 de eersten om het TRALI te individualiseren en publiceren in 1985 een reeks van 36 gevallen geobserveerd tussen 1982 en 1984 in de Mayokliniek. Het syndroom geniet tussen 1985 en het midden van de jaren 90 weinig interesse en dit misschien ten gevolge van de verkeerde perceptie dat de long geen risico-orgaan was in geval van acute posttransfusionele complicatie. Sindsdien is deze perceptie gewijzigd en dit naar aanleiding van de publicatie van rapporten en studies die duidelijk de rol aantonen van longaantasting in het optreden van ernstige en zelfs fatale complicaties na transfusie. Wanneer het TRALI de eerste

posttransfusionele acute doodsoorzaak wordt in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk, heeft de medische wereld het probleem dan met veel meer ernst genomen.

De bloedbewakingssystemen in Frankrijk en Canada hebben het belang van het TRALI-probleem bevestigd. Vandaag de dag wordt algemeen aangenomen dat in landen met een hoge ontwikkelingsindex het TRALI de eerste oorzaak is van ernstige morbiditeit en acute mortaliteit na transfusie (Popovsky et al., 2008). Tevens heeft onderzoek naar dit syndroom andere pulmonale complicaties geassocieerd met transfusie, zoals het overvullingsoedeem of TACO, in het licht gesteld.

Tegelijkertijd met het verschijnen van data over de met TRALI-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit, hebben verscheidene epidemiologische en fysiopathologische studies de kennis over de mechanismen en aanleidingfactoren van dit syndroom, vergroot. Eveneens heeft de geobserveerde associatie tussen het TRALI en plasmahoudende bloedcomponenten van multipare vrouwen de houding van de transfusiecentra aanzienlijk gewijzigd. In sommige landen werden er verschillende strategieën om de hoog risicodonoren op te sporen geïdentificeerd en geïmplementeerd.

3.2.2. Definities

TRALI is een bijzondere vorm van ALI. Op de Noord-Amerikaanse en Europese Consensusconferentie (Bernard et al., 1994) werd ALI gedefinieerd als een acute hypoxemie gekenmerkt door een verhouding partiële arteriële zuurstofspanning (inspiratoire zuurstoffractie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) beneden 300 mmHg, en geassocieerd met een bilateraal infiltraat op de thoraxradiografie zonder tekens van pulmonale vasculaire overvulling. Verscheidene risicofactoren voor TRALI zijn anderzijds geïdentificeerd. De meeste vertegenwoordigen de erkende oorzaken van de ontwikkeling van lesioneel longoedeem, met name:

1. Directe longlesies
 - a. infecties;
 - b. aspiratiepneumonie;
 - c. vetembool;
 - d. ammonvochtembool;
 - e. longcontusie;
 - f. toxische inhalatie;
 - g. longtransplantatie;
 - h. verdrinking.

2. Indirecte lesies
 - a. ernstige sepsis;
 - b. shock;
 - c. overdosis aan salicylaten;

- d. intraveneuze toxicomanie;
- e. acute pancreatitis;
- f. polytrauma;
- g. extracorporele circulatie.

Op deze basis werden twee definities voor TRALI voorgesteld: één tijdens de Canadese Consensusconferentie in Toronto (Kleinman et al., 2004) en de andere door het NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) (Goldman et al., 2005). Beide refereren naar het verschijnen van een nieuw ALI binnen de 6 uren na transfusie van een bloedcomponent en dat in afwezigheid van een andere risicofactor voor het ontwikkelen van ALI. In aanwezigheid van één of meerdere andere risicofactoren voor het ontwikkelen van ALI binnen de zes uur na een transfusie, spreekt de Canadese Consensusconferentie van “mogelijk” TRALI, terwijl de NHLBI van TRALI spreekt als de klinische omstandigheden suggereren dat de andere risicofactoren voor ALI niet aan de oorzaak liggen.

Het TRALI onderscheidt zich klinisch niet van de andere vormen van ALI en manifesteert zich onmiddellijk als ernstig. De patiënten vertonen meestal ernstige dyspneu en/of cyanose. Indien de patiënt geïntubeerd is, kunnen er roze, schuimachtige secreties ter hoogte van de endotracheale tube gevonden worden en/of kan verhoging van de FiO_2 genoodzaakt zijn. De hypoxemie is van meet af aan ernstig (PaO_2 tussen 30 en 50 mmHg aan omgevingslucht). Tachycardie, verhoging van de lichaamstemperatuur met 1 of 2 °C, hypotensie of zelfs hypertensie kunnen eveneens waargenomen worden, maar zijn niet constant aanwezig. De thoraxradiografie vertoont een alveolo-interstitieel infiltraat dat soms moeilijk te differentiëren is van een cardiogeen longoedeem. Indien hypotensie aanwezig is, is zij meestal matig en beantwoordt ze niet aan vasculaire vulling. Toediening van diuretica aan de normo- of hypertensieve patiënt kan het optreden van hypotensie versnellen. Al deze symptomen verschijnen 1 tot 6 uur na transfusie van een plasmahoudend bloedcomponent (in 90 % van de gevallen binnen 1 tot 2 uur). In tegenstelling tot de andere vormen van ALI die gekenmerkt zijn door een belangrijke morbiditeit en mortaliteit, vertonen 80 % van de TRALI-patiënten een afzwakken van hun symptomen 48 tot 96 uur volgend op de initiële agressie voor zover ze van adequate beademing genoten. Daar waar bij ALI-patiënten de longletsels minder snel reversibel zijn, zijn deze laatste bij TRALI-patiënten meestal tijdelijk. De PaO_2 zal snel identieke waarden aan die van vóór het insult aannemen en de thoraxradiografie zal blijf geven van snelle eliminatie van het oedeemvocht. Nochtans kan in ongeveer 20 % van de gevallen het longinfiltraat gedurende 7 dagen blijven bestaan zonder dat de pulmonale sequelae definitief zijn. Buiten bovenbeschreven klinische symptomen zijn transitoire leukopenie en neutropenie bij TRALI-patiënten beschreven (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009). Deze kan 2 tot 16 uur aanhouden. Vandaar dat selectieve leukocytentelling deel kan uitmaken van de evaluatie van patiënten met verdacht TRALI. De mortaliteitsgraad bij TRALI varieert naargelang de studies tussen 5 en 24 %. TRALI is de eerste oorzaak van acute mortaliteit geassocieerd met transfusie in de Verenigde Staten. Niettegenstaande dit bestaan er waarschijnlijk meer gematigde vormen van TRALI die niet volkomen beantwoorden aan de definitie van de Toronto Consensus en ondergediagnosticeerd zijn.

De juiste incidentie van TRALI blijft omwille van verscheidene redenen slecht gekend: geen eensluitende definitie voor 2004, gebrek aan data in verband met het aantal jaarlijks getransfundeerde bloedcomponenten en vooral het niet-herkennen en een te lage rapportering te wijten aan mogelijke verwarring met andere klinische syndromen zoals het TACO (Popovsky et al., 2008). Deze factoren verklaren de zeer uiteenlopende incidenties die in de literatuur teruggevonden worden.

In de Verenigde Staten vermelden de studies een incidentie begrepen tussen 1/1.300 en 1/5.000 plasmahoudende bloedcomponenten. Een in een Engels ziekenhuis uitgevoerde studie rapporteerde een incidentie van 1/7.900 eenheden vers ingevroren plasma (Juvin et al., 2000). De bloedcomponenten die het meest betrokken zijn, zijn vers ingevroren plasma, bloedplaatjes van multiële donoren, bloedplaatjes door aferese en finaal geconcentreerde rode bloedcellen. Een recente studie over een consecutieve reeks van patiënten op intensieve zorgen die geen mechanische beademing nodig hadden voor transfusie meldt een TRALI-incidentie van 1/534 transfusie-episoden (Gajic et al., 2007). Deze observatie suggereert dat TRALI waarschijnlijk frequenter optreedt in specifieke klinische omstandigheden. Wat er ook van zij, het merendeel van de auteurs gaan akkoord dat de werkelijke incidentie van TRALI aanzienlijk onderschat blijft door niet-herkenning en niet-aangifte (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009).

TRALI komt met dezelfde incidentie voor bij de twee geslachten en tast alle leeftijdsgroepen aan.

3.2.3. Diagnose

De differentiële diagnose moet vooreerst gemaakt worden met volgende klinische syndromen: acuut hemodynamisch longoedeem na transfusie (TACO), lesioneel longoedeem van een andere oorsprong, ernstige transfusionele anafylactische reactie, transfusieongeval door bacteriële contaminatie en een hemolytische reactie door ABO-incompatibiliteit (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009; HGR, 2010).

3.2.3.1. *Acuut hemodynamisch longoedeem na transfusie* wordt gekenmerkt door een verhoogde pulmonale capillaire *wedge* druk en linker atriumdruk. Tot staving van deze diagnose geldt de notie van antecedenten en/of klinische tekens van linker ventriculaire insufficiëntie. Een afwijkend electrocardiogram kan de diagnose oriënteren in cardiogene richting. De thoraxradiografie (vooraanzicht) maakt ook deel uit van de differentiële diagnose (Tabel 2). De echocardiografie is het referentieonderzoek geworden: zij onderzoekt de aan- of afwezigheid van tekens suggestief voor ventrikelfalend en/of verhoogde linker atriumdruk. Op biologisch vlak bestaat er een gestegen plasmaconcentratie van het *brain natriuretic peptide* (BNP) of zijn N-terminaal (NT-proBNP) (Renaudier et al., 2009). De sensitiviteit en specificiteit van het BNP in de diagnose van TACO blijven evenwel ter discussie. In geval van TACO zou de pulmonale capillaire *wedge* druk, indien deze gemeten zou worden, meer dan 18 mmHg bedragen, terwijl ze normaal of zelfs laag zou zijn in geval van TRALI. In de praktijk echter wordt de pulmonale capillaire *wedge* druk steeds minder gemeten. Therapeutisch gezien reageert een overvullingsoedeem meestal snel op diuretica en op een behandeling met vasodilatoren, in tegenstelling tot TRALI waarbij deze behandelingen de hemodynamische instabiliteit kunnen verergeren.

3.2.3.2. Een *lesioneel longoedeem* van andere oorsprong dient ook uitgesloten te worden: de meest frequente etiologieën worden hierboven opgenomen.

3.2.3.3. Een *ernstige transfusionele anafylactische reactie* manifesteert zich meestal zeer vroegtijdig en zonder enige vertraging ten opzichte van de transfusie. Bronchospasmen, tachypnoe, expiratoire *wheezing*, stridor en cyanose staan bovenaan het respiratoir beeld. Verschijnselen ter hoogte van huid en slijmvliezen, zoals urticaria of erythema, vooral in het gezicht, de hals en de anterieure regio van de thorax dragen bij tot de diagnose. Een Quincke oedeem met risico op asfyxie kan zich ontwikkelen. Shocktoestand en zelfs hartstilstand kunnen ook optreden. Meestal is er geen longoedeem, ten minste niet in de initiële fase van de reactie.

3.2.3.4. Een *transfusieongeval door bacteriële contaminatie* gaat gepaard met koorts, rillingen, marbrering van de huid, hypotensie en/of één vasculaire collaps met eventueel septische

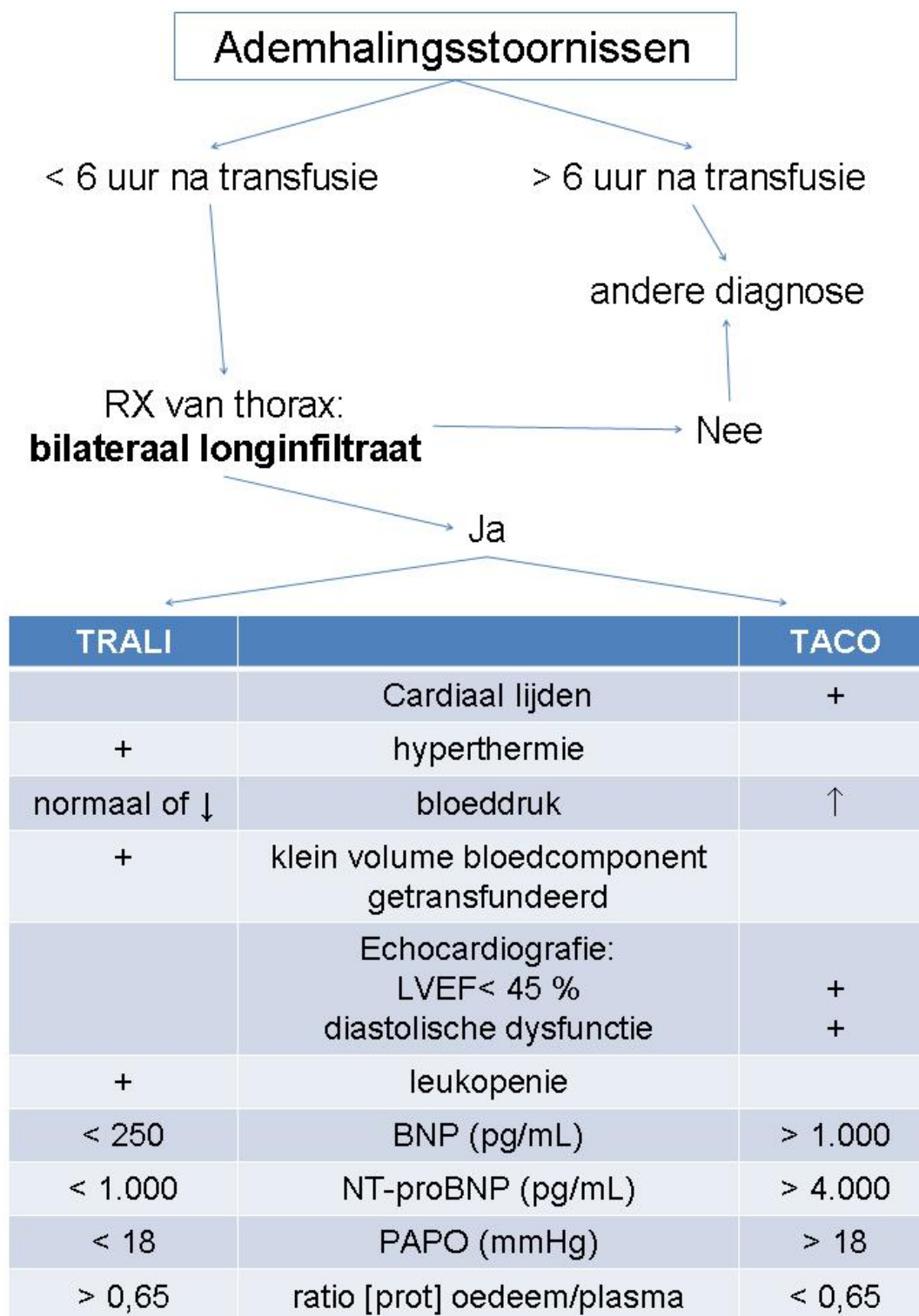
shock. Het beeld kan een ALI omvatten, maar meestal treedt de longaantasting pas na enkele uren op.

3.2.3.5. Een *hemolytische reactie door ABO-incompatibiliteit* is meestal snel te elimineren door de klinische context van acute intravasculaire hemolyse en controle van de transfusiedocumenten, de getransfundeerde rode bloedcelzakjes en ultieme controle aan het bed van de patiënt.

In de praktijk zijn er vormen waar diagnosestelling moeilijker is doordat bij dezelfde patiënt lesionele en hemodynamische factoren samen voorkomen of nog wanneer deze complicatie optreedt bij een patiënt die reeds aan een lesioneel longoedeem van een andere oorzaak lijdt. Al naargelang het geval zullen anamnese, de omstandigheden van optreden en zeker de chronologische relatie met de transfusie episode, de (para)klinische onderzoeken toelaten om de diagnose van mogelijk TRALI te bevestigen of te verwerpen. In omstrede gevallen kunnen immuno-hematologische onderzoeken helpen in de klinisch veronderstelde diagnose. Bij een patiënt met reeds een ALI van infectieuze oorsprong dient een significante verergering van de respiratoire toestand (aftakeling van de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -verhouding) binnen de zes uur na een transfusie, de diagnose van TRALI op te roepen.

Een diagnostisch logigram en een toerekenbaarheid van het longoedeem aan de transfusie is voorgesteld in Figuur 1 en Tabel 1 en 2 (Ozier et al., 2010).

Figuur 1. Diagnostisch logigram van transfusie longoedeem (aangepast volgens Ozier et al., 2010).



+ = aanwezig; ↓ = verlaagt; ↑ = verhoogd; LVEF = linker ventrikel ejectionfractie; PCWP = pulmonale capillaire wedge druk; [prot] = proteïnenconcentratie.

Tabel 1. Elementen voor differentiële diagnose tussen overvullingsoedeem (TACO) en TRALI op de thoraxfoto (vooraanzicht) (aangepast volgens Ware et al. , 2005).

Radiologisch aspect	Overvullingsoedeem	TRALI
Hartschaduw	normaal of vergroot	normaal
Afmetingen hili	verbreed	normaal
Vaatdistributie	evenwichtig of redistributie naar longtoppen	normaal
Distributie van oedeem	perihilaire	watachtig; perifeer
Pleuravochtuitstorting	aanwezig	meestal afwezig
Peribronchiaal oedeem	aanwezig	meestal afwezig
Kerley lijntjes	aanwezig	meestal afwezig
Luchtbronchogram	meestal afwezig	meestal aanwezig

Tabel 2. Causaal verband voor TRALI (aangepast volgens Ozier et al., 2010).

Causaal verband	Commentaar	Definitie
0		ALI niet geassocieerd aan transfusie
1	aanwezigheid van andere oorzaak van ALI	« mogelijk » TRALI
2	TRALI zonder aanwijzing voor immunologisch conflict (negatieve, onvolledige of afwezige balans)	« waarschijnlijk » TRALI
3	TRALI met immunologisch conflict	« bevestigd » TRALI

3.2.4. Therapeutische aanpak

De behandeling van TRALI berust in eerste instantie op een agressieve aanpak van de ademhalingsinsufficiëntie gebaseerd op zuurstoftherapie en mechanische ventilatie, hetzij niet-invasief, hetzij met endotracheale intubatie (Wheeler et al., 2007; Khan et al., 2008). In de matige vormen van TRALI kan zuurstoftherapie voldoende zijn, hetzij via endonasale sonde, hetzij via een masker wanneer het toe te dienen debiet meer dan 6 L/min bedraagt. Zoals reeds vermeld is de differentiële diagnose tussen TRALI (“bevestigd” of “mogelijk”) en TACO van essentieel belang, aangezien diuretica van fundamenteel belang zijn in de behandeling van TACO, maar de hemodynamische instabiliteit kunnen verergeren in geval van TRALI. Nochtans kan, wanneer de ademhalingsinsufficiëntie herkend werd en de hemodynamische instabiliteit onder controle werd gebracht (indien nodig met behulp van vasopressoren) het nuttig zijn om een restrictief vochtbeleid in te stellen, ten einde het longoedeem sneller te doen resorberen en aldus de duur van de mechanische ventilatie in te korten. In elk geval zijn, eens de diagnose van TRALI gesteld werd, de principes van de behandeling van de ademhalingsinsufficiëntie identiek aan die van de andere vormen van ALI. Deze principes berusten op toediening van kleine teugvolumes in geval van invasieve mechanische ventilatie (6 – 8 mL/kg lichaamsgewicht), gebruik van standaardprotocollen in verband met sedatie en ventilatoire ontwenning en toepassing van aangepaste maatregelen ter preventie van nosocomiale complicaties. Immunologische

behandelingen, zoals corticotherapie, hebben niet bewezen efficiënt te zijn en zijn dus niet aanbevolen (Steinberg et al., 2006; Wheeler & Bernard, 2007).

In geval van “bevestigd” TRALI of vermoeden van TRALI dient transfusie van bloedcomponenten, in het bijzonder in de initiële fase ervan, zeer omzichtig geëvalueerd te worden. De indicatie tot transfusie dient nauwkeurig gedefinieerd te worden en dit vooral wat de risicoproducten betreft, zoals diegene die belangrijke hoeveelheden plasma bevatten. Ten einde de ontvangers minimaal bloot te stellen aan andere ontketenende biologische factoren, stellen sommige auteurs het gebruik van bloedcomponenten voor, die “jonge” cellulaire elementen bevatten, d.w.z. rode bloedcellen van minder dan 3 weken bewaring of bloedplaatjes van minder dan 3 dagen (Khan et al., 2008). Momenteel berust dit voorstel echter niet op solide wetenschappelijke data.

3.2.5. Fysiopathologische mechanismen

Zich baserend op klinische observaties en experimentele data, hebben de meeste auteurs voorgesteld dat de sequentiële samenbundeling van twee factoren verantwoordelijk is voor het ontstaan van TRALI (Renaudier et al., 2009; Looney et al., 2010). De eerste factor houdt verband met de pathologische toestand van de patiënt (sepsis, hartheelkunde met extracorporele circulatie, enz.) die een systemische inflammatoire reactie veroorzaakt. Deze laatste is verantwoordelijk voor endotheliale activatie, die, ter hoogte van de longen, een vertraagde transit en langdurige sekwestratie van neutrofiële polynucleairen in de capillairen schept. In dit stadium is er nog geen beschadiging van de alveolocapillaire basaalmembraan, maar verkeert de patiënt enkel in een risicosituatie om TRALI te ontwikkelen. De tweede factor houdt verband met de activatie van de gesekwestreerde polynucleairen door transfusie van een bloedcomponent. De geactiveerde polynucleairen gaan dan bij contact met het endothelium zuurstofradicalen en granulaire enzymen vrijmaken, wat leidt tot letsels aan de capillaire basaalmembraan en alveolair oedeem. Dit laatste bestaat uit een sereus en cellulair exsudaat met hyaliene membraanvorming, wat typerend is voor lesioneel longoedeem. Dit exsudaat en oedeem liggen aan de basis van stoornissen in diffusie en ventilatie, waarvan de omvang evenredig is met de ernst van de ademhalingsinsufficiëntie.

In geval van TRALI is de verantwoordelijkheid van de anti-granulocyten antistoffen, afkomstig van het transfusieproduct, in de *in vivo* activatie van polynucleairen, sinds lange tijd gekend. Het kan gaan hetzij over anti-neutrofielen antistoffen (anti-HNA-antistoffen), hetzij over anti-HLA klasse I, die bij fixatie op de polynucleairen complementactivatie veroorzaken, of anti-HLA klasse II antistoffen. Naast de autoantistoffen zijn uiteindelijk vijf activatiemechanismen voor polynucleairen geïdentificeerd (Renaudier et al., 2009):

- neutrale lipiden en fosfatidylcholines die zich opstapelen tijdens de bewaring van cellulaire bloedcomponenten (d.w.z. globulaire en bloedplaatjesconcentraten);
- vrije zuurstofradicalen, afgescheiden door erythrocyten in geval van pulmonale hypoxie, activeren een inflammatoire reactie en veroorzaken mobilisering van polynucleairen. Deze vrijstelling van vrije radicalen is des te meer uitgesproken naarmate het gaat over globulaire concentraten waarvan de erythrocyten een vermindering van hun oxiderende capaciteit hebben;
- de vasculaire endotheliale groeifactor VEGF en de anti-HLA klasse II antistoffen veroorzaken een verhoogde permeabiliteit van de endotheelcellen. De anti-HLA klasse II antistoffen zouden hetzij rechtstreeks op de neutrofielen inwerken (in geval van ernstige inflammatoire reactie), hetzij via de monocyt-macrofagen-cellijnen;
- de oplosbare ligand van CD40 (sCD40L) is een proinflammatoire mediator die vrijgesteld wordt uit de bloedplaatjes en teruggevonden in bloedcomponenten. Zijn binding met de CD40 aanwezig op de polynucleairen is in staat activatie van deze laatste te veroorzaken;

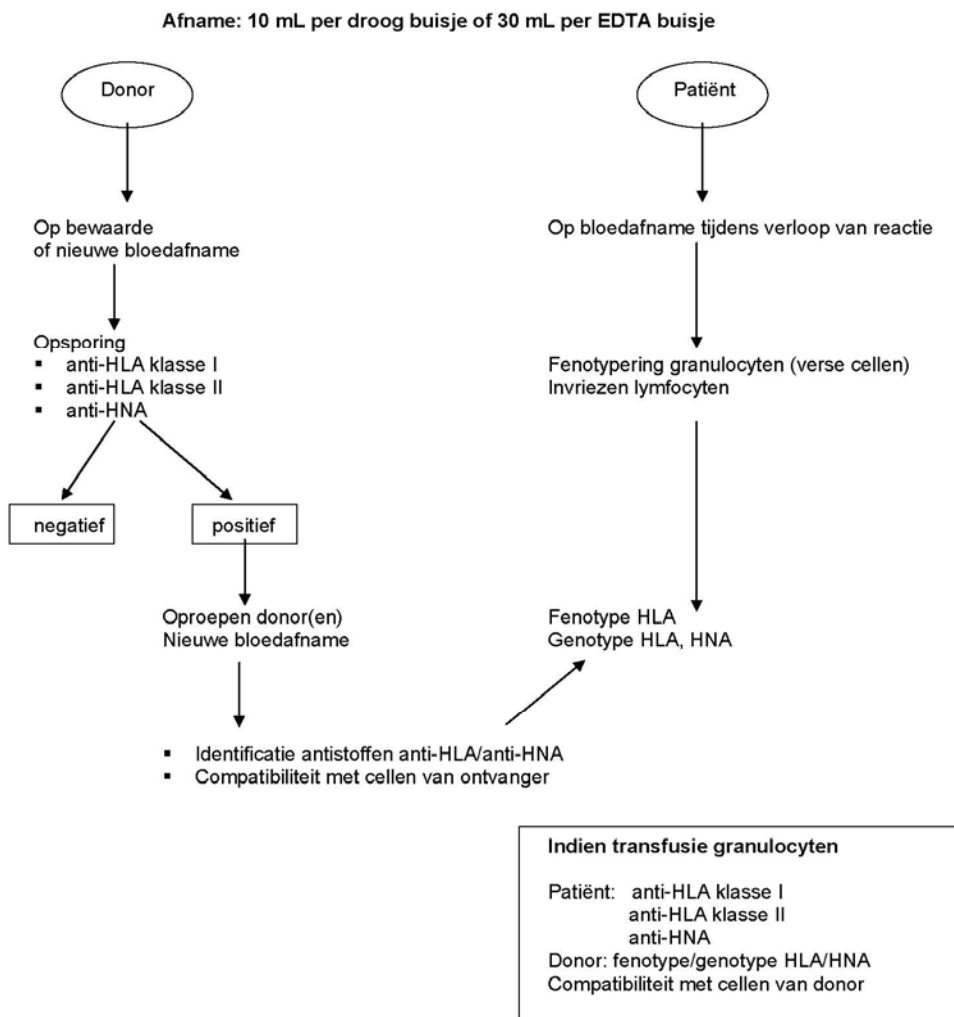
- antistoffen aanwezig bij de ontvanger, gericht tegen een leukocytenantigen van de donor, kunnen een “omgekeerd” TRALI uitlokken, doordat de getransfundeerde leukocyten een pulmonale agressie bij de ontvanger veroorzaken.

3.2.6. Belang van biologische testen bij donoren en ontvangers

Sinds de Consensusconferentie van Toronto in 2004 is de definitie van TRALI klinisch. TRALI resulteert uit verscheidene mechanismen waarbij de activatie van granulocyten die in de longcapillairen opgestapeld zijn centraal staat. De verantwoordelijkheid van de anti-granulocyten antistoffen in de activatie is sinds lang gekend. Het kan gaan over anti-neutrofielen antistoffen (HNA) of anti-HLA klasse I en II antistoffen. De eerste studies vermeldden de aanwezigheid van antistoffen bij 89 % van de betrokken donoren (Popovsky et al., 2008).

De anti-HNA antistoffen (nomenclatuur HNA-1 tot 5) (Bux, 2008) zijn vaker betrokken bij de meest ernstige gevallen, in het bijzonder anti-HNA-3a (het vroegere anti-5b) (Reil et al., 2008). De opsporing van deze antistoffen is bijgevolg belangrijk voor het volgen van de betrokken donor(en) (Figuur 2).

Figuur 2. Immunologisch onderzoek bij donoren en ontvangers (aangepast volgens HGR, 2010).



EDTA = Ethyleendiaminetetra-azijnzuur.

De aanwezigheid van deze antileukocyten antistoffen wordt meer frequent aangetoond bij vrouwelijke donoren. De frequentie neemt inderdaad toe in functie van het aantal zwangerschappen: volgens een Europese studie (Insunza et al., 2004) 9 % na één zwangerschap, 18 % na twee en 23 % na drie zwangerschappen. Een Amerikaanse studie uitgevoerd op 5.841 vrouwelijke donoren toont een algemene anti-HLA antistoffen prevalentie van 17,3 %, waarvan 1,7 %, 11,2 %, 22,5%, 27,5% en 32,2 % na respectievelijk 0, 1, 2, 3 of 4 zwangerschappen (Triulzi et al., 2009).

Wat de specificiteit van de antistoffen betreft, heeft het opsporen van anti-HLA klasse I en II antistoffen, alsook anti-HNA antistoffen bij 5.532 vrouwelijke donoren die een of meerdere zwangerschappen doormaakten, de aanwezigheid aangetoond van antileukocyten antistoffen bij 8,9 % met 63 % anti-HLA klasse I, 19 % anti-HLA klasse II, 19 % anti-HLA klasse I en II en 5 % anti-HNA (Reil et al., 2008). In geval van onderzoek zal men dus in de eerste plaats een antistofopsporing bij vrouwelijke donoren die kinderen gehad hebben uitvoeren.

In de zeldzame gevallen van “omgekeerd TRALI” is de antistof aanwezig bij de patiënt en gericht tegen een leukocytenantigen van de donor. In de eerste beschreven TRALI-patiënten waren tot 6% van de gevallen toegeschreven aan de aanwezigheid van antistoffen bij de patiënt (Popovsky et al., 2008). In vele landen, waaronder sinds 2004 in België, worden erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten systematisch gedeleukocyteerd (residuele witte bloedcellen < 1.10⁶ per bloedcomponent). Daarom is dit mechanisme waarschijnlijk weinig betrokken, tenzij in geval van granulocytentransfusies.

3.2.7. Immunologisch onderzoek bij donoren en ontvangers

Deze onderzoeken (AFSAPPS, 2006; Bierling et al., 2009) worden uitsluitend uitgevoerd bij “waarschijnlijke” of “mogelijke” gevallen van TRALI gediagnosticeerd volgens de erkende criteria (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005; Chapman et al., 2009; Ozier et al., 2010). Deze immunologische onderzoeken dienen uitgevoerd te worden in referentielaboratoria met de nodige expertise voor het verrichten van serologietesten, typering en genotypering van HLA- en HNA-antigenen (HGR, 2010).

Donoren

Het immunologisch onderzoek omvat 2 stappen:

- a. het opsporen van anti-HLA klasse I en anti-HLA klasse II antistoffen en van anti-neutrofielen HNA. Deze testen kunnen uitgevoerd worden op een bloedafname van de donor die hetzij vers, hetzij diepgevroren (serotheek) bewaard is in transfusiecentra ofwel op een nieuwe bloedafname;
- b. verificatie en identificatie van antistof(fen) en gekruiste compatibiliteitsproef (lymfocyttaire of granulocyttaire *crossmatch*) met de cellen van de ontvanger in de corresponderende systemen. In geval van positief resultaat, dient deze uitgevoerd te worden met een nieuwe bloedafname bij de donor, die hiervoor opgeroepen zal worden.

Ontvangers

De bloedafnamen die bij de ontvanger uitgevoerd worden tijdens het verloop van het incident moeten snel de weg naar de referentielaboratoria vinden (maximaal 48 uur).

Het immunologisch onderzoek omvat twee stappen:

Stap 1 – systematisch uit te voeren

- a. fenotypering van de granulocyten door serologische technieken. Indien het transport hiervan niet binnen de tijdslimiet kan gebeuren, zal, gezien de fragiliteit van de granulocyten, de typering uitgevoerd worden door moleculaire biologie (cf. punt c);
- b. invriezen van de lymfocyten om een gekruiste compatibiliteitsproef (lymfocyttaire *crossmatch*) uit te voeren naargelang de resultaten van het onderzoek bij de donoren;

- c. bewaring van de bloedafnamen voor DNA-extractie en eventueel uitvoering van HLA- en HNA-genotypering naargelang de resultaten van het onderzoek bij de donoren;
- d. opsporen en identificeren van anti-HLA klasse I en klasse II antistoffen en ook anti-HNA antistoffen; vooral uit te voeren in geval van TRALI na granulocytentransfusie.

De ingevroren lymfocyten en het DNA van de ontvanger zullen bewaard blijven tot het onderzoek bij de donoren afgelopen is.

Stap 2 – uit te voeren in geval van aanwezigheid van anti-HLA/anti-HNA antistoffen bij donor of ontvanger

- a. bepaling van HLA/HNA fenotype en genotype in het corresponderend systeem;
- b. gekruiste compatibiliteitsproef (lymfocyttaire of granulocyttaire *crossmatch*) in het corresponderend systeem;
- c. indien het onderzoek naar anti-leukocyten antistoffen bij de ontvanger positief is, dienen de betrokken donor(en) opgeroepen te worden met het oog op bloedafname voor fenotypering/genotypering en gekruiste compatibiliteitsproef (lymfocyttaire of granulocyttaire *crossmatch*) in het corresponderend systeem.

3.2.8. Houding in verband met bloedcomponenten en donoren

Bloedcomponenten

Vanaf het ogenblik dat een TRALI of “mogelijk” TRALI vermoed wordt, neemt de ziekenhuisverantwoordelijke voor bloedbewaking contact op met de verantwoordelijke voor bloedbewaking in het transfusiecentrum/instelling (HGR, 2010). Deze laatste maakt een lijst van de bloedcomponenten en de overeenstemmende donoren en blokkeert en/of roept alle **bloedcomponenten en producten van dezelfde donatie** terug.

Indien het vermoeden van TRALI bevestigd wordt, zullen de bloedcomponenten van mannelijke donoren zonder transfusie antecedenten vrijgemaakt worden, maar de bloedcomponenten met als oorsprong vrouwelijke donoren zullen pas vrijgegeven worden als het opsporen van antistoffen negatief blijkt.

Als het vermoeden van TRALI niet bevestigd wordt, zullen alle bloedcomponenten vrijgegeven worden.

Donoren

Zodra het geval voldoende gedocumenteerd is en de diagnose van TRALI bevestigd is, zijn alle **vrouwelijke donoren** tijdelijk gecontraïndiceerd in afwachting van het immunologisch onderzoek.

Volgens de Canadese Consensusconferentie (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005) kan de donor op twee manieren betrokken zijn:

- ofwel is de donor **geassocieerd** aan TRALI als één of meerdere van zijn bloedcomponenten getransfundeerd werden binnen de zes uur voorafgaand aan de eerste manifestaties van TRALI;
- ofwel is de donor **betrokken** als zijn anti-HLA/anti-HNA antistoffen opgespoord werden en met de leukocyttaire antigenen van de patiënt overeenstemmen.

Verschillende houdingen kunnen vervolgens aangenomen worden, waarvan de meest frequent aangeraden de volgende zijn (Reil et al., 2008; Bierling et al., 2009):

- de “geassocieerde” donoren zijn niet gecontraïndiceerd;
- de “betrokken” donoren van wie de immunologische balans toegelaten heeft een oorzakelijk verband tussen donor en incident te vermoeden, zijn definitief uitgesloten voor bloeddonatie;
- het opsporen van een anti-HNA antistof in het bijzonder anti-HNA-3a, zal steeds tot definitieve uitsluiting van de donor leiden;

- donoren met anti-HLA antistoffen zullen uitgesloten worden indien deze hevige reactiviteit vertonen en eventueel nog in aanmerking komen als donor van bloedcomponenten die weinig plasma bevatten.

Deze uitsluiting van donoren is momenteel niet gebaseerd op prospectieve studies en heeft haar efficiëntie om TRALI te verminderen niet bewezen, maar is gebaseerd op de principes van voorzichtigheid en empirische logica, die stellen dat wanneer een donor betrokken is geweest in een TRALI-reactie hij meer kans heeft om dit opnieuw te zijn. Wat de “betrokken” donoren betreft, zouden retrospectieve studies in verband met transfusies met vroeger bereide bloedcomponenten, uitgevoerd moeten worden.

3.2.9. Strategie ter verlaging van het TRALI-risico

Alle bloedcomponenten (erythrocytenconcentraten, bloedplaatjesconcentraten, virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma) zijn betrokken. De incidentie van TRALI varieert naargelang de studie, maar is van de grootteorde van 1/100.000 (variatie 1/400 tot 1/ 500.000) getransfundeerde bloedcomponenten met een risico van 7 tot 8 keer hoger voor de bloedcomponenten die grote volumes plasma bevatten (virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma en bloedplaatjesconcentraten) (Kleinman et al., 2008; Popovsky et al., 2008).

De nationale rapporten voor bloedbewaking in België van 2006 – 2008 (FAGG, 2007; FAGG, 2008; FAGG, 2010) vermelden 11 gevallen van vermoede TRALI: 3 in 2006, 4 in 2007 en 4 in 2008. Voor geen enkele van deze gevallen konden anti-HLA/HNA antistoffen geobjectieerd worden (FAGG, 2010). Dit toezicht betreft 1.997.005 bloedcomponenten verdeeld met een frequentie van 0,65/100 bloedcomponenten.

Het Franse hemovigilantierapport van 2009 vermeldt daarentegen 42 TRALI-gevallen met 2 tot 4 gevallen van overlijden hieraan te wijten, hetgeen een frequentie van 1,4/100.000 bloedcomponenten betekent. Dit komt overeen met 0,7 % van de transfusiereacties (AFSSAPS, 2010).

Tussen januari 2005 en juli 2007 werden in Nederland 49 gevallen van TRALI gerapporteerd, waarvan 10 overlijden (van Stein et al., 2010). In 48 % van de gevallen werden anti-leukocyten antistoffen met bewezen incompatibiliteit vastgesteld. De frequentie bedraagt 3/100.000 bloedcomponenten.

Reductie van TRALI-risico

De verlaging van het risico op TRALI van immunologische aard berust op alle maatregelen die als doel hebben de aanwezigheid van anti-HLA klasse I en II antistoffen en anti-HNA antistoffen in de bloedcomponenten, voornamelijk in virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma en bloedplaatjesconcentraten, maar ook erythrocytenconcentraten, te reduceren. Maatregelen met als doel de immuniteit van de patiënt te verminderen, dienen eveneens genomen te worden.

Wat betreft het TRALI van het niet-immunologische type, te wijten aan biologische factoren, kunnen veiligheidsmaatregelen zoals het wassen van erythrocytenconcentraten of eventueel inkorting van de vervalduur van de producten, voorgesteld worden, maar geen enkele maatregel wordt momenteel aangeraden of toegepast.

De voornaamste maatregel voor de reductie van de patiëntimmunisatie is het deleukocyteren van bloedcomponenten. Deze maatregel is sinds 2004 in België effectief (HGR, 2010).

Andere maatregelen, zoals het uitsluiten van risicodonoren – vooral vrouwelijke donoren die zwanger geweest zijn (Insunza et al., 2004; Reil et al., 2008; Triulzi et al., 2009) – kunnen

overwogen worden en zijn reeds van kracht in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland (Barnard, 1951; Reil et al., 2008).

Voor bloedplaatjesconcentraten komende van een unieke donor is het wenselijk enkel bij mannelijke donoren of eventueel nullipare vrouwen te preleveren. Deze maatregel leidt tot een verlies van ongeveer 50 % van bloedplaatjesdonoren. Een alternatief is wel vrouwelijke donoren te gebruiken, maar hun plasma te vervangen door plasma afkomstig van een mannelijke donor zonder transfusieantecedenten. Dit vergt echter bijkomende manipulaties en kan leiden tot kwaliteitsverlies. De reductie van de hoeveelheid plasma in de cellulaire bloedcomponenten houdt in dat er voor de erythrocytenconcentraten een bewaringsoplossing van het type SAG-M (saline, adenine, glucose - mannitol) gebruikt wordt en voor de bloedplaatjesconcentraten hun resuspensie in een PAS-bewaarvloeistof (*platelet additive solution*; 1/3 plasma, 2/3 PAS). Een alternatief is het gebruik van plasma afkomstig van vrouwelijke “niet risico” donoren.

Het detecteren van “risicodonoren”, hoofdzakelijk niet-nullipare vrouwelijke donoren, kan gebeuren door opsporing van anti-HLA/HNA antistoffen. Dit gebeurt al in Duitsland (Reil et al., 2008) en Frankrijk is bezig met de evaluatie ervan (AFSSAPS, 2010). Een recente studie toont geen significante verhoging bij getransfundeerde donoren versus niet-getransfundeerde donoren en beveelt het opsporen van antistoffen dan ook niet aan (Kakaiya et al., 2010). Naast de niet te verwaarlozen kosten, vertoont het opsporen van antistoffen ook technische problemen. Zo is, wat de anti-HLA antistoffen betreft, het gebruik van zeer gevoelige testen met afwezige standaardisatie, duidelijke definitie van de significante *cut off* en identificatie van het belang van transfusie in een andere context dan die van orgaan- of hematopoïetische stamceltransplantaties, duidelijk een probleem (AFSSAPS, 2010; Kakaiya et al., 2010; Lopes et al., 2010; Hashimoto et al., 2010). In verband met anti-HNA antistoffen vereisen de gebruikte testen (agglutinatie, fluorescentie, MAIGA (*monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens*)) het gebruik van verse granulocytenpanels, daar deze niet tegen invriezen bestand zijn. Deze technische verplichting beperkt in aanzienlijke mate het aantal laboratoria dat in staat is deze testen in adequate condities te verrichten. Nieuwe technieken, gebaseerd op de fixatie van HNA-antigenen op microsferen voor het opsporen van anti-HNA antistoffen, worden momenteel geëvalueerd en zullen toelaten om niet langer gebruik te moeten maken van verse granulocyten (Fromont et al., 2010).

Recent hebben twee teams de moleculaire kenmerken van het antigen HNA-3a (op het *choline transporter-like protein* CTL-2) beschreven en het polymorfisme op genetisch niveau geïdentificeerd (Curtis et al., 2010; Greinacher et al., 2010). Dit zal toelaten om via bovenvermelde technieken antistoffen op te sporen en donoren en HNA-3a-negatieve patiënten (ongeveer 5 %) die zich zouden kunnen immuniseren, te genotypen.

Wat de buffy coat bloedplaatjesconcentraten afkomstig van 5 tot 6 donoren betreft, is het theoretisch risico nog kleiner vergeleken met de bloedplaatjesconcentraten afkomstig van een unieke donor, omdat de hoeveelheid residueel plasma per donor lager is. De Engelsen verkiezen dit bloedplaatjesconcentraat sinds 2003 (Hume, 2009). De minimale hoeveelheid plasma noodzakelijk om een TRALI uit te lokken is op dit ogenblik echter nog niet gekend.

Het hoogste risico voor TRALI bestaat met vers ingevroren plasma afkomstig van een unieke donor (20 à 30 keer hoger dan voor erythrocytenconcentraten). Geen enkel geval van TRALI werd beschreven na transfusie van virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma afkomstig van een grote donorpool en onderworpen aan de “solvent-detergent” methode (Renaudier et al., 2009).

Naar aanleiding van de hemovigilantie data uit SHOT heeft het Verenigd Koninkrijk in 2003 beslist om alle vrouwen uit te sluiten voor plasmadonatie (Chapman et al., 2009). Deze beslissing heeft zijn efficiëntie duidelijk aangetoond in de reductie van het aantal aangegeven TRALI-gevallen. Ook andere Europese landen en de Verenigde Staten passen deze maatregel toe of

stellen voor om niet-nullipare vrouwen, alsook vrouwen met anti-leukocyten antistoffen, uit te sluiten (zie 3.2.6.).

In België wordt sinds 1 april 2004 het virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma bereid uit één unieke donor en de transfusie-instellingen maken uitsluitend gebruik van plasma komende van donoren zonder transfusieantecedenten of vrouwelijke donoren zonder antecedenten van transfusie, noch zwangerschap.

CONCLUSIE

1. Het TRALI is een klinisch syndroom gekenmerkt door het optreden of de verergering van acute ademhalingsinsufficiëntie geassocieerd met de ontwikkeling van niet-cardiogeen longoedeem dat optreedt binnen de zes uur na transfusie van een plasmahoudend bloedcomponent.

2. De diagnose van TRALI wordt klinisch gesteld; laboratoriumonderzoeken kunnen in bepaalde gevallen hiertoe bijdragen. TRALI moet worden onderscheiden van andere oorzaken die bij de acute ademhalingsinsufficiëntie betrokken worden, in het bijzonder het acuut hemodynamisch longoedeem na transfusie (TACO).

3. De gevraagde laboratoriumonderzoeken in het kader van een immunologische enquête (opsporen van anti-HLA- en anti-HNA-antistoffen) moeten in referentielaboratoria die over de nodige expertise beschikken, worden uitgevoerd.

4. De behandeling van TRALI gebeurt voornamelijk symptomatisch.

5. Het gebruik van vers ingevroren plasma afkomstig van niet-geïmmuniseerde mannelijke of vrouwelijke donoren vormt op dit ogenblik de meest doeltreffende preventieve maatregel.

4. REFERENTIES

- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) - Mise au point. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.
- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport annuel Hémovigilance 2009. Saint-Denis: AFSSAPS; 2010.
- Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. N Y State J Med 1951;51:2399-402.
- Benson AB, Marc Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. Br J Haematol 2009;147:431-43.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.
- Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung L, Lucas G, et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. Vox Sang 2009;96:266-9.
- Bux J. Human neutrophil alloantigens. Vox Sang 2008;94:277-85.
- Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 2009;49:440-52.
- Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ, Konkashbaev A, Bowens K, Hansen K, et al. The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 amino acid substitution. Blood 2010;115:2073-6.
- FAGG. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Hemovigilantie in België. Jaarverslag 2006. Brussel: FAGG; 2007.
- FAGG. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Hemovigilantie in België. Jaarverslag 2007. Brussel: FAGG; 2008.
- FAGG. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Hemovigilantie in België. Jaarverslag 2008. Brussel: FAGG; 2010.

- Fromont P, Prié N, Simon P, Cesbron-Gautier A, Quelvennec E, Bignon JD, et al. Granulocyte antibody screening: evaluation of a bead-based assay in comparison with classical methods. *Transfusion* 2010;50:2643-8.
- Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:886-91.
- Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
- Greinacher A, Wesche J, Hammer E, Füll B, Völker U, Reil A, et al. Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. *Nat Med* 2010;16:45-8.
- Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, Kawamura K, Satake M, Tadokoro K, et al. Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010;50:2582-91.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen. Brussel: HGR; 2010. Advies nr. 8381.
- Hume HA. TRALI: moving toward prevention. *Transfusion* 2009;49:402-5.
- Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, Hoyos A, Pastor JM, Iriondo A, et al. Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004;14:157-64.
- Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714-9.
- Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, Steele WR, Kleinman SH, Busch MP, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion* 2010;50:1328-34.
- Khan H, Cartin-Ceba R, Gajic O. Transfusion and acute lung injury in the critically ill. In: Kleinman S, Popovsky MA, eds. *TRALI: Mechanisms, Management, and Prevention*. Bethesda: AABB Press; 2008.
- 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.
- Looney MR, Gilliss BM, Matthay MA. Pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2010;17:418-23.
- Nuffermans NP. TRALI - emerging importance of host factors and implications for classification and management. *Expert Rev Hematol* 2010;3:459-67.
- Ozier Y, Renaudier P, Caldani C, Aguilon P, Canivet N, Fabrigli P, et al. Œdèmes pulmonaires transfusionnels: classification des cas notifiés en hémovigilance. *Transfus Clin Biol* 2010;17:284-90.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
- Popovsky MA, Pearl T, Looney MR. The spectrum of pulmonary transfusion reactions. In: Kleinman S, Popovsky MA, eds. *TRALI: Mechanisms, Management, and Prevention*. Bethesda: AABB Press; 2008.
- Reil A, Keller-Stanislawski B, Günay S, Bux J. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008;95:313-7.
- Renaudier P, Rebibo D, Waller C, Schlanger S, Vo Mai MP, Ounnoughene N, et al. Complications pulmonaires de la transfusion (TACO-TRALI). *Transfus Clin Biol* 2009;16:218-32.
- Saidenberg E, Petraszko T, Semple E, Branch DR. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): A Canadian Blood Services Research and Development Symposium. *Transfus Med Rev* 2010;24:305-24.
- Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current concepts and misconceptions. *Blood Reviews* 2009;23:245-55.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.

- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009;49:1825-35.
- van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, Porcelijn L, Danovic F, Wollersheim JA, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. *Transfusion* 2010;50:213-20.
- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005;353:2788-96.
- Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007;369:1553-64.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BENOIT Yves	pediatrische hemato-onkologie	UGent
COENE José	transfusie	Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen
DE BACKER Daniel	intensieve zorgen	ULB
DENEYS Véronique*	transfusie	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; UCL
DE PAEP Rudy*	intensieve zorgen	UZA
FERRANT Augustin*	klinische hematologie	UCL
LAMBERMONT Micheline*	transfusie	ULB; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique
LATINNE Dominique*	hematologische biologie	UCL
MUYLLE Ludo*	bloed, weefsels en cellen	UA; UZA; FAGG
PEERLINCK Kathelijne	stollings- en bloedvatenziekten	KUL
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde, hematologie	AZBrugge
SZABO Bertrand	transfusie	Cliniques Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle*	virologie	WIV
VANDEKERCKHOVEN Bart*	klinische biologie, celtherapie	UGent
VAN DER LINDEN Philippe	anesthesiologie	CHU Brugman

De werkgroep werd voorgezeten door Mevrouw Véronique DENEYS en het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door Roland HÜBNER.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (European Science Advisory Network for Health), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>