



**TRALI
DLACZEGO NIE DOTYKA WSZYSTKICH
CHORYCH PO MASYWNYM PRZETOCZENIU
PREPARATÓW KRWI?**

JOWITA BIERNAWSKA

ZAKOPANE 2015

PRZETOCZENIE PREPARATÓW KRWI... ... MOŻE RATOWAĆ ŻYCIE



Masywna transfuzja:

- 70ml/kg
- 1 objętość krwi krążącej
- Przetoczenie 10j KKCz/ kilka godzin (i odpowiedniej proporcji FFP oraz KKP)

**SKŁADNIKI KRWI WYDANE PRZEZ CENTRA
KRWIODAWSTWA DO UŻYTKU
KLINICZNEGO W LATACH 2010 -2014**
(ZALEŻNIE OD RODZAJU SKŁADNIKA, JEDNOSTKI LUB DAWKI TERAPEUTYCZNE)
RAPORT IHiT

Rok	Wydane składniki krwi łącznie
2010	1 524 568
2011	1 568 514
2012	1 602 011
2013	1 634 431
2014	1 602 637

PRZETOCZENIE PREPARATÓW KRWI... ...MOŻE ZAGRAŻAĆ ŻYCIU



**PRZYPADKI TRALI ZGODNIE ZE
SPRAWOZDANIEM SARE (SERIOUS ADVERSE
EVENTS AND REACTIONS)
W LATACH 2010 -2014
RAPORT IHiT**

Rok	Przypadki TRALI
2010	4
2011	2
2012	5
2013	7
2014	2

TRALI

MITY

- RZADKIE POWIKŁANIE PO PRZETOCZENIU
- TYLKO PO MASYWNYM PRZETOCZENIU
- NIEGROŹNE
- CZYNNIKI RYZYKA NIEZNANE
- PATOMECHANIZM NIEZNANY
- BRAK MOŻLIWOŚCI PREWENCJI

FAKTY

- NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIE PO PRZETOCZENIU

PREPARATÓW KRWI KTÓRE ZAWIERAJĄ OSOCZE

- MOŻLIWE PO PRZETOCZENIU 1 J PREPARATU
- OD ŁAGODNEGO PO ŚMIERTELNE
- ZIDENTYFIKOWANE CZYNNIKI RYZYKA
- ZIDENTYFIKOWANY MECHANIZM
- WDROŻONE PROCEDURY PREWENCJI*

**PIERWSZY OPIS – 1951r. Barnard
„NADWRAŻLIWOŚĆ PŁUCNA PO PRZETOCZENIU KRWI”**

**PIERWSZY OPIS TRALI JAKO „ODRĘBNY ZESPÓŁ OBJAWÓW”
POPOVSKY & MOORE 1983r.**

<u>Morbidity</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
Required oxygen support	36	100
Required mechanical ventilation	26	72
Pulmonary infiltrates		
Rapid resolution (≤ 96 hrs)	29	81
Slow resolution (> 7 days)	6	17
Mortality	2	6
Long-term sequelae	0	

Popovsky & Moore, Transfusion 1985;25:573-577

● TRALI – DLACZEGO O TYM MÓWIMY?

TRALI: % Transfusion-Associated Deaths

	% of All Deaths
2004	30.9%
2005	36.6%
2006	56%
2007	65%
2008	35%
2012	43%

Source: U.S. FDA, CBER

TRALI – CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

	Study type and inclusion	Population	Country	Study year	Incidence of TRALI	
					Per patient transfused	Per product transfused
Popovsky et al ¹⁴	Retrospective, active	Hospital	USA	1983	--	0.02%*
Henderson et al ¹²	Retrospective, passive	Regional	Australia	1981-89	--	0.001%
Clarke ¹³	Retrospective, passive	Hospital	USA	1994	--	0.33%†
Silliman et al ²²	Retrospective, active	Hospital	Canada	1991-95	0.08%	0.22%†
Wallis et al ¹⁴	Retrospective, passive	Hospital	UK	1991-2003	--	0.01%*
Wiersum-Osselton et al ¹⁴	Retrospective, passive	National	The Netherlands	2002-05	--	0.002%
Rana et al ¹⁵	Retrospective, active	ICU	USA	2003	1.8%	0.26%
Vlaar et al ¹⁸	Retrospective, active	ICU	The Netherlands	2004-07	5.1%	0.9%
Gajic et al ¹⁹	Prospective, active	ICU	USA	2005-07	8.0%	1.12%
Benson et al ¹⁶	Retrospective, active	ICU	USA	2002-08	15.0%	--
Vlaar et al ¹⁵	Prospective, active	ICU	The Netherlands	2006-09	3.3%	0.61%
Toy et al ¹	Prospective, active	Regional	USA	2006-09	--	0.02%

Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander PJ Vlaar, Nicole PJuffermans

Lancet 2013; 382: 984-94

TRALI=transfusion-related acute lung injury. ICU

Table 1: Incidence of TRALI

DEFINICJA TRALI MOŻE GENEROWAĆ NIEDOSZACOWANIE

Panel 1: Definition of transfusion-related acute lung Injury (TRALI)

Suspected TRALI

- Acute onset within 6 h of blood transfusion
- $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300$ mm Hg, or worsening of P to F ratio Konsensus wyklucza przypadki łagodne
- Bilateral infiltrative changes on chest radiograph „Niehydrostatyczny obrzęk płuc”
- No sign of hydrostatic pulmonary oedema (pulmonary arterial occlusion pressure ≤ 18 mm Hg or central venous pressure ≤ 15 mm Hg)
- No other risk factor for acute lung injury

Possible TRALI

Same as for suspected TRALI, but another risk factor present for acute lung injury

Delayed TRALI

Same as for (possible) TRALI and onset within 6–72 h of blood transfusion głównie ICU pts.

Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

TRALI CANADIAN CONSENSUS 2005

TABLE 1. TRALI case definitions

Canadian Consensus Conference category ³	Imputability level	Definition	Comment
TRALI	4 (definite) Immune (antibody-mediated) TRALI	Evidence beyond reasonable doubt for attributing the ALI to the transfusion and identification of an immune-mediated mechanism	<ul style="list-style-type: none"> —Positive cross-match between a donor plasma and the recipient's neutrophils —Or detection of an HLA Class I or II antibody, or of an HNA-specific antibody, with specificity against an antigen present on the recipient's WBCs* —Or detection of an antibody to an ubiquitous antigen (usually an HNA antigen)
	3 (likely) Nonimmune (not antibody-mediated) TRALI	Evidence beyond reasonable doubt for attributing the ALI to the transfusion and no identification of an immune-mediated mechanism	Negative, absent, or insufficient laboratory immunologic investigations*
Possible TRALI	2 (possible)	The evidence is indeterminate for attributing adverse reaction either to the transfusion or to an alternative ALI cause	
Not TRALI	1 (unlikely)	The evidence is clearly in favor of attributing the adverse event to causes other than the transfusion	
	0 (excluded)	Conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to causes other than the transfusion	

* A TRALI case with antibody in donor and no corresponding antigen in the recipient was assigned an imputability level of 3.

TRALI

- Dyspnoea
- Fever
- Usually hypotension
- Hypoxia
- Leukopenia
- Thrombopenia
- Pulmonary oedema on chest x-ray
- Normal left ventricular function*
- Normal pulmonary artery occlusion pressure

TACO

- Dyspnoea
- Usually hypertension
- Hypoxia
- Pulmonary oedema on chest radiographs
- Normal or decreased left ventricular function
- Increased pulmonary artery occlusion pressure
- Raised brain natriuretic peptide

Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander P J Vlaar, Nicole P Juffermans

Lancet 2013; 382: 984-94

The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of varying sizes scattered in the corners. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance.

CZYNNIKI RYZYKA | PATOGENEZA

KRYTYCZNIE CHORZY MAJĄ 50-100x WIĘKSZE RYZYKO WYSTĄPIENIA TRALI

STAN CIĘŻKI / ICU:

- WENTYLACJA MECHANICZNA, WYSOKIE PEAK AIRWAY PRESSURES → MECHANICZNE ROZCIĄGNIĘCIE, BIOTRAUMA
- SIRS, SEPSA
- WSTRZĄS
- DODATNI BILANS PŁYNOWY
- SKRAJNA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTRC
- MASYWNE PRZETOCZENIE KRWI
- CHOROBY HEMATOLOGICZNE
- ZNACZNE NADUŻYWANIE ALKOHO

	Type of study and inclusion	Population	Country	Study year	Risk factors	Odds ratio (95% CI)
Silliman et al ²²	Retrospective, active	Hospital	Canada	1991-95	Haematological malignancy Cardiovascular disease	-- --
Rana et al ²⁵	Retrospective, active	ICU	USA	2003	Sepsis Fluid balance	24.1 (1.1-530)* 1.3 (0.9-1.9)*
Vlaar et al ²⁴	Retrospective, active	ICU	Netherlands	2004-07	Emergency cardiac surgery Haematological malignancy Massive transfusion Mechanical ventilation Sepsis APACHE-II score	17.6 (1.8-168.5) 13.1 (2.7-63.8) 4.5 (2.1-9.8) 3.0 (1.3-7.1) 2.5 (1.2-5.2) 1.1 (1.0-1.1)
Gajic et al ²³	Prospective, active	ICU	USA	2005-07	Sepsis Chronic alcohol abuse APACHE-III score	2.1 (1.0-4.3) 2.7 (1.3-5.8) --
Vlaar et al ²⁵	Prospective, active	ICU	Netherlands	2006-09	Age Heart-lung machine	1.1 (1.02-1.28) 1.0 (1.00-1.03)
Toy et al ⁸	Prospective, active	Regional	USA	2006-09	Massive transfusion Shock Positive fluid balance Peak airway pressure >30 cm H ₂ O Chronic alcohol abuse Severe liver disease Inflammation (increased concentration of interleukin-8 before transfusion)	1.2 (1.1-1.3) 4.3 (2.2-8.4) 1.2 (1.1-1.3) 5.6 (2.1-14.9) 3.0 (1.1-8.7) 2.9 (1.3-6.2) --
Benson et al ²⁶	Retrospective, active	ICU	USA	2006-09	Massive transfusion Shock Positive fluid balance Peak airway pressure >30 cm H ₂ O Chronic alcohol abuse Severe liver disease Inflammation (increased concentration of interleukin-8 before transfusion)	1.2 (1.1-1.3) 4.3 (2.2-8.4) 1.2 (1.1-1.3) 5.6 (2.1-14.9) 3.0 (1.1-8.7) 2.9 (1.3-6.2) --

Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander PJ Vlaar, Nicole PJ Juffermans

Lancet 2013; 382: 984-94

Table 2: Patient risk factors for onset of transfusion-related acute lung injury

POOPERACYJNE TRALI: KCH -CPB

Incidence Rates of Perioperative Transfusion-related Acute Lung Injury Overall and by Age, Sex, Transfusion Volume, and Surgical Specialty in 2004 and 2011

Surgical specialty	2004	2007	2011	Overall
Abdominal	5/481 (1.0)	6/463 (1.3)	11/944 (1.2)	0.07
OB/GYN	0/157 (0.0)	0/136 (0.0)	0/293 (0.0)	
Neurologic	1/45 (2.2)	1/54 (1.9)	2/99 (2.0)	
Orthopedic	4/401 (1.0)	3/272 (1.1)	7/673 (1.0)	
Spine	1/114 (0.9)	1/135 (0.7)	2/249 (0.8)	
Thoracic	2/59 (3.4)	2/74 (2.7)	4/133 (3.0)	
Transplant	0/81 (0.0)	4/97 (4.1)	4/178 (2.2)	
Urology	1/154 (0.6)	1/125 (0.8)	2/279 (0.7)	
Vascular	7/348 (2.0)	2/127 (1.6)	9/475 (1.9)	

(ANESTHESIOLOGY 2015; 122:12-20)

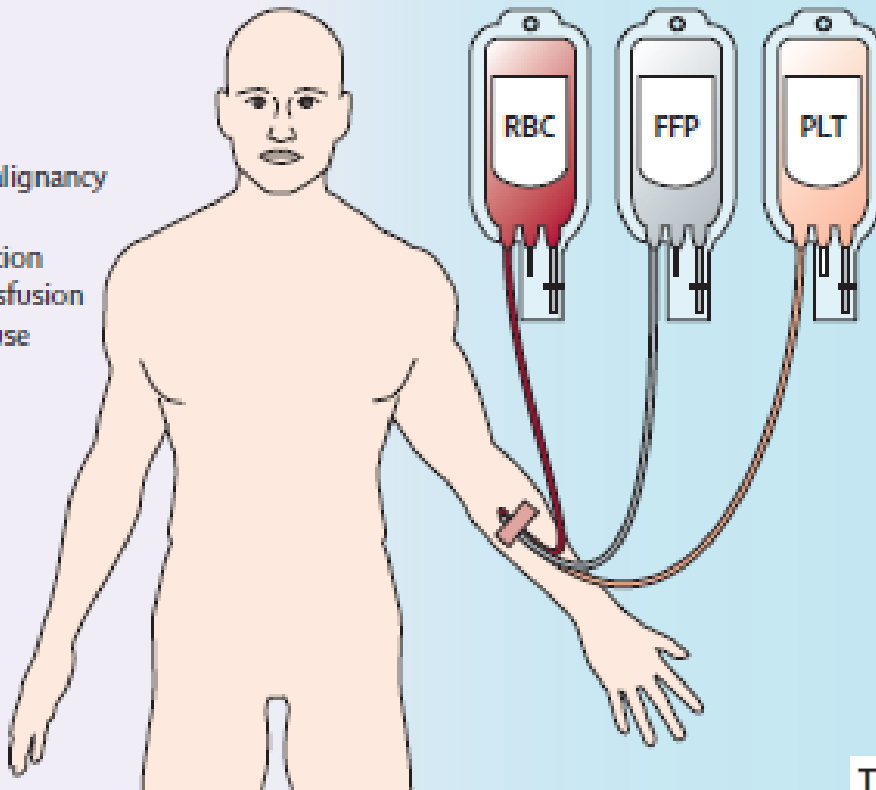
Characterizing the Epidemiology of Postoperative Transfusion-related Acute Lung Injury

Leanne Clifford, B.M., Qing Jia, M.D., Arun Subramanian, M.B.B.S., Hemang Yadav, M.B.B.S.,

PATOGENEZA TRALI – MODEL DWÓCH UDERZEŃ

First hit (patient factors)

- Sepsis
- Haematological malignancy
- Heart surgery
- Mechanical ventilation
- Massive blood transfusion
- Chronic alcohol abuse
- Age of patient
- Shock
- Acute renal failure
- Severe liver disease
- Spine surgery
- Liver surgery



Second hit (transfusion factors)

- ### RBC
- HLA or HNA
 - Bioactive lipids
 - sCD40L
 - Aged erythrocyte

- ### FFP
- HLA or HNA

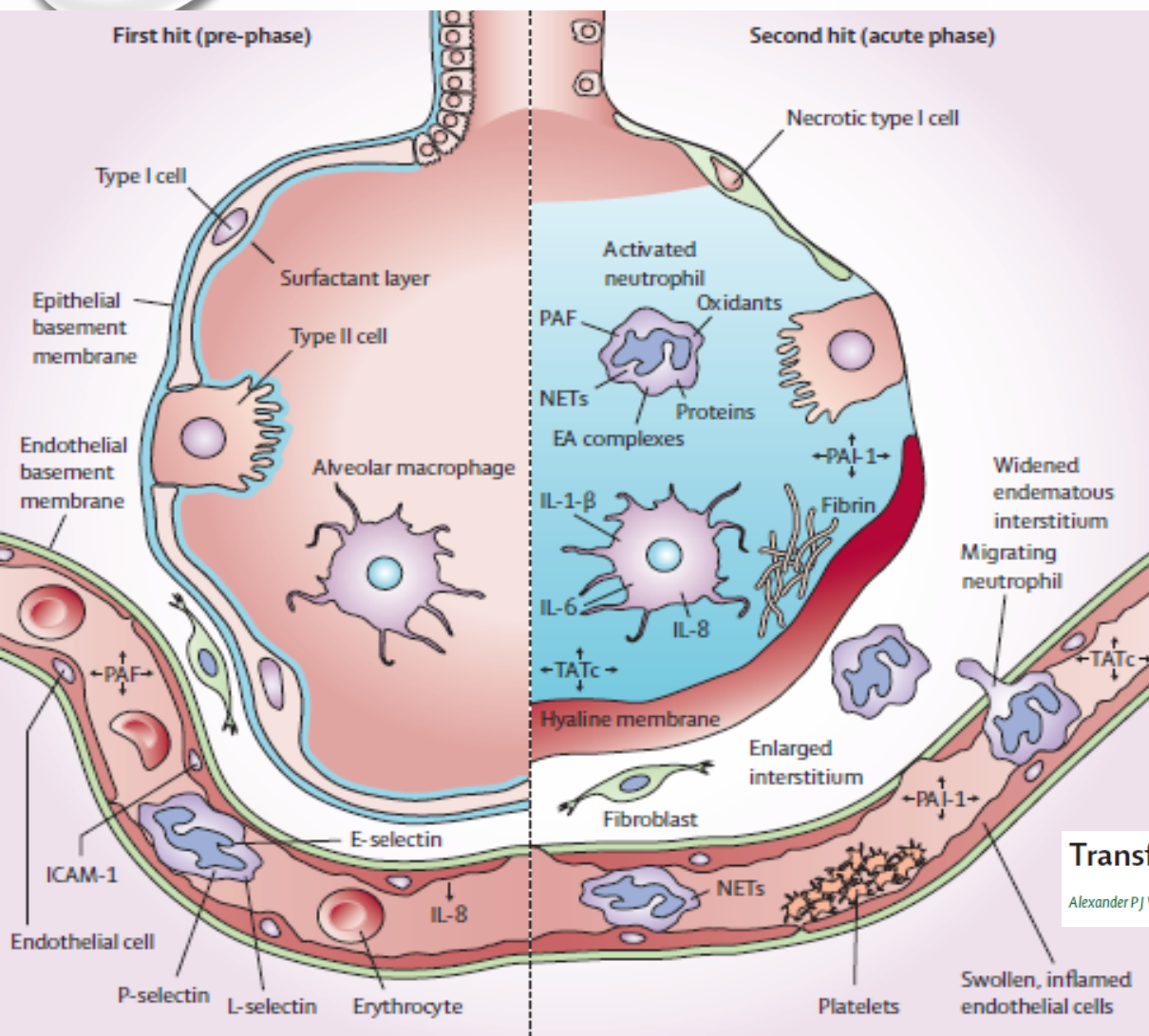
- ### PLT
- HLA or HNA
 - Bioactive lipids
 - sCD40L

Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

The two-hit model of TRALI

Alexander P J Vlaar, Nicole P Juffermans

Lancet 2013; 382: 984-94



Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander PJ Vlaar, Nicole PJuffermans

Lancet 2013; 382: 984-94

„DRUGIE UDERZENIE” – CZYNNIKI ZALEŻNE OD PREPARATU

- IMMUNOLOGICZNY – HLA klasa I i II, HNA – gł. HNA 3a (alloimmunizacja u dawcy z biernym przeniesieniem przeciwciał do biorcy posiadającego odpowiednie antygeny) – możliwe wdrożenie strategii redukcji ryzyka
- NIEIMMUNOLOGICZNY – akumulacja prozapalnych cytokin związana ze starzeniem się krwinek w preparacie (bioaktywne lipidy, sCD40L) potwierdzone w badaniach na zwierzętach, kontrowersyjne u ludzi

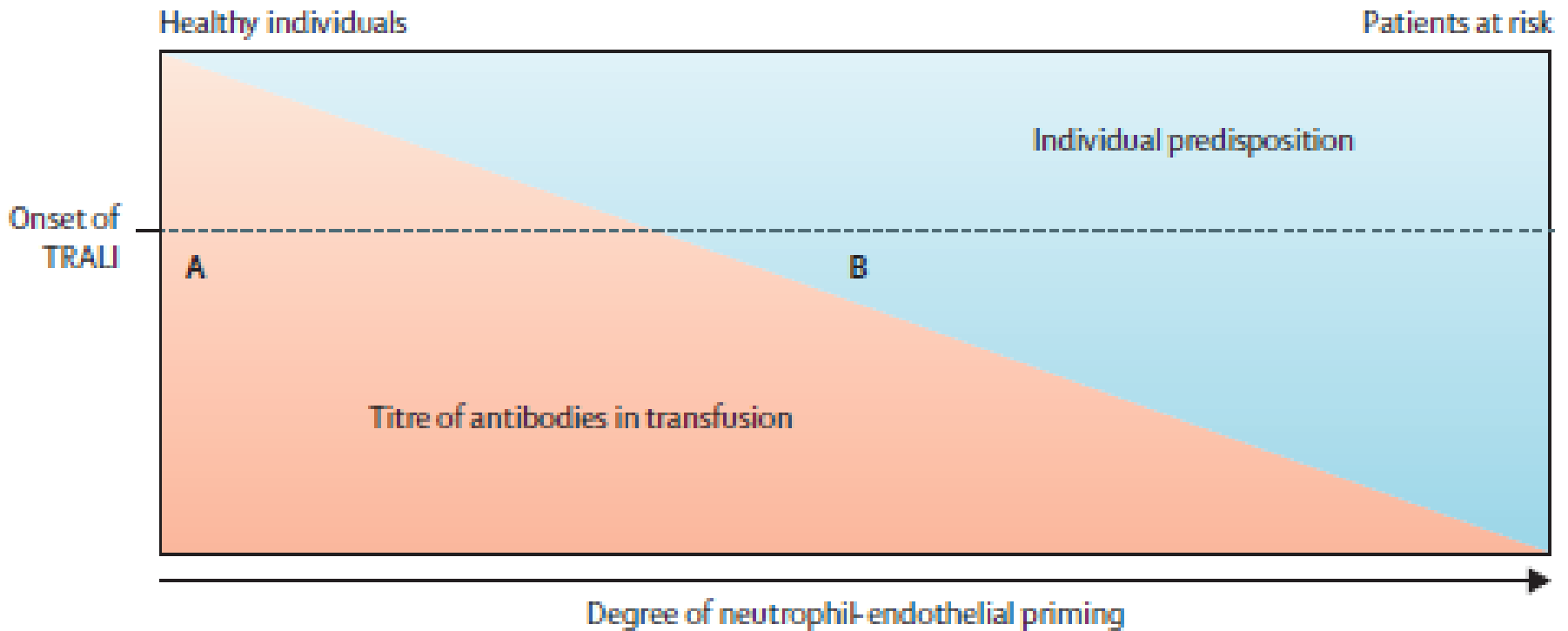
ZWIĄZEK TRALI Z „WIEKIEM” PREPARATU KLINICZNE WYNIKI KONTROWERSYJNE

Overview of results of clinical studies on the role of aged blood products and the onset of transfusion-related acute lung injury (TRALI).

Reference	Type of study and inclusion	Population	Country	Study year	Relation between storage time and onset TRALI		Role for bio-active lipids
					Red blood cells	Platelets	
Silliman et al. [13]	Prospective Active	Hospital	US	1991–1995	no	yes	yes
Vlaar et al. [7]	Retrospective Active	Intensive care unit	Netherlands	2004–2007	no	no	N/A
Gajic et al. [6]	Prospective Active	Intensive care unit	US	2005–2007	no	no	yes
Vlaar et al. [8]	Prospective Active	Surgery	Netherlands	2006–2009	yes	no	no
Middelburg et al. [78]	Retrospective Passive	National	Netherlands	2005–2007	no	yes	N/A
Toy et al. [38]	Prospective Active	Hospital	US	2006–2009	no	no	no

Bio-active lipids: lysophosphatidylcholines; N/A: data not available.

KONCEPCJA PROGNOZU



Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander PJ Vlaar, Nicole PJuffermans

Lancet 2013; 382: 984-94

LECZENIE

BRAK CELOWANEGO LECZENIA, TERAPIA WSPIERANIA NIEWYDOLNEGO NARZĄDU

POLECANE:

- WENTYLACJA OSZCZĘDZAJĄCA PŁUCA
- RESTRYKCJA PŁYNOWA Z UJEMNYM BILANSEM
- CASE REPORT O UŻYCIU ECMO →

NIE UDOWODNIONO KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA:

- KORTYKOSTEROIDÓW
- INHIBITORÓW AGREGACJI PŁYTEK*
- RUTYNOWEGO STOSOWANIA DIURETYKÓW

**NON-CARDIOGENIC PULMONARY
OEDEMA AFTER TRANSFUSION WITH
GRANULOCYTE ANTIBODY CONTAINING
BLOOD: TREATMENT WITH
EXTRACORPOREAL MEMBRANE
OXYGENATION**

Br. J. Anaesth. (1991) 67 (1): 116-119

ROKOWANIE

- GENERALNIE DOBRE (POPRAWA 80% pts. W CZASIE 48-96 GODZIN), PEŁNE WYCOFANIE ZMIAN
- RYZYKO ZGONU OCENIANE NA 5-47% (RÓŻNICE W DANYCH!)

90-day survival of patients with transfusion-related acute lung injury was lower compared with transfused control subjects and acute lung injury control subjects (53% vs. 75% and 83%, $p < .02$).

(Crit Care Med 2010; 38: 771-778)

Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study*

Alexander P. J. Vlaar, MD; Jan M. Binnekade, PhD; David Prins, MSc; Danielle van Stein, MD; Jorrit J. Hofstra, MD; Marcus J. Schultz, MD, PhD; Nicole P. Juffermans, MD, PhD

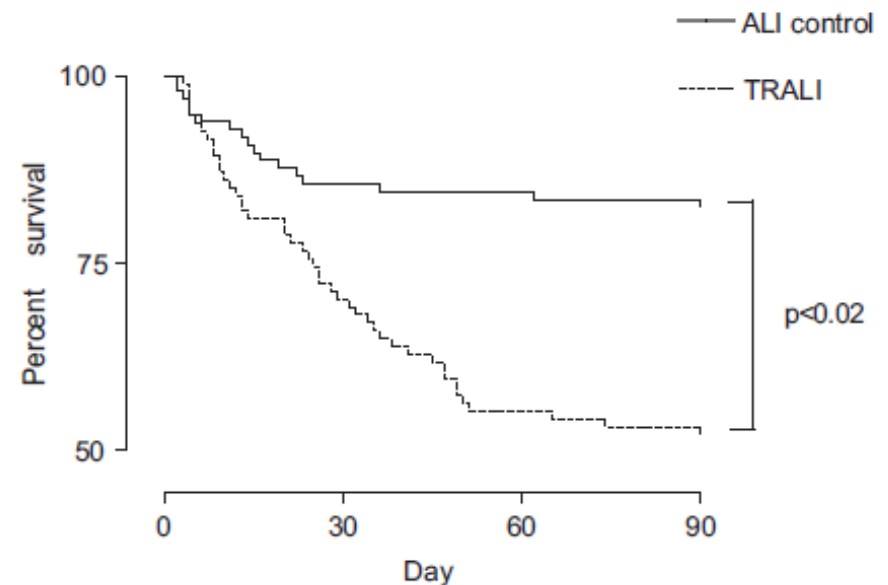


Figure Cox regression 90-day survival curve of patients developing transfusion-related acute lung injury (TRALI) vs. nontransfused acute lung injury (ALI) control subjects.

TRALI U DZIECI

TRALI in Children

Canadian Experience

- 6% of 284 cases were in children
- No differences in clinical presentation
- No differences in morbidity
- Mean age: 11.5 years (0-18)
- Products implicated: RBC & platelets
- Incidence:
 - 5.58/100,000 RBC transfusions
 - 3.75/100,000 RBC transfusions

DOSTĘPNE PREPARATY KRWI

● ILOŚĆ OSOCZA → POTENCJAŁ WYWOŁANIA TRALI

POTENCJAŁ WYWOŁANIA TRALI:

Zawartość osocza:

KKCz 20-60ml

Immunoglobuliny ?

Stem cell ?

Krioprecypitat ?

Ryzyko 8x większe:

FFP 230-260ml

KKP 5j = 250ml

Wytyczne w zakresie leczenia
krwią i jej składnikami
oraz produktami krwiopochodnymi
w podmiotach leczniczych

Publikacja sfinansowana przez ministra zdrowia w ramach programu
„Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej
w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych”.

Warszawa 2014

METODY PREWENCJI

ZE STRONY LEKARZA PROWADZĄCEGO:

- OPTIMALIZACJA STANU OGÓLNEGO PRZED TRANSFUZJĄ (WSTRZAŚ, +BILANS PŁYNÓW, SIRS)
- ROZWAŻNE WSKAZANIA DO TRANSFUZJI KAŻDEGO PREPARATU KRWI
- CZUJNOŚĆ KLINICZNA: PODEJRZENIE TRALI → RAPORT DO BANKU KRWI

ZE STRONY PREPARATYKI KRWI:

- WYKLUCZENIE DAWCÓW Z OBECNYMI PRZECIWCIAŁAMI HLA / HNA WYKLUCZENIE DAWCÓW BEZ OBECNYCH PRZECIWCIAŁ (ALE 2x TRALI)
- WYKLUCZENIE WIELORÓDEK* I BIORCÓW KRWI* JAKO PRZYSZŁYCH DAWCÓW
- „OCTAPLAS” - STERYLNY, ZAMROŻONY ROZTWÓR LUDZKIEGO OSOCZA, PODDANY DZIAŁANIU ROZPUSZCZALNEGO DETERGENTU
- PŁUKANIE

STRATEGIA RESTRYKCYJNEJ TRANSFUZJI WSZYSTKICH PREPARATÓW KRWIOPOCHODNYCH

The New England
Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

FEBRUARY 11, 1999

NUMBER 6



A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL
OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE

PAUL C. HEBERT, M.D., GEORGE WELLS, Ph.D., MORRIS A. BLAJCHMAN, M.D., JOHN MARSHALL, M.D.,

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 12, 2015

VOL. 372 NO. 11

Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery

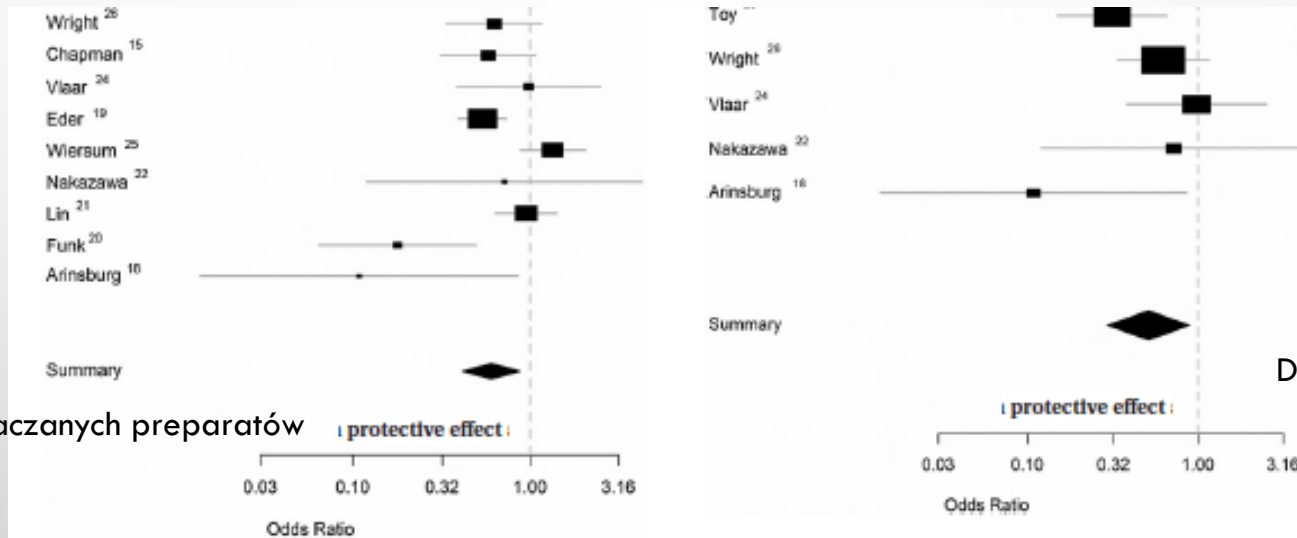
Gavin J. Murphy, F.R.C.S., Katie Pike, M.Sc., Chris A. Rogers, Ph.D., Sarah Wordsworth, Ph.D., Elizabeth A. Stokes, M.Sc.,

Conclusions A restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as and possibly superior to a liberal transfusion strategy in critically ill patients, with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina.

CONCLUSIONS

A restrictive transfusion threshold after cardiac surgery was not superior to a liberal threshold with respect to morbidity or health care costs

METAANALIZA 10 BADAŃ OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ METOD PREWENCJI WYSTĄPIENIA TRALI, ALE NIE OCENIANO REDUKCJI ŚMIERTELNOŚCI W JUŻ



Overview of different low-risk TRALI donor strategies¹⁶

Low-risk TRALI donor strategies

- Donor deferral based on antibody screening
 - Screening all donors for HLA and/or HNA antibodies
 - Screening previously alloexposed donors for HLA and/or HNA antibodies
- Donor deferral based on history of pregnancy or history of transfusion
- Deferral of all female donors

TRANSFUSION 2015;55:164-175.

Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis

Marcella C.A. Müller,^{1,2*} Danielle van Stein,^{3*} Jan M. Binnekade,¹ Dick J. van Rhenen,³ and Alexander P.J. Vlaar^{1,2,4}

17 KRAJÓW PRZYJĘŁO STRATEGIĘ REDUKCJI TRALI POPRZEZ PRZETACZANIE OSOCZA POBIFRANFGO OD MF7C7Y7N

(*Crit Care Med* 2015; 43:205–225)

Male-Predominant Plasma Transfusion Strategy for Preventing Transfusion-Related Acute Lung Injury: A Systematic Review

Christopher N. Schmickl, MD, MPH^{1,2,3}; Stefano Mastrobuoni, MD, MPH^{2,4};

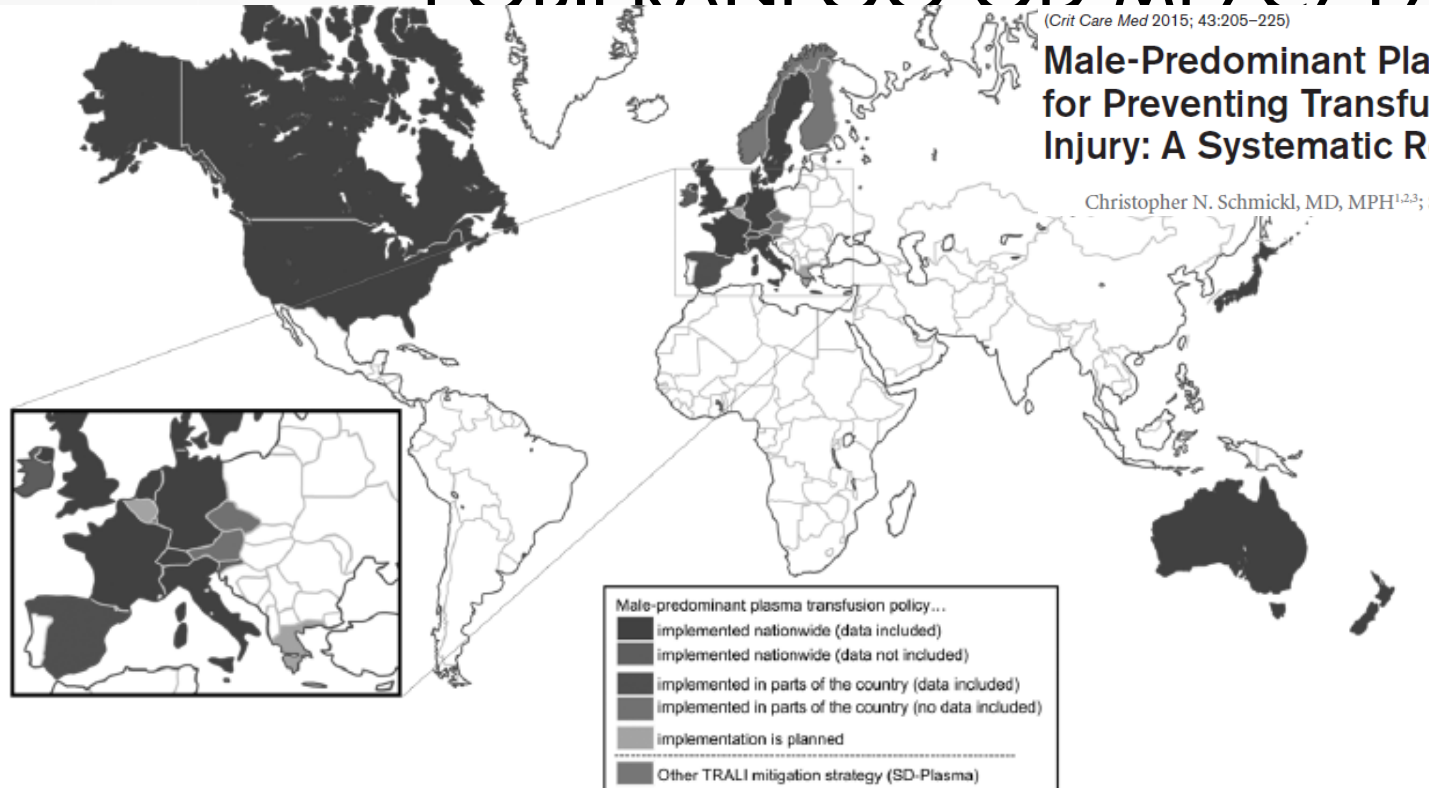


Figure 2. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-mitigation strategies for plasma transfusions adopted by different countries. A male-predominant plasma transfusion strategy has been implemented nationwide in the United States, Canada, United Kingdom, Ireland, France, Netherlands, Switzerland, Italy, Slovenia, Denmark, Sweden, Japan, Australia, New Zealand, and locally in Hong Kong, as well as in a blood center in Moscow (Russia). Spain, Austria, and Czech Republic

PYTANIA...

CZY WYSTĄPIENIE TRALI OZNACZA, JUŻ ZAWSZE TRALI? → NIE, ALE BRAK BADAŃ

CZY PACJENTOWI Z GRUP RYZYKA PODAWAĆ PREPARATY ZE ŚWIEŻEJ KRWI?

- BADANIA NA ZWIERZĘTACH POTWIERDZIŁY SKUTECZNOŚĆ
- BADANIA NA WCZEŚNIAKACH NIE POTWIERDZIŁY SKUTECZNOŚCI

- BADANIA NA ICU pts.

CONCLUSIONS N Engl J Med 2015;372:1410-8. Lacroix, Hébert, Fergusson,

Transfusion of fresh red cells, as compared with standard-issue red cells, did not decrease the 90-day mortality among critically ill adults.

TRALI - dlaczego nie dotyka wszystkich chorych po masywnym przetoczeniu preparatów krwi?

- 1. Ilość przeniesionych biernie przeciwciał**
- 2. Możliwa reakcja nieimmunologiczna**
- 3. Rodzaj przeciwciał – p/HNA 3a, p/HLA klasy II**
- 4. Obecność czynników ryzyka ze strony pacjenta**

TRALI dotyka większą niż myślimy liczbę pacjentów po przetoczeniu preparatów krwi?

→ Czujność klinicysty!

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

