Bloedtransfusie

Sacha Zeerleder
Internist-Hematoloog
Afd. Hematologie AMC

Block 1.4

Geschiedenis

- **1665:** transfusie van hond op hond
- **1667-Denis:** transfusie kalf op mens
- **1827 -Blundell:** mens op mens
- **1901 - Landsteiner:** ABO systeem
- **1930:** eerste bloedbank
- **1940:** ontdekking Rhesus systeem

Bloedtransfusie

- Bereiding bloedproducten
- Indicaties bloedproducten
- Bloedgroepen
- Complicaties bloedtransfusie

1 volbloed donatie

Volbloed (500 cc)

- **Erytrocyten**
- **Trombocyten**
- **Plasma**
  - Stollingsfactoren
    Protease remmers
    Immuunglobulinen
    Albumine
  - FFP

Bereiding bloedproducten

Bereiding bloedproducten

Scheiden van volbloed in:

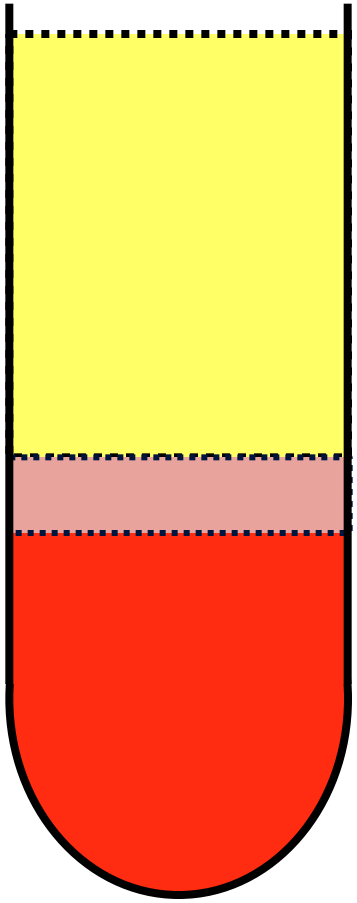
Volbloed

- Erytrocyten
- Plasma eenheid
- **Buffycoat** = laag cellen op ery's, vnl. trombo's en leuko's.

Scheiden volbloed

- Vol bloed hard centrifugeren (4400 g)
  - scheiding op soortelijk gewicht

Na centrifuge

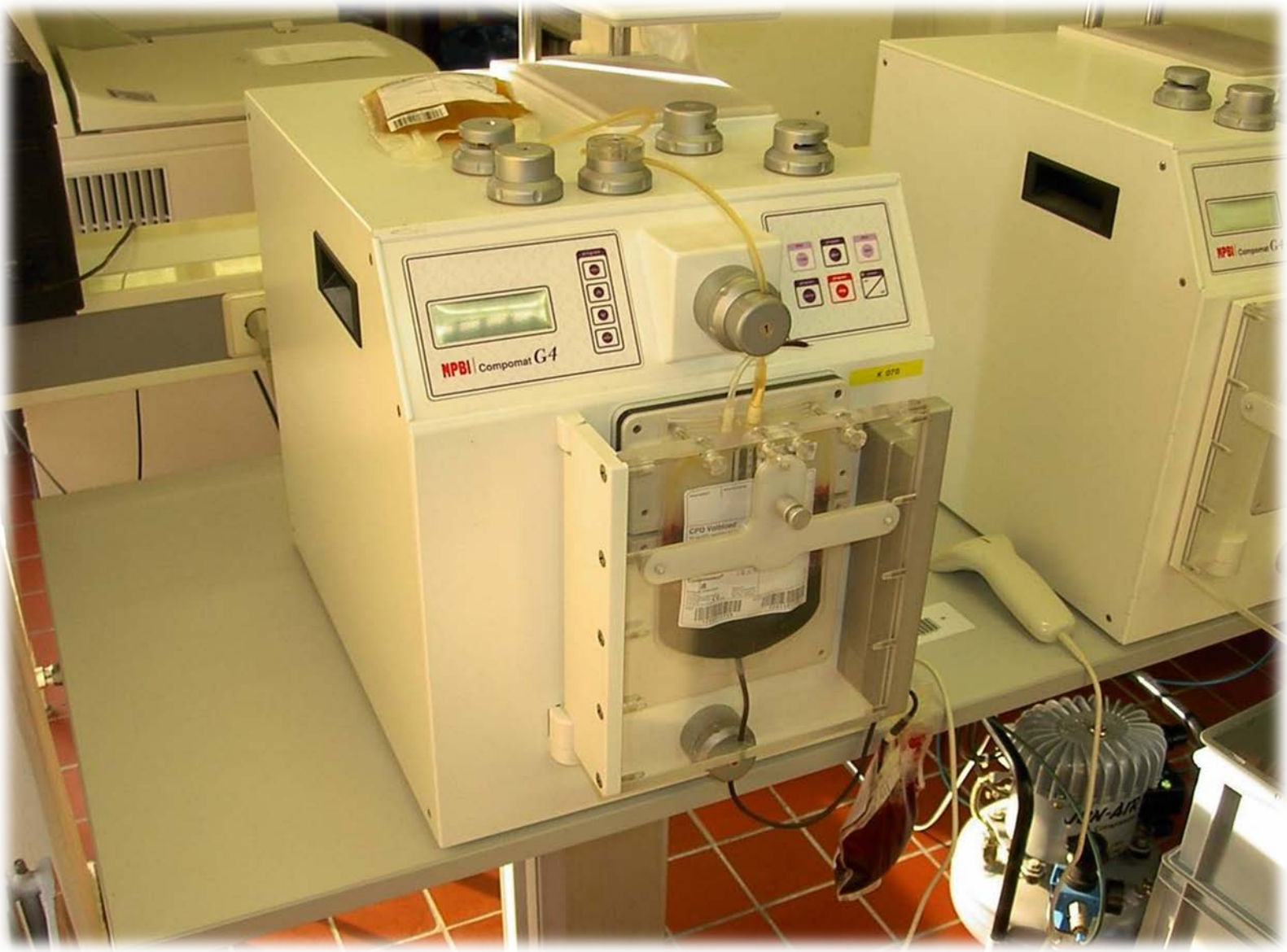


Plasma

“ Buffy coat”: leukocyten en trombocyten

Erythrocyten

Scheiden erytrocyten en plasma



Plasma

- aferese, vers bevroren
- Leukocyten verwijderd (< 1 x 10^6 leukocyten)
- > 70% van alle stollingsfactoren
- mogelijk na ontdooien en < 6 uur toedienen

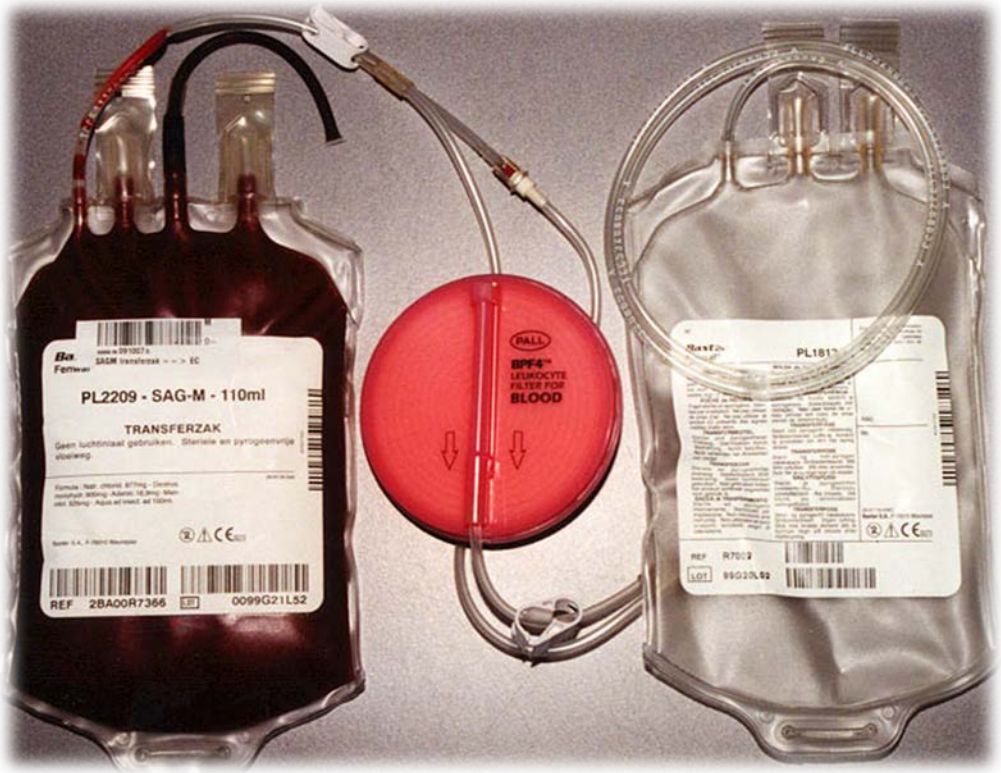
2 producten beschikbaar:

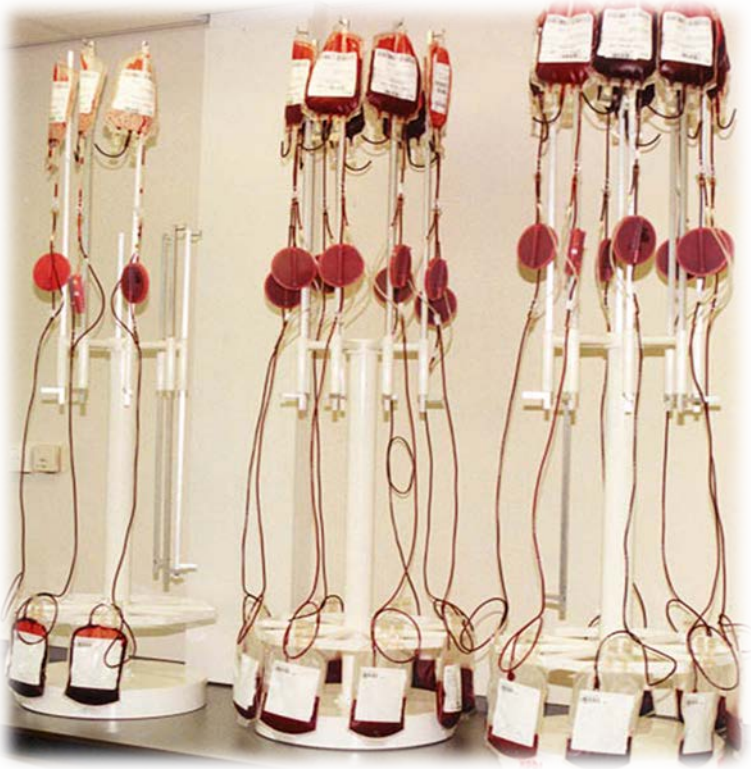
- **Quarantaine-plasma (310 ml)**
- **Poolplasma (200 ml)**

Q-plasma vs poolplasma (omniplasma)

	Q-Plasma	Pool-plasma
grondstof	Single donor	Pooled plasma
Afkomst plasma	NL, vrijwillige, onbetaalde donoren	NL, vrijwillige, onbetaalde donoren
Serologische tests	HCV, HIV1/2, HTLV1/2, HBsAg, anti-HBc, T.pallidum	HCV, HIV1/2, HTLV1/2, HBsAg, anti-HBc, T.pallidum
PCR	HCV, HIV, HBV	HCV, HIV, HBV, HAV, ParvoB19
Maatregelen mbt transmissie	Quarantaine (6 maanden)	Solvent-detergens method, effectief tegen lipid-coated virussen
Aanwezigheid cellen/cel fragmenten	Aferese maakt product cel-arm	Aferese maakt product cel-arm; filtratiestap
TRALI	“male-only” beleid	Reductie tov Q-plasma
NFHT/ATR		Reductie tov Q-plasma
Stollingsfactoren	variate	constant

Erytrocyten

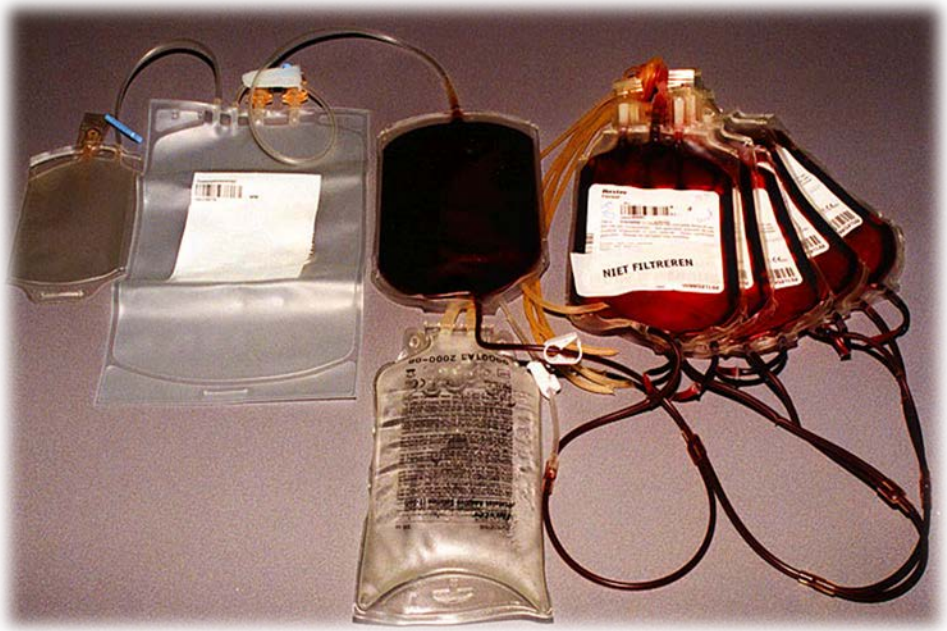




- 270 mL
- Ht 0,57 L/L
- <20 mL plasma
- < 1 x 10^6 leukocyten
- Houdbaarheid: 35 dagen bij 2-6°C (in speciale bloedbewaarkoelkast)

Bestralen **25 Gy**
Houdbaarheid:
- 14 dagen
- product >14 dagen oud: 24 uur na bestraling

Bereiden trombocyten uit buffy coat



5 buffy coats samengevoegd

- 340 mL
- 390 x 10^9 trombocyten
- < 1 x 10^6 leucocyten
- < 5 x 10^9 erytrocyten
- In plasma (of bewaarvloeistof: PAS II (65%)

trombocyten

Opslag bloedproducten

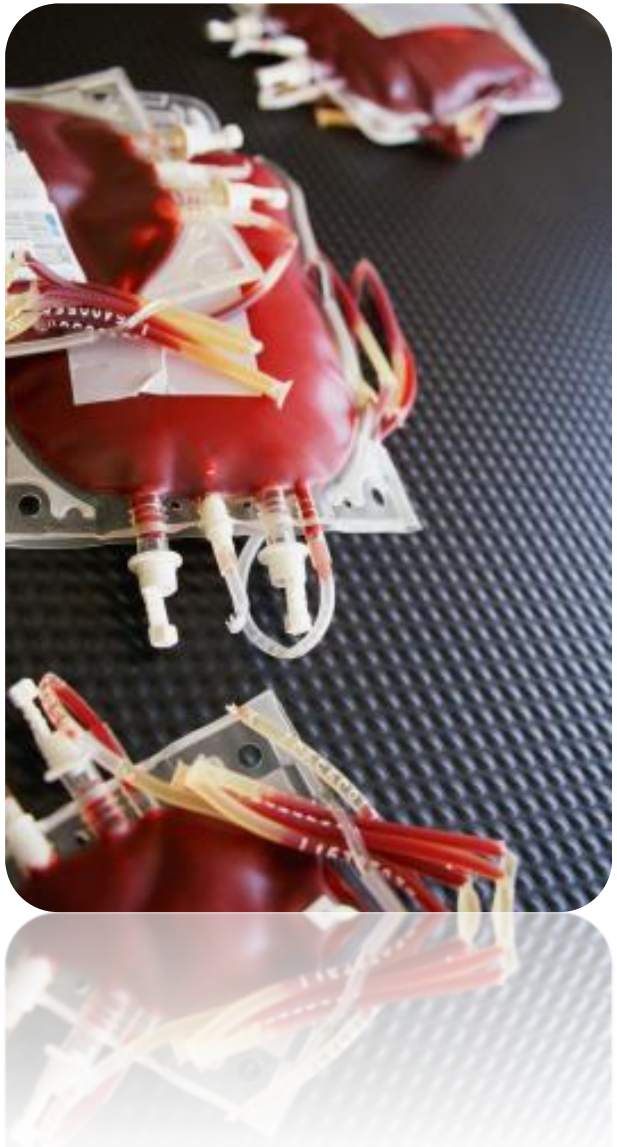
	Temp.	Houdbaar	*Prijs*
Erytrocyten	**2-6 °C**	**35 dg**	***€ 200***
Trombocyten	**20 °C**	**5-7 dg** (schudder)	***€ 485*** *(5 E)*
Plasma	**- 30°C**	**1 jaar**	***€ 172***

Indicaties bloedproducten

Indicaties erytrocytentransfusies

(Snelle) correctie zuurstof transportcapaciteit

- Afhankelijk van conditie patiënt
- Transfusie is geen “volumetherapie”!
- Geen getal behandelen!



♂, 24 jaar
- Hb 4.5 door sikkelcelziekte
- Geen klachten

♂, 80 jaar
- Hb 4.5 door ijzergebrek (maagbloeding)
- Hartinfarct in voorgeschiedenis
- Kortademig, pijn op de borst

trombocytentransfusies

Indicaties

- Voorkomen van bloeding (profylaxe)
  - Chemotherapie
  - Voor operatie (trombocytopathie)
- Behandeling van bloeding
  - Bij trombocytopenie/- pathie
  - massaal bloedverlies

Contra-indicaties

- Trombopenie door sterk verkorte overleving trombo's (TTP, ITP)

plasmatransfusies

Plasma bevat albumine, immuunglobuline, stollingsfactoren

Indicaties

- bloedingen bij aangeboren of verworven stollingsstoornissen
- trombotische trombocytopenische purpura

FFP is geen volumetherapie!

1 juli 2007 ter preventie van TRALI:

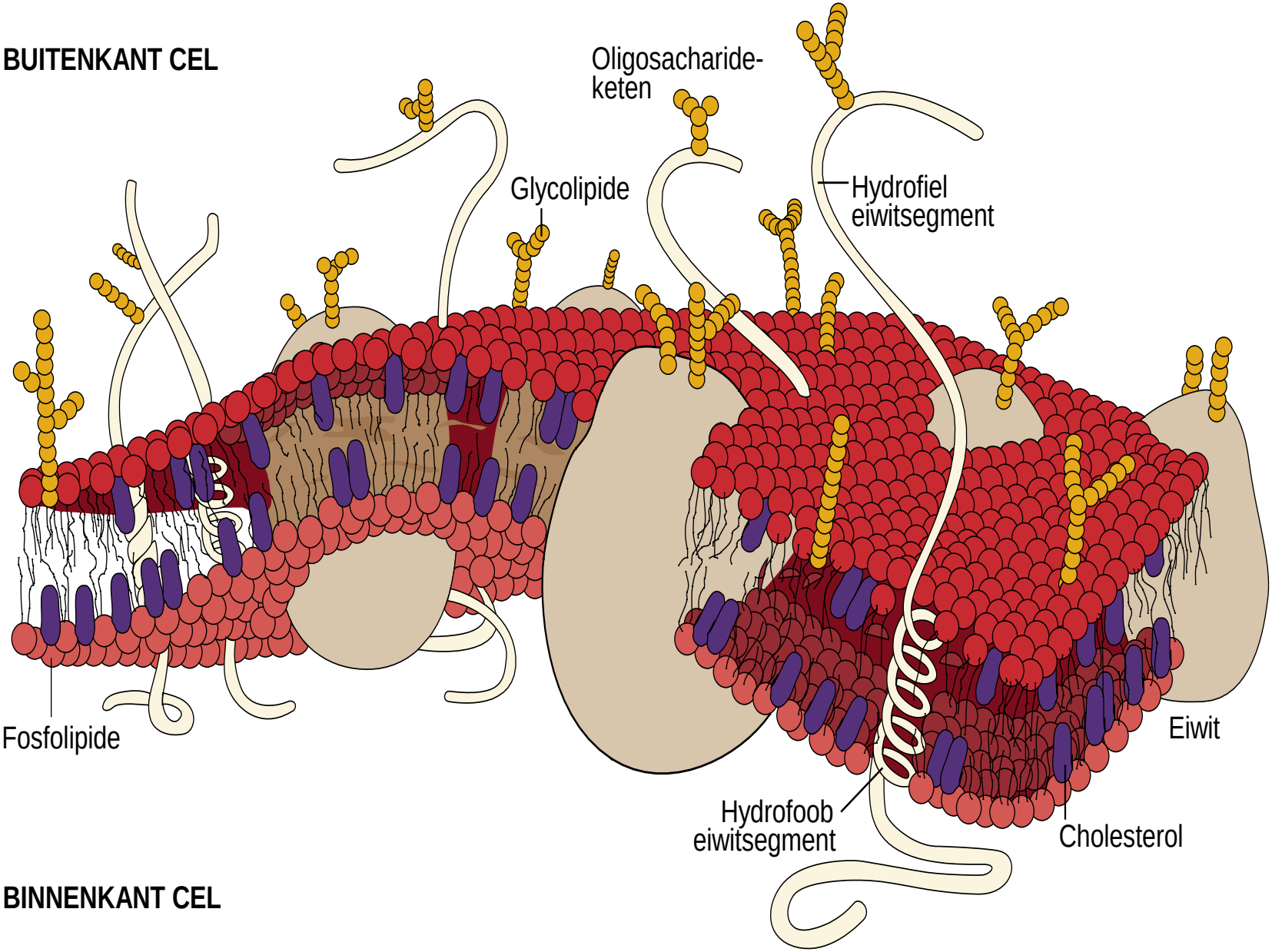
- uitsluitend mannelijke donors - nooit transfusie gehad

NB: bij poolplasma kleine kans op TRALI

hoeveelheden

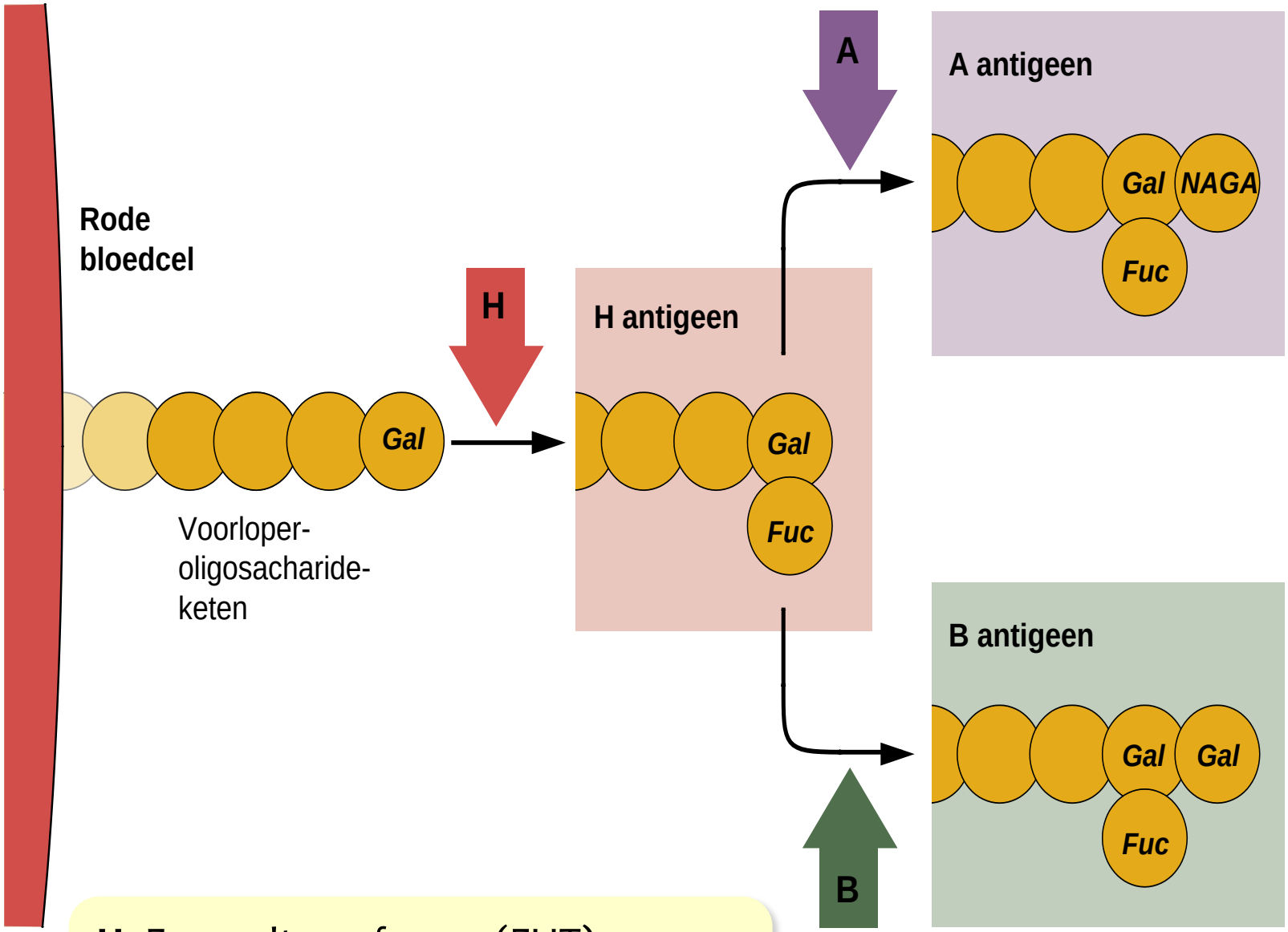
	Ery's	Trombo's	Plasma
Groot trauma	50		10-20
Bypass	4		
Thor/abd aneurysma	20	2x5E	20
Stamceltransplantatie Leukemie	20	10x5E	
Verbranding		4x5	25

Bloedgroepen


BUITENKANT CEL
Oligosacharide-
keten
Glycolipide
Hydrofiel
eiwitsegment
Fosfolipide
Eiwit
Hydrofoob
eiwitsegment
Cholesterol
BINNENKANT CEL

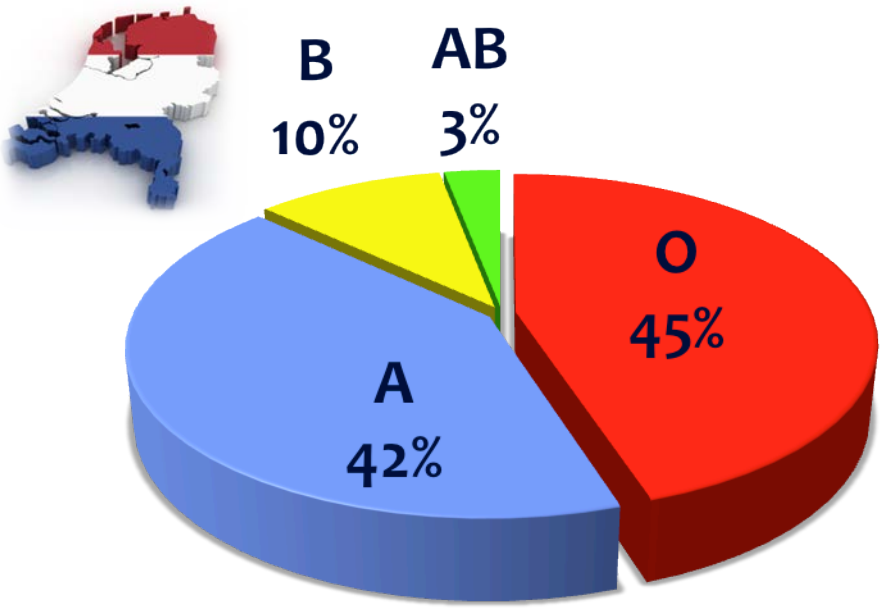
ABO bloedgroep

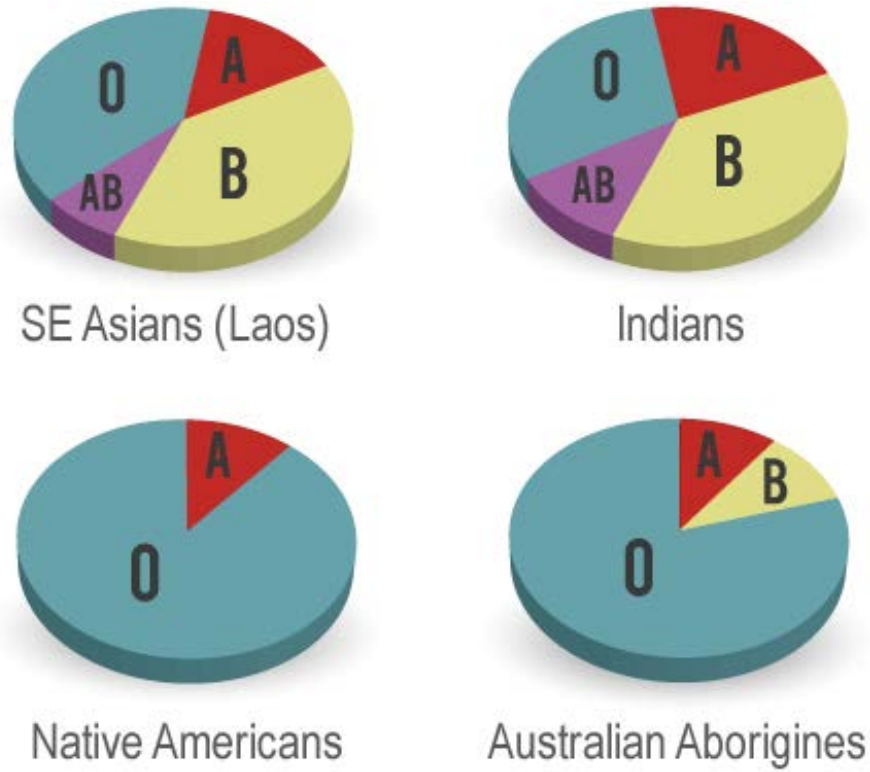
- Karl Landsteiner (1868-1943)
- 1901: beschrijving hemolytische transfusiereactie
- 1909: ABO systeem
- 1930: Nobel prijs



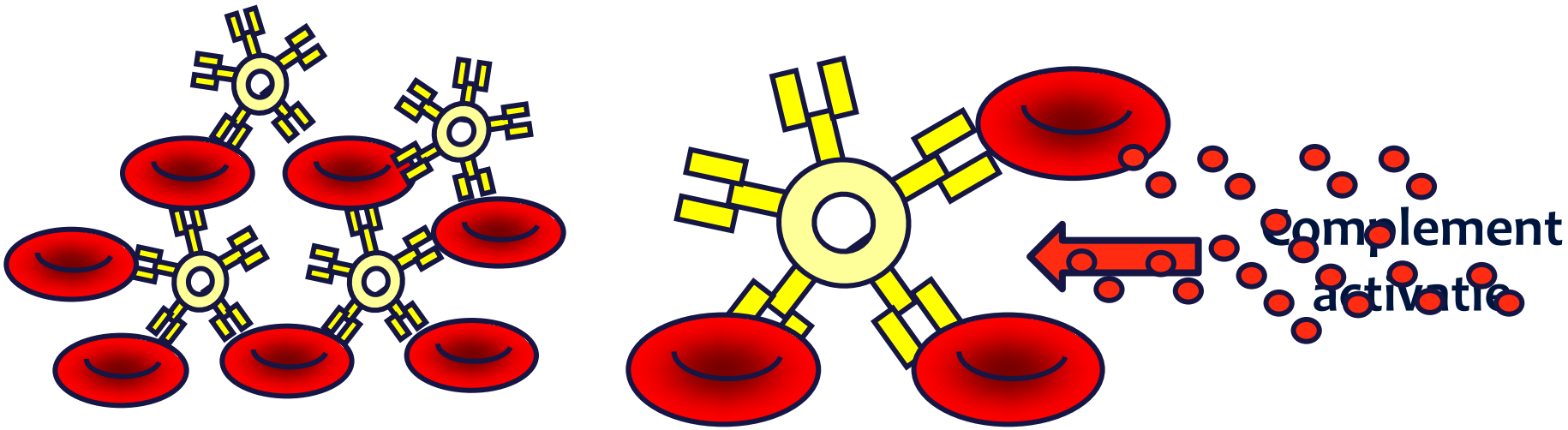
H: Fucosyltransferase (FUT)
A: N-acetyl-galactosamin transferase
B: N-Galactosamin transferase

ABO bloedgroep - frequentie



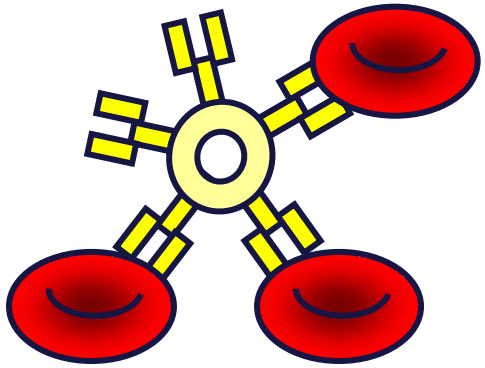


ABO systeem – natuurlijke antistoffen



	O	A	B	AB
	Anti-A Anti-B	Anti-B	Anti-A	-

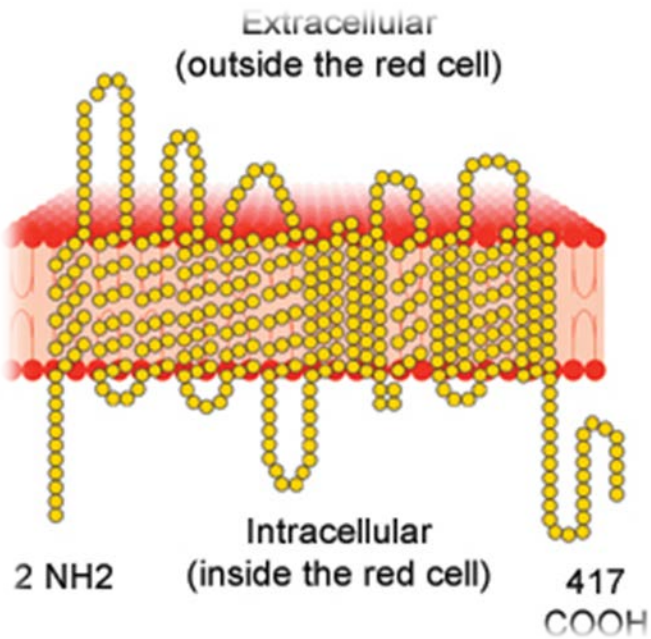
ABO problemen

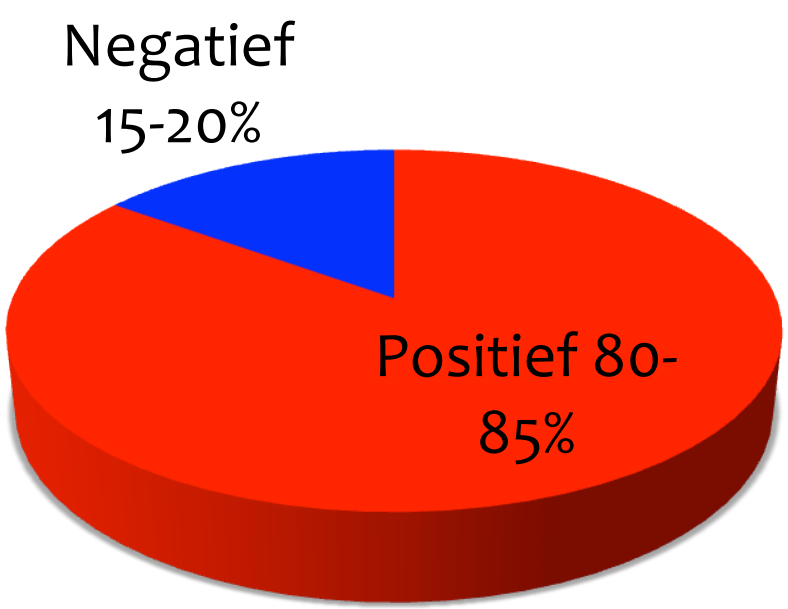


“O-NEG past altijd”

	Patiënt	Donor
⊗	o	A
⊗	A	B
√	AB	B
⊗	B	AB
√	A	o
⊗	B	A

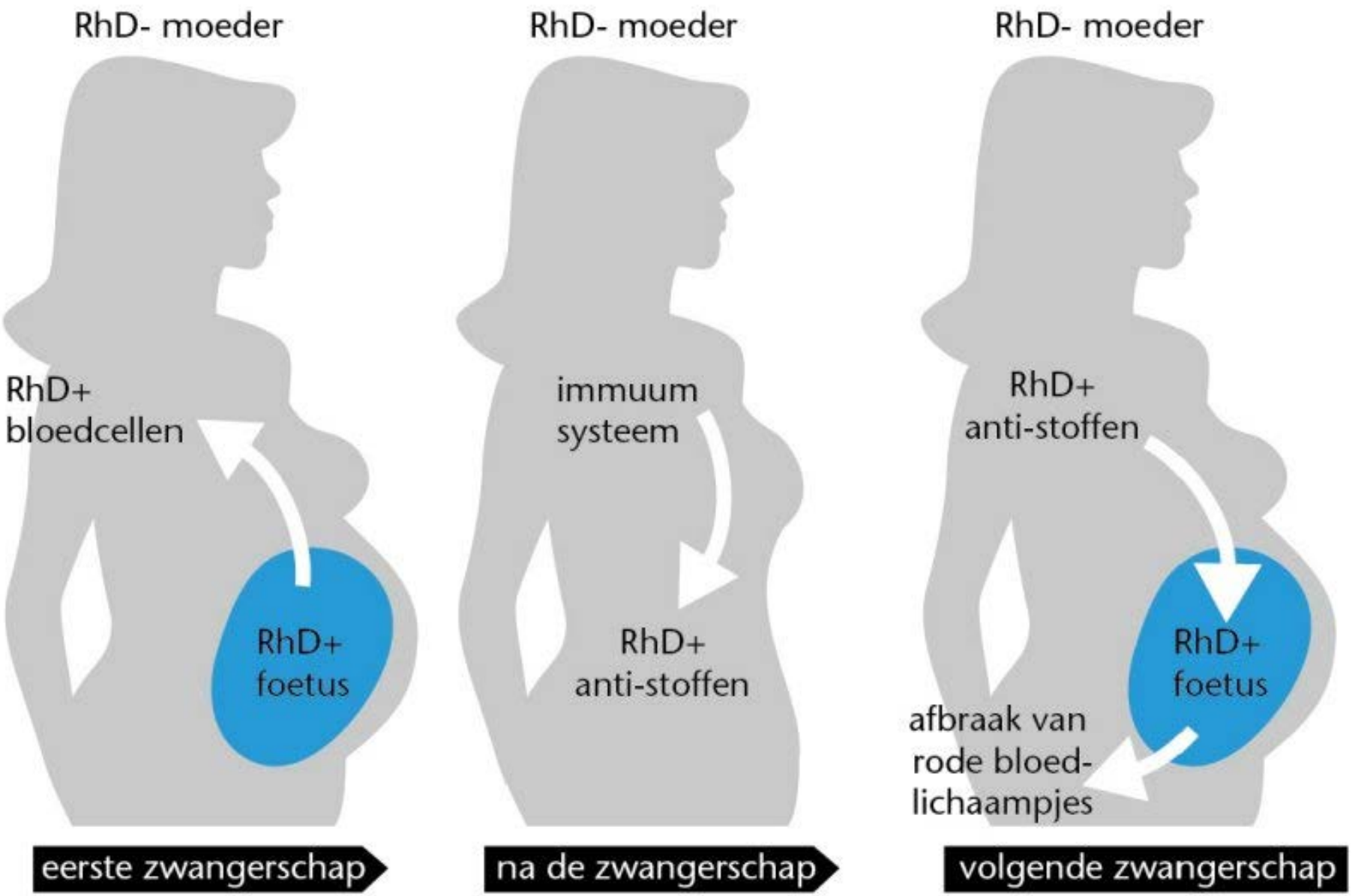
RhD systeem





- Geen natuurlijke antistoffen!
- Immunisatie treedt op als D-neg ontvanger D-pos bloed krijgt
- Kans op immunisatie ~ 30-50%

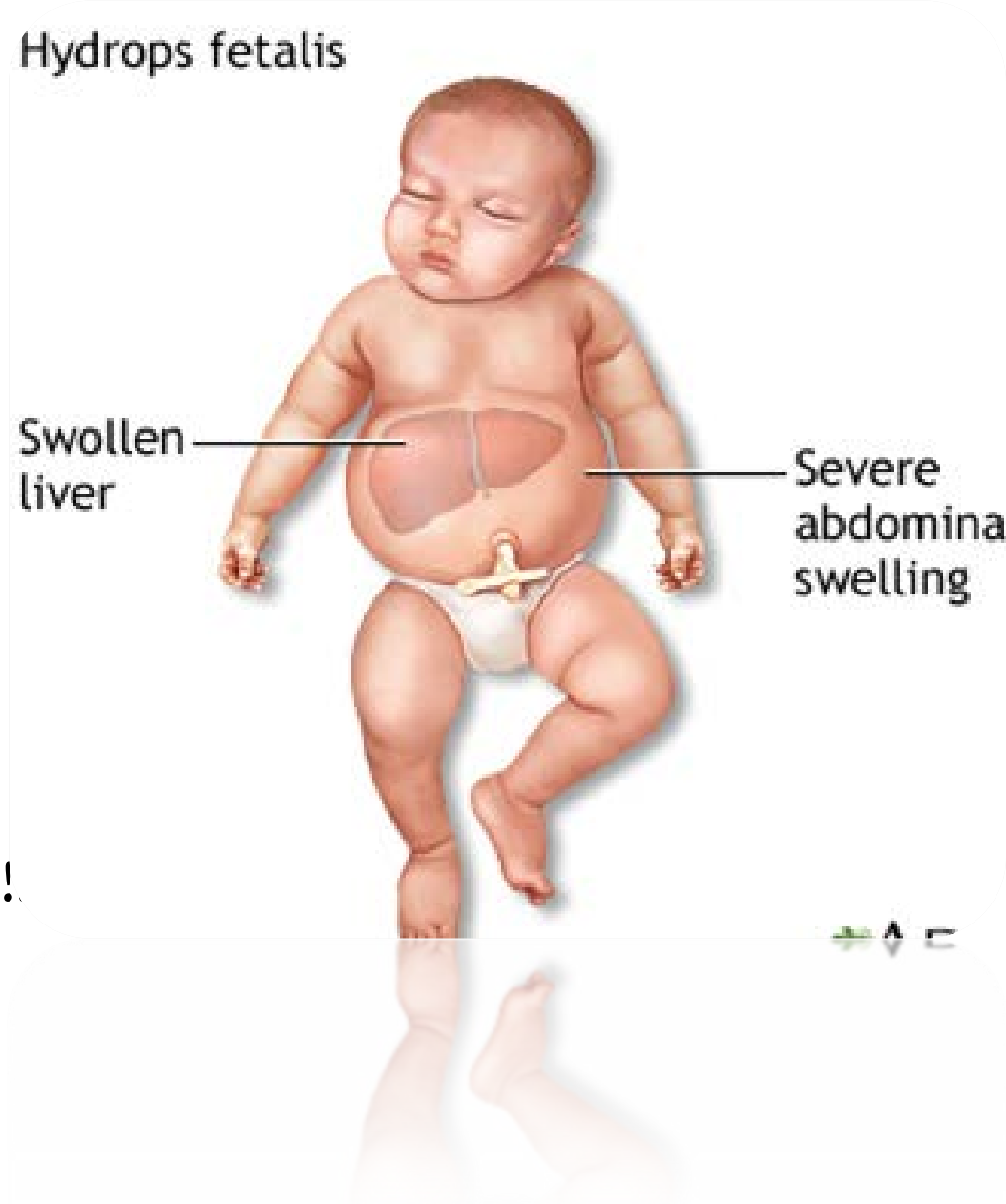
Rhesus antagonisme



Hemolytische ziekte van de pasgeborene

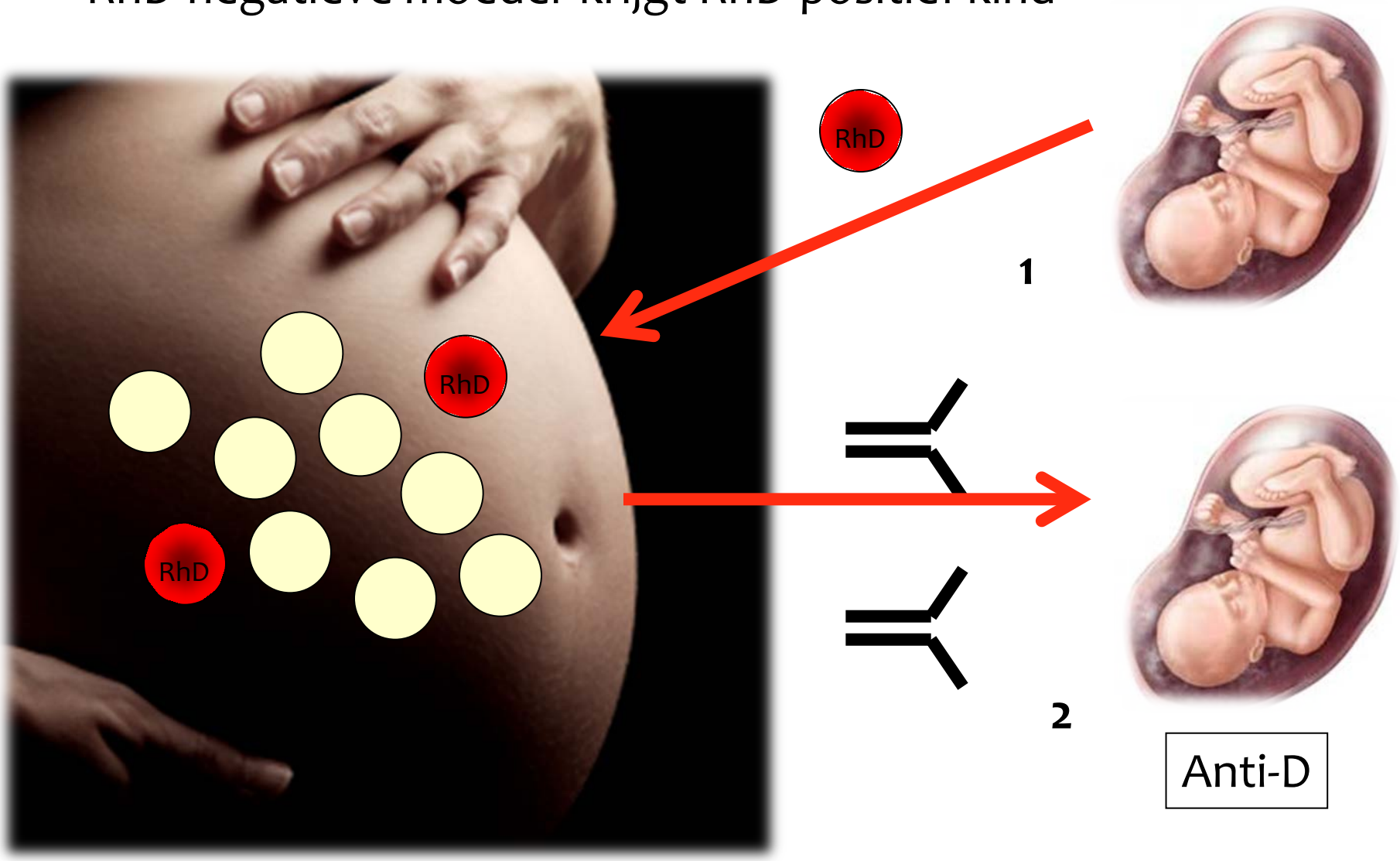
- **Hemolytische anemie**
  - Hypoxie
  - Hydrops foetalis
- **Bilirubine ↑↑**
  - Kernicterus

- Behandeling
  - Wisseltransfusie
    (evt. intra-uterien!)
  - Profylaxe: anti Rhesus D!!



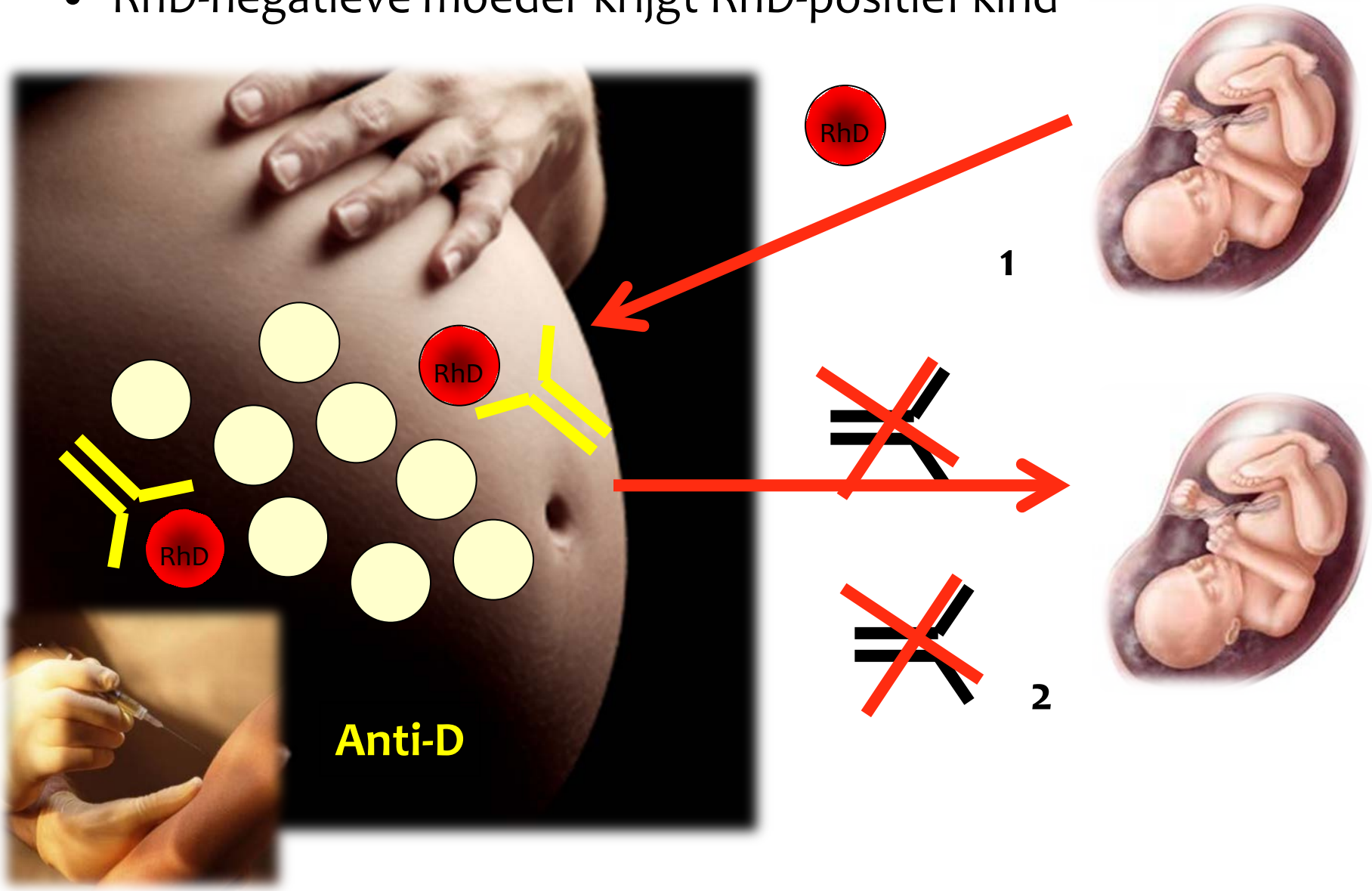
Anti-D prophylaxe

- RhD-negatieve moeder krijgt RhD-positief kind



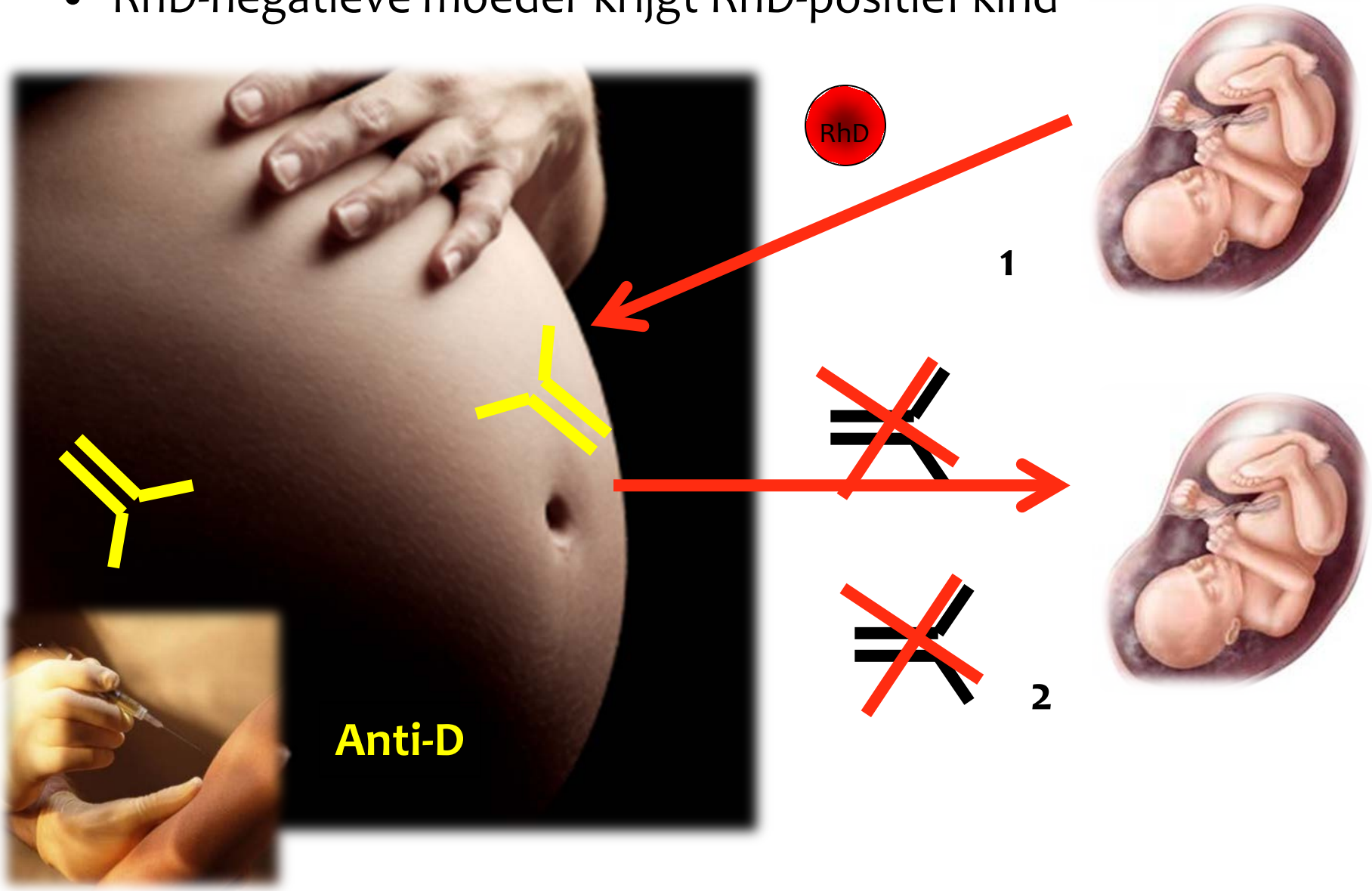
Anti-D prophylaxe

- RhD-negatieve moeder krijgt RhD-positief kind



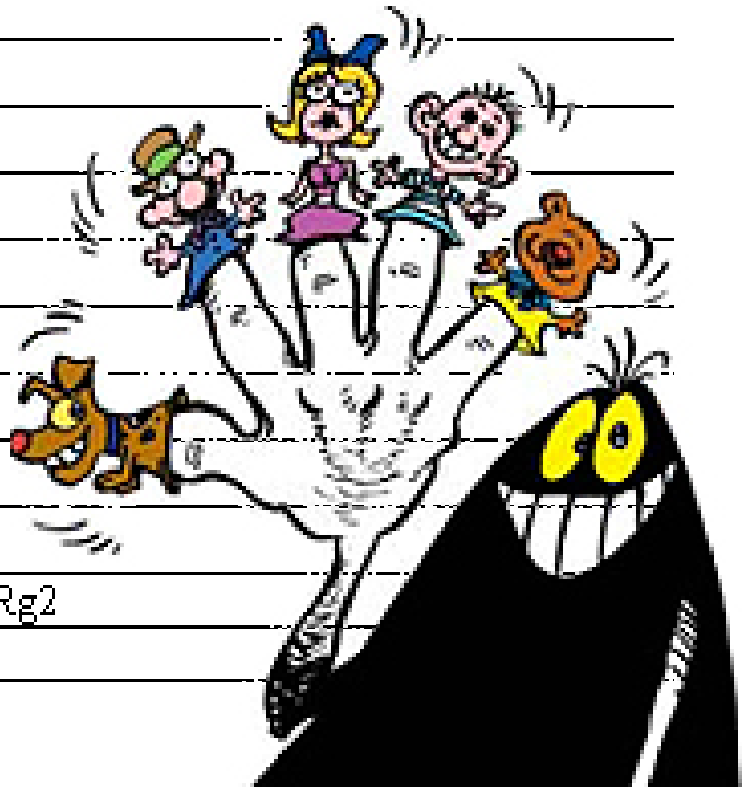
Anti-D prophylaxe

- RhD-negatieve moeder krijgt RhD-positief kind



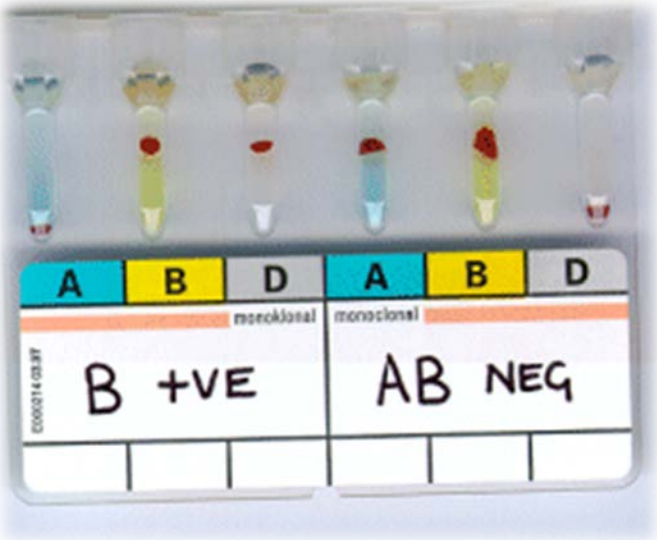
Erytrocyten-bloedgroepsystemen

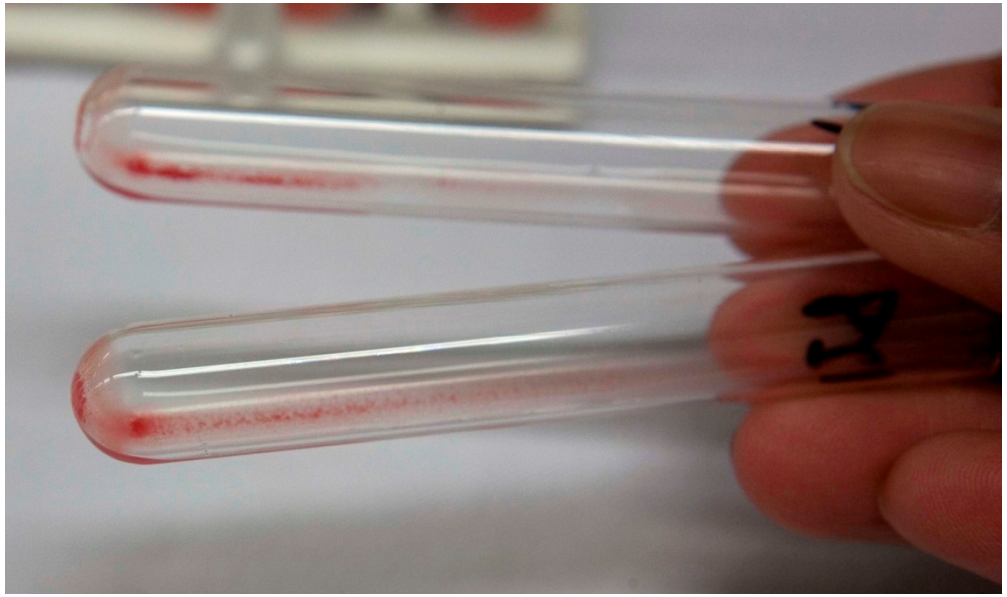
Naam	Antigenen
AB0	A B A,B A1
MNS	M N S s U He Mi^a Mc Vw Mur M^g V^r M^e Mt^a St^a Ri^a $C1^a$
P	P1 P
Rh	D C E c e f Ce C^w C^x V E^w G Rh^A Rh^B Rh^C Rh^D Hr_0
Lutheran	Lu^a Lu^b Lu^{ab} Lu4 Lu5 Lu6 Lu7 Lu8 Mul1 Lu11 Much Lu14 Lu16 Lu17
Kell	K k Kp^a Kp^b Ku Js^a Js^b $U1^a$ Cote Boc K13 San Wk^a
Lewis	Le^a Le^b Le^{ab}
Duffy	Fy^a Fy^b Fy^3 Fy^4 Fy^5 Fy^6
Kidd	Jk^a Jk^b Jk^{ab}
Diego	Di^a Di^b
Yt	Yt^a Yt^b
Xg	Xg^a
Scianna	Sm Bu^a Sc^3
Dombroek	Do^a Do^b
Colton	Co^a Co^b Co^{ab}
Landst-Wiener	LW^a LW^{ab} LW^b
Chido-Rodgers	Ch1 Ch2 Ch3 Ch4 Ch5 Ch6 WH Rg1 Rg2
Hh	H
Kx	Kx



Compatibiliteitsonderzoek

- Bloedgroep bepaling (AB0-RhD)
- Screening op irregulaire antistoffen
- Kruisproef





Complicaties transfusie

Vroege transfusiereacties

Niet-immunologisch

- koorts/sepsis: bacteriële infectie donorbloed
- hemolyse zonder symptomen: fysische/chemische destructie donorbloed
- hypothermie: massale infusie koud bloed
- decompensatio cordis: volume-overbelasting

Immunologisch

- acute hemolyse met symptomen: erytrocyt-antistoffen
- koorts zonder hemolyse: HLA-antistoffen
- anafylactische shock: IgA antistoffen
- urticaria: IgE antistoffen tegen allergenen
- ARDS (TRALI): antistoffen tegen granulocyten (soms HLA antistoffen)

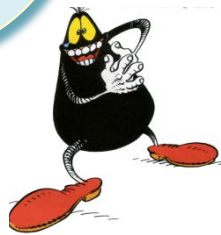
Complicatie transfusie

Reactie	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Aantal graad 2 of hoger#	Aantal ZH met meldingen in 2013
Erytrocytenconcentraat										7
Trombocytenconcentraat										4
Vers bevroren plasma										72
Bloedbesparende technieken[2]										39
SD-plasma										0
Overige producten										3
Combinaties										76
Niet opgegeven										69
Totaal										5
Post-transfusie purpura										30
Overige reactie	61	55	101	136	164	217	225	216	21	59
Post-tf bacteriëmie/sepsis§	7	19	37	55	41	61	50	47	6	29
Post-tf virale infectie	7	7	7	3	1	5	2	3	2	1
Post-tf malaria	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Totaal transfusiereacties	**1873**	**1806**	**1822**	**2134**	**2242**	**2324**	**2285**	**2231**	**98**	**93**
Totaal graad 2 of hoger#*	108	103	131	102	96	102	101	98		
Totaal meldingen	**2130**	**2082**	**2055**	**2412**	**2591**	**2629$**	**2570**	**2452**		

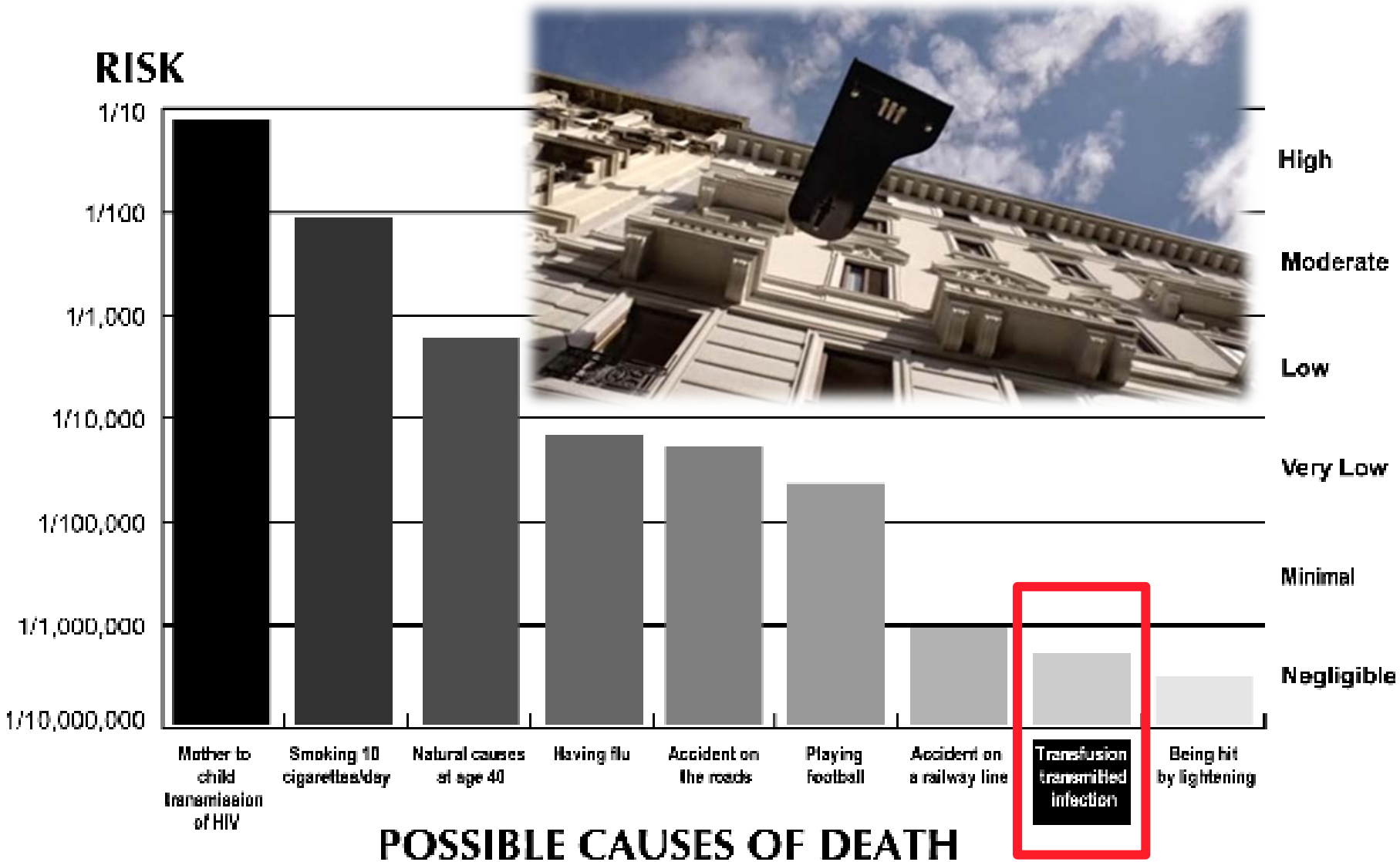
Soort bloedproduct (bp)	2013					2012		2011`	
	Aantal bp geleverd	Aantal meldingen		Meldingen per 1000 bp		Meldingen per 1000 bp		Meldingen per 1000 bp	
		Alle	Ernstige#	Alle	Ernstige#	Alle	Ernstige#	Alle	Ernstige#
Erytrocytenconcentraat	443.936	1966	68	4,43	0,15	4,20	0,14	3,78	0,12
Trombocytenconcentraat	54.129	292	18	5,39	0,33	4,42	0,21	5,77	0,29
Vers bevroren plasma	67.071	59	3	0,88	0,04	1,28	0,08	0,94	0,13
Bloedbesparende technieken[2]	-	24	0						
SD-plasma	-	7[1]	1						
Overige producten	-	0	0						
Combinaties	-	62	8						
Niet opgegeven	-	42	0						
Totaal	**565.136**	**2452**	**98**	**4,34**	**0,17**	**4,13**	**0,16**	**3,88**	**0,15**

Complicaties transfusie

- **ABO mismatch**
  - Voorkomen — 1 op 6.000-20.000
  - Sterfte — 1 op 100.000-500.000
- **Uitgestelde hemolyse** — 1 op 2.500
- **Alloimmunisatie**
  - Ery's — 1%
  - Trombo/Leuko — 10%
- **Allergische reactie** — 1-4%
- **Koorts** — 0,1-1%
- **Volume "overload"** — 10-40%
- **TRALI** — 1 op 5.000-10.000



Veiligheid transfusie



http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/54/section2.html

Casus 1: Dhr. J, 1939

- Myocardinfarct 1998, 2003
- MDS, laag risico, waarvoor om de 4 weken transfusie

➢ Patiënt komt 1 x/maand naar de dagverpleging voor transfusie

5 minuten na aanhangen van het 2e FE koude rillingen

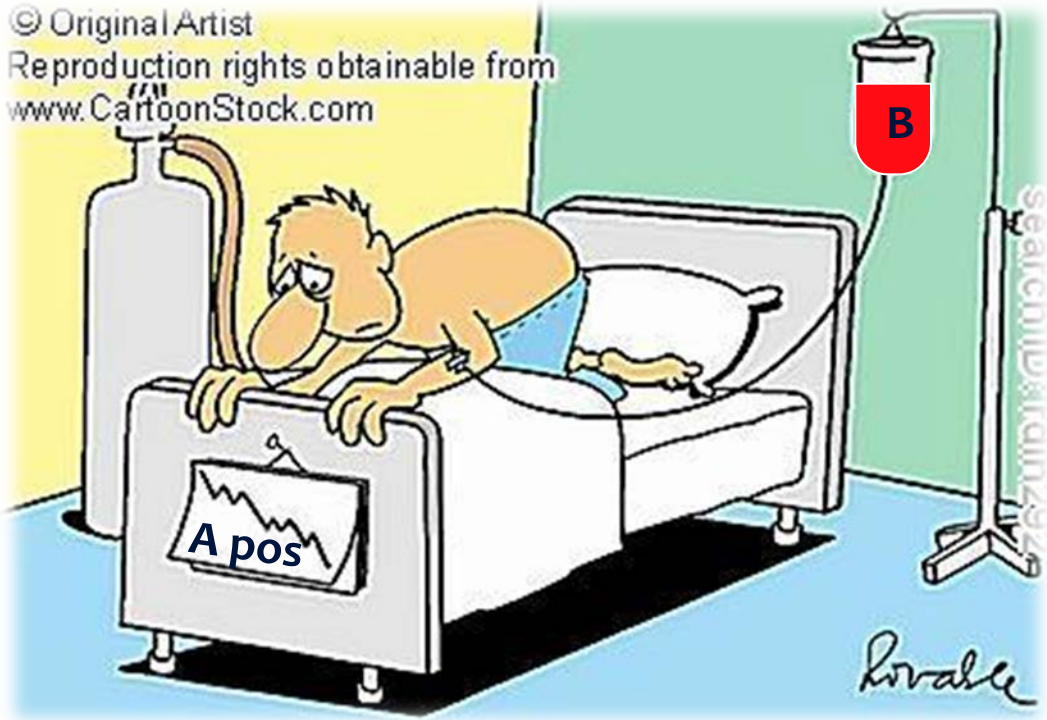
Transfusie stop

➢ BD 95/70, Pols 140/min, Temp 38.9 °C, dyspnoe, lichte POB

Diagnosis?
What to do next?

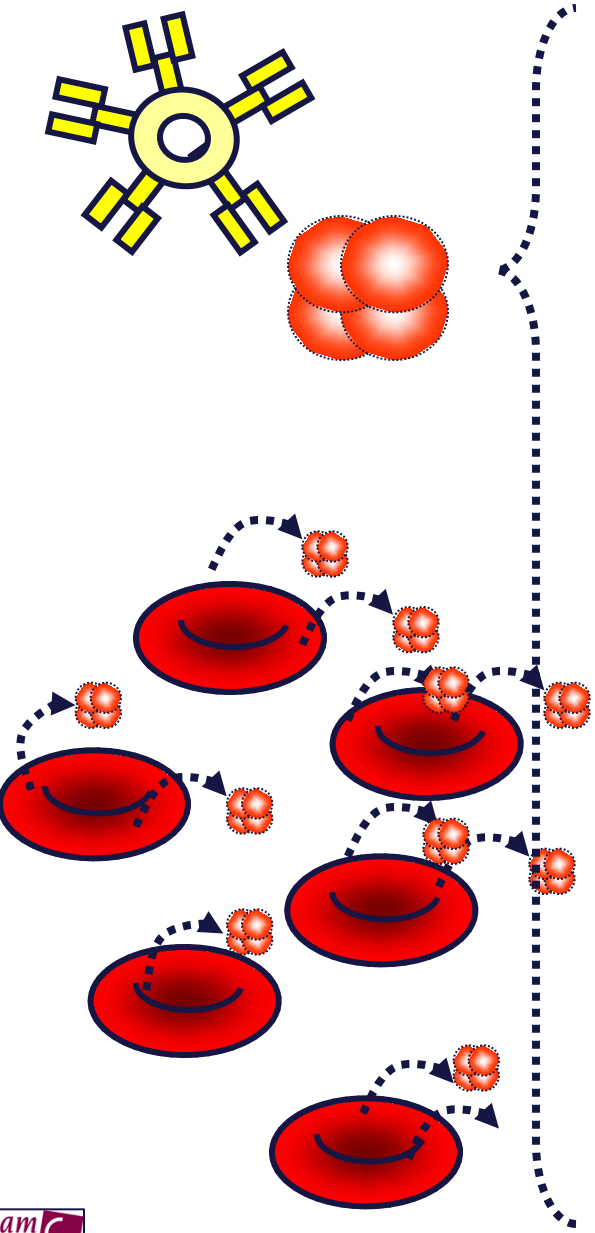
Casus 1: Dhr. J, 1939

- Bruine urine
- Bloed: LDH ↑, bilirubine↑, haptoglobin↓



Acute hemolytische transfusiereactie (ABO incompatibiliteit)

Acute hemolytische transfusiereactie



O_2 ↓
(OxHb↓)

Free Hb
intravascular↑

Fe^{2+}

RBC
membranes

Complement
activation

Inflammatory response

dyspnoe
acute drop in Hb

renal insufficiency
hemoglobinuria

fever-chills
nausea-vomitting
lower back- flank pain
DIC

hypotension -
shock

Clinical symptoms

Casus 2: Dhr. M, 1972

- AML (poor risk), uitbehandeld; palliatief beleid
- Tc-transfusie op indicatie (hemorrhagische diathese)

➢ heeft zich vanochtend gemeld ivm bloedneus, "stopt niet"

Komt voor Tc-transfusie (2 x5FE Tc)

→2 min. na starten: patiënte onrustig,

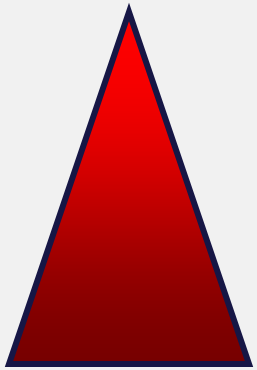
⇢ klaagt over jeuk, dyspnoe

Diagnosis?
What to do next?

Allergic Transfusion Reaction (ATR)

Transfusion reaction starting **immediately after start** (or up to 2 hrs after start) transfusion

- **mild** (itching, urticaria)
- **moderate** (diarrea, abdominal cramps)
- **severe** (bronchospasm, shock)



Frequency

1-3%

1:20'000-50'000

based on an allergy and/or alloantibodies in the recipient (or donor)

- *most reactions are mild – no further diagnostics needed*
- *Further diagnostics mandatory in reactions requiring interventions other than anti-histamines or steroids*

ATR - etiology

Transfusion related:

N ENGL J MED 364;20 NEJM.ORG MAY 19, 2011

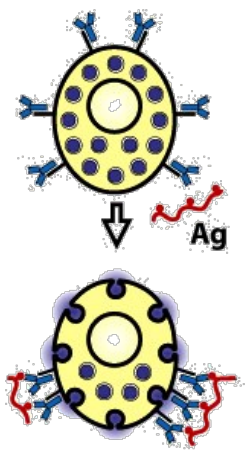
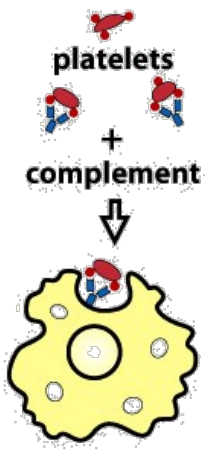
Anaphylaxis from Passive Transfer of Peanut Allergen in a Blood Product

Not-transfusion related: Latex, anesthetics

Handling - storage of blood products may lead to formation of vasoactive products

In a majority of (severe) allergic reactions the etiology remains obscure

Pathophysiology

	Type I	Type II	Type III
Immune reactant	IgE	Ig	
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR^+ cells (phagocytes, NK cells)	
			
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	

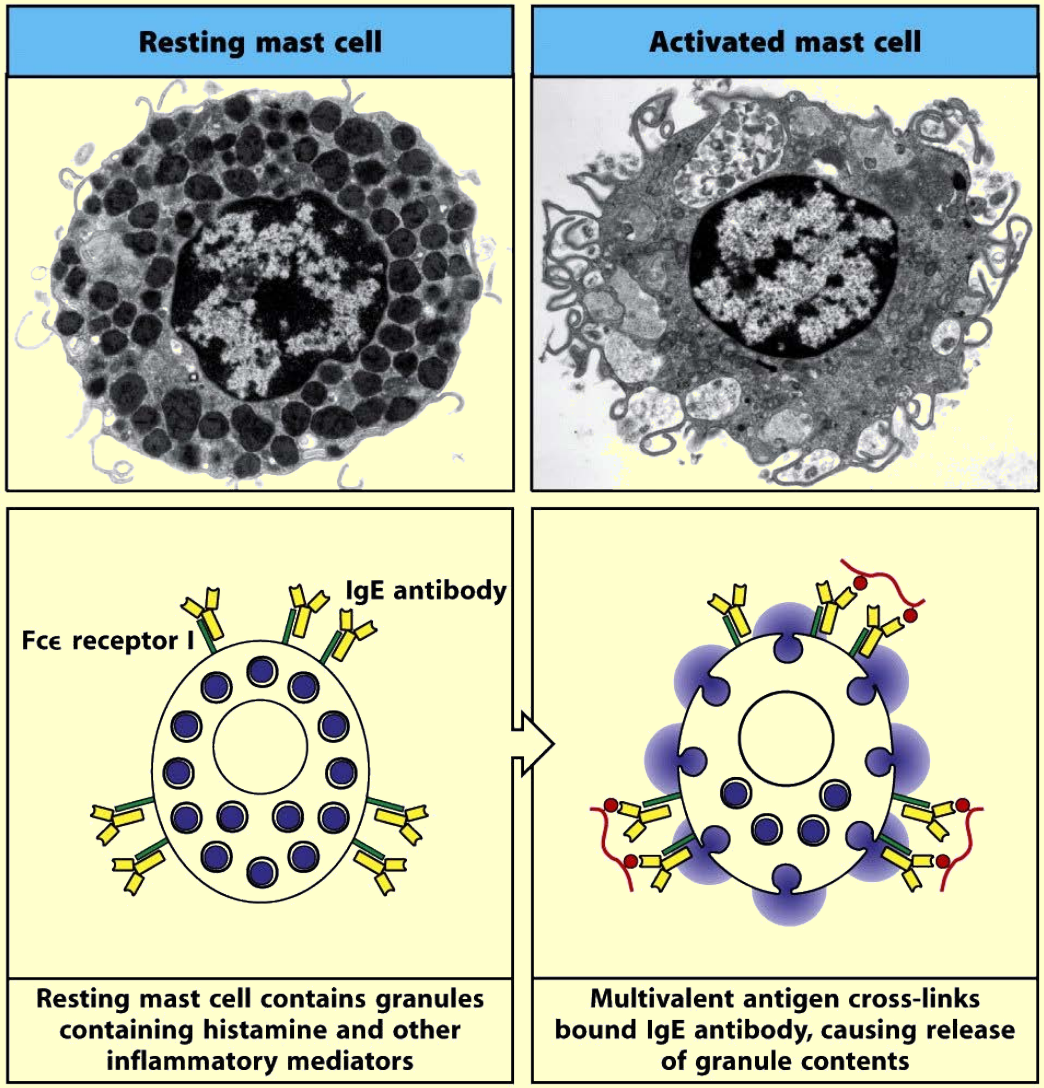
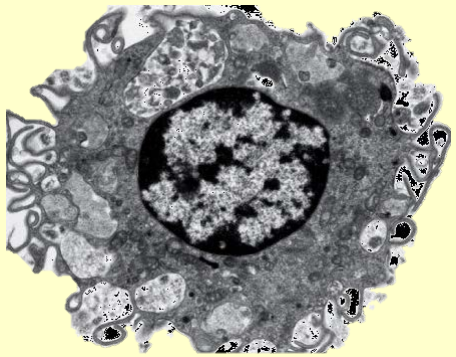


Figure 9-35 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

pathophysiology

- IgE-mediated degranulation of mastcells
  - Histamins
  - Cytokines (TNF-a, IL-3,4,5,13)
  - PAF, PG, TxE
  - Heparins



- Contact phase activation
  - BK
- Complement activation by antigen-antibody complexes
  - C3a/C4a/C5a

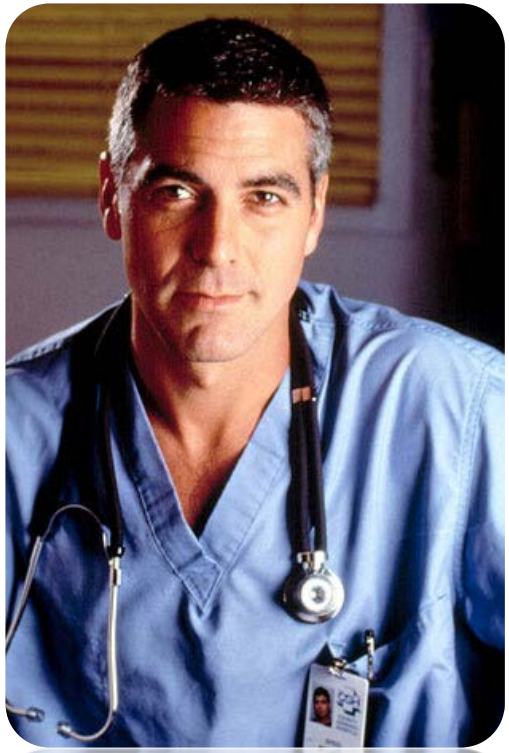
vascular permeability ↑ – subcutaneous edema formation

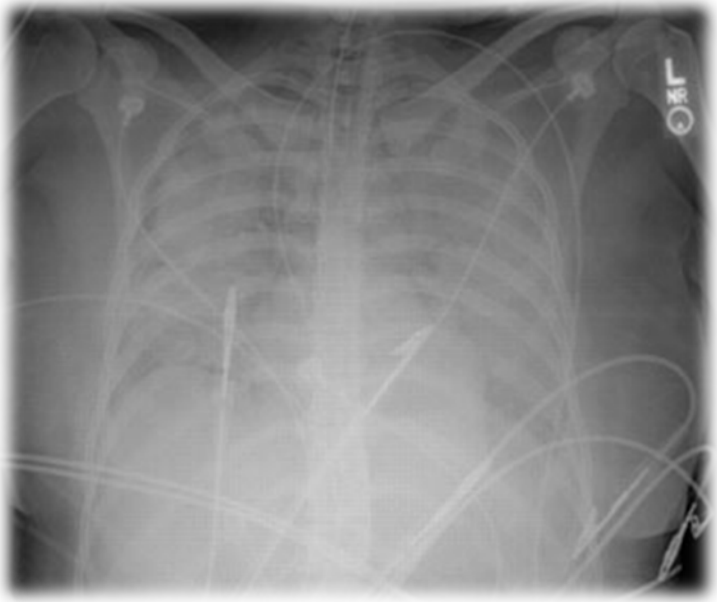
leucocyte influx-activation

Casus 3: Mvr. L, 1965

- AML, pancytopenie in DIP (Tc<10)
- ➢ Komt voor Tc-transfusie (1 x5FE Tc)

4 uur na transfusie acuut kortademig, SO2 77%





Diagnosis???

Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

2-hit hypothesis

"FIRST HIT"

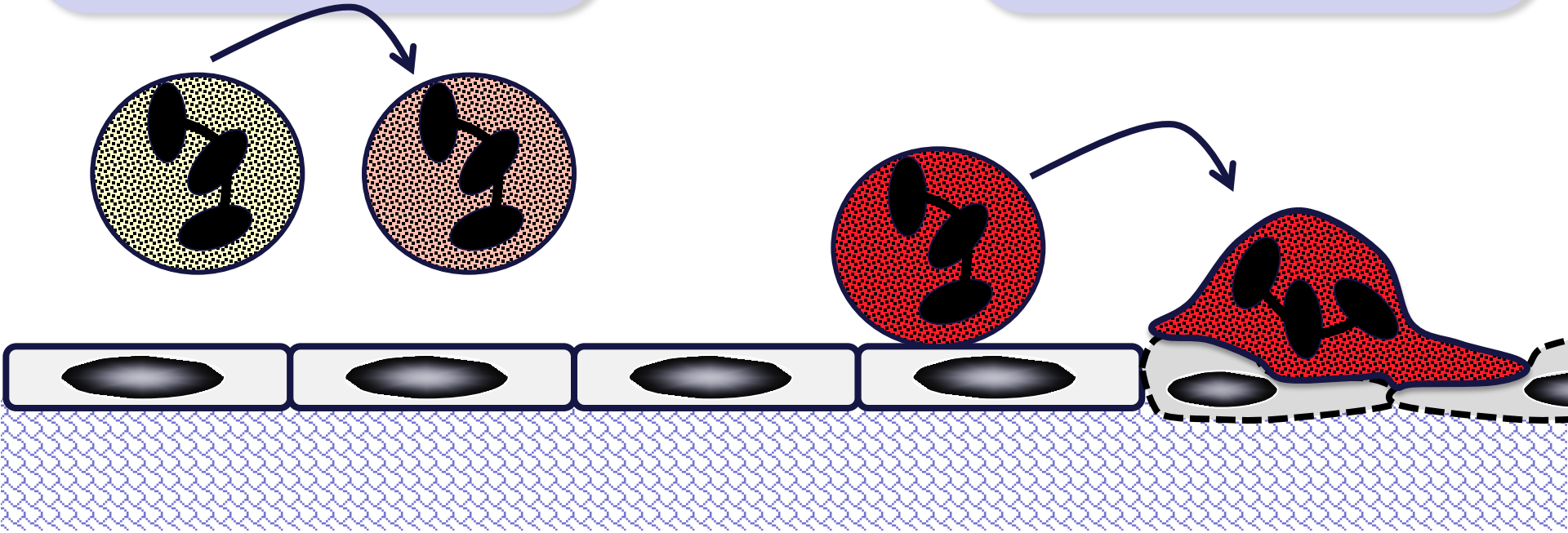
Priming neutrophils

- Inflammation (sepsis, etc)
- Hemorrhage
- Trauma

"Second HIT"

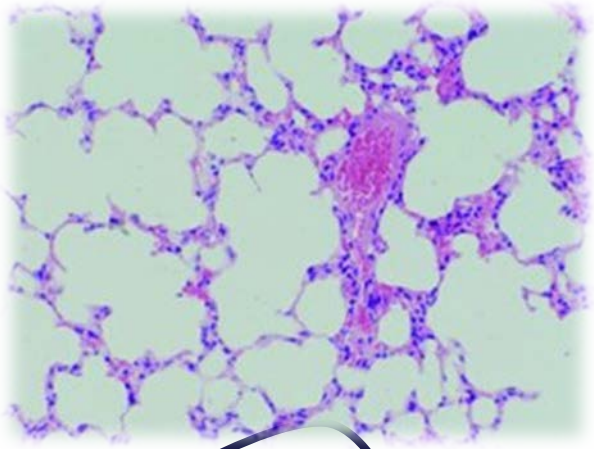
Transfusion

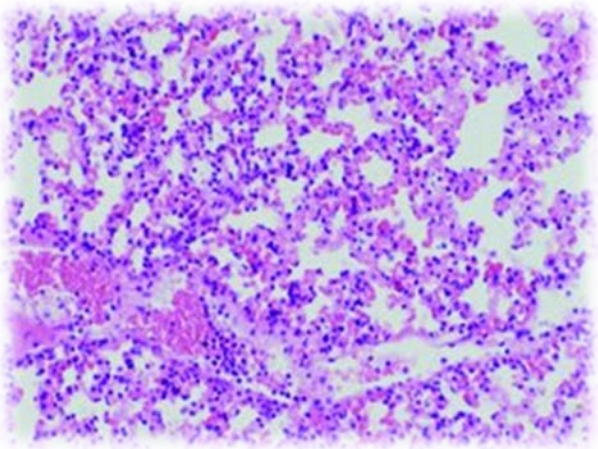
- Anti-HLA/HNE antibodies
- Lyso-PCs
- Cytokines

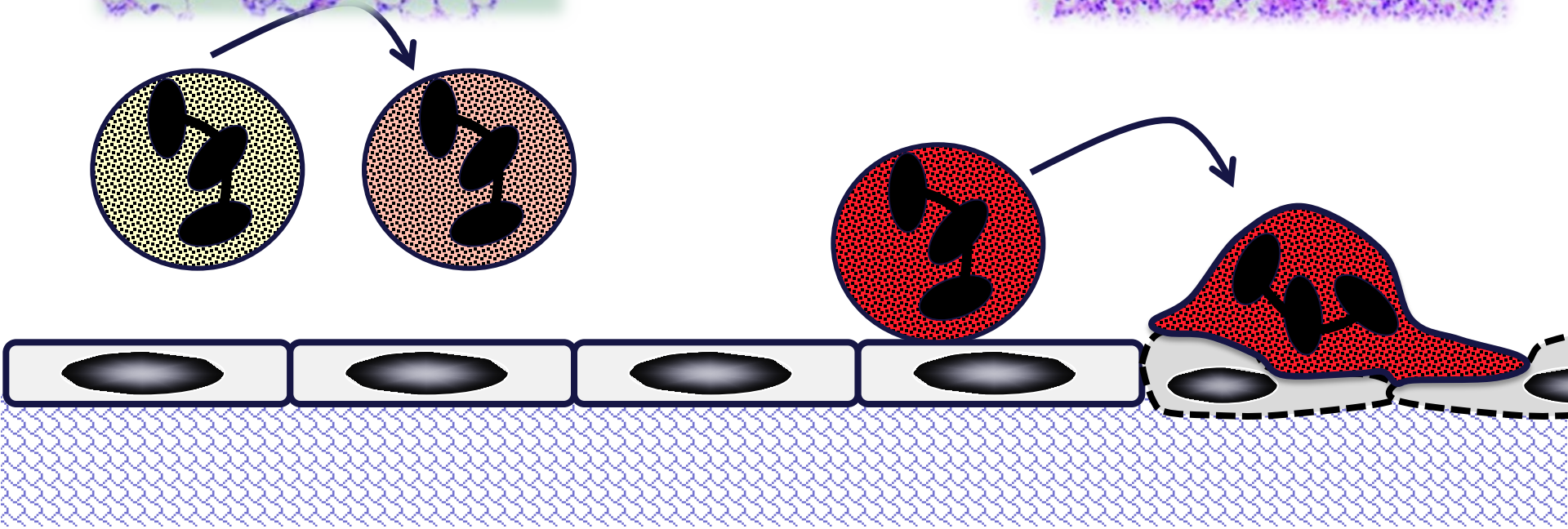


Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

2-hit hypothesis







Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

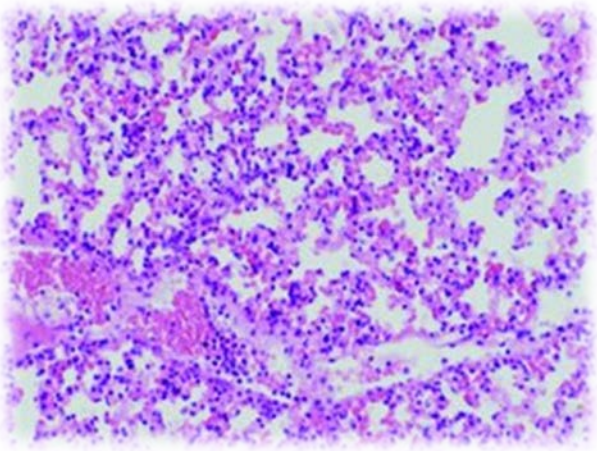
Definition

- **Acute Lung Injury (ALI)**

- Bilaterale longeninflitrate
- Hypoxie (SaO_2<90%// PaO_2/FiO_2<300mmHg)
- G.a. overload linker ventrikel

Plus

- ≤ 6 uur na transfusie en geen voorbestaand /andere oorzaak ALI



- "Self-limiting"
- 70-90% intubatie
- Mortalitit tot 45%
- Alleen nog plasma van niet- getransfundeerde mannelijke donoren

➢ vrouwen/ getransfundeerd: verhoogde kans op anti-HLA antistoffen

Late transfusiereacties

Immunologisch

- uitgestelde hemolyse
- post-transfusie purpura: antistoffen tegen trombocyten
- 'Graft-versus-Host' ziekte: donor lymfocyten in immuun-deficiënte ontvanger

Niet-immunologisch

- infectie transmissie (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV)
- ijzerstapeling (>20 transfusies)

Infectierisico

Infectious agent	Incidence per transfusion unit
Hepatitis A	Rare
Hepatitis B	1/100,000
Hepatitis C	1/1,000,000
HIV-1	1/1,000,000
HTLV-I/II	1/500,000
Bacterial sepsis	1/2000 (platelet transfusions)
Syphilis	Rare
Malaria	Rare

Tabel 16 Virale meldingen aan TRIP, 2002-2010

Virus	Post-transfusie virale infectie*	Aantal waarschijnlijk of zeker	Aantal moge-lijk	Virale besmetting bloedproduct of look-back°, geen infectie	Opmerkingen
Hepatitis B	15	6#	1	53	#Donaties in 1993, 2006 en 2007
Hepatitis C	9	0	3	0	
B19	2	1	1	0	Producten niet B19-veilig; geen onderzoek
CMV	12	2	5	0	Enkele meldingen (in eer-dere jaren) geregistreerd als zeker/waarschijnlijk echter nooit bevestiging
EBV	6	0	1	0	
HAV	1	0	0	0	Melding 2006, Tf in 2003, geen onderzoek door Sanquin
HIV	1	0	1§	4**	§Melding uit 2003, geen bevestiging **Ontvangers overleden, geen verschijnselen HIV
HTLV	0	0	0	1	Ontvanger overleden, geen verschijnselen

* Tot 2008 : Virale besmetting

° Gemeld door ziekenhuis aan TRIP

CJD/vCJD - transfusie

Articles

Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion

Lancet 2004; **363:** 417–21

C A Llewelyn, P E Hewitt, R S G Knight, K Amar, S Cousens, J Mackenzie, R G Will

Mogen niet doneren:

- Familielid met JCD
- Gebruik groei-/schildklierhormoon voor 1985
- Verblijf Verenigd Koningrijk (>6 maanden) 1980-1996
- Bloedtransfusie na 1980