

3. Voor uitgifte wordt de eenheid plasma gecontroleerd op neerslagen en lekkage.
4. Plasma dient met een gevalideerde methode te worden ontdooid.

**Literatuur**

1. Aken WG van, Briët E, Dudok de Wit C, Kunst AJM, Meer J van der. Zijn er nog indicaties voor het transfunderen van plasma? Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1631-4.

2. Bianco C. Choice of human plasma preparations for transfusion. Transfus Med Rev 1999; 13: 84-8.
3. Henry J.B. (ed). Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Pp 819. W.B. Saunders Company, 19th edition, 1996.
4. Rudmann S.V. Textbook of blood banking and transfusion medicine: Frozen plasma products. Pp 275. W.B. Saunders Company, 1st edition, 1995
5. Proctor RR, Rapaport SL. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting deficiencies. Am J Clin Pathol 1961; 36: 212-9.

Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 241-254

## Deel 2

### Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

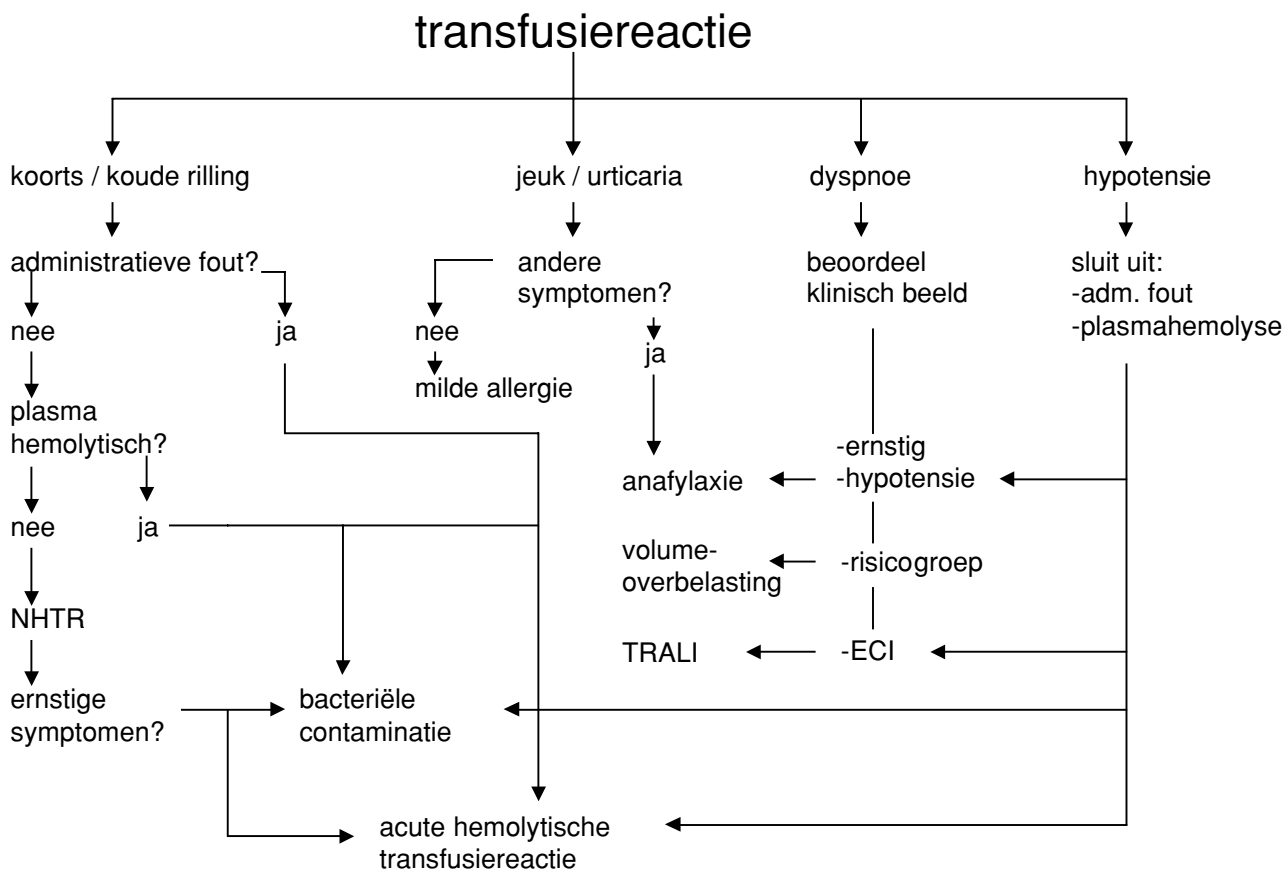
**Opzet**

De tijdige herkenning en behandeling van transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen is zowel voor klinici, verpleegkundigen, het laboratorium als de bloedbank van groot belang. Dit rechtvaardigt een apart deel van deze richtlijn.

**2. Vroege transfusiereacties en complicaties van transfusies**

**2.1 Inleiding: signalering en procedure bij acute transfusiereacties**

Figuur 1 toont een stroomschema t.b.v. de symptomatologie van acute transfusiereacties aan het bed (1).



**Figuur 1.** Stroomschema symptomatologie van acute transfusiereacties.

## Minimumschema differentiaaldiagnostiek mogelijke transfusiereactie (1).

### 1. Koorts (> 2 °C stijging) met of zonder koude rilling na transfusie van erythrocyten of trombocyten

- controleer op correcte identificatie van patiënt bij toediening van bloed (aan het bed)
- controleer op correcte patiëntidentificatie bij bloedafname(s) en bij het identificeren van de monsterbuizen
- controleer op correcte selectie van bloed
- controle hemoglobinurie, kleur serum patiënt, haptoglobine bepalen
- herhaal ABO-/rhesus-D-bloedgroep, antistofscreening, directe antiglobulinetest en volledige kruisproef bij monsters voor en na transfusie.
- bepaal ABO-/rhesus-D-bloedgroep en directe antiglobulinetest op alle donorerythrocyten die voor of tijdens de transfusiereactie zijn toegediend
- neem bloedkweken (aëroob / anaëroob) van patiënt
- kweek (aëroob / anaëroob) op resterend bloedproduct en alle bloedproducten die voor of tijdens de transfusiereactie zijn toegediend
- als alles negatief: zie 2
- indien bij een volgende transfusie opnieuw koorts optreedt en indien bloedgroepserologische en bacteriële oorzaken van de transfusiereacties ontbreken, eventueel HLA-antistoffen bij patiënt bepalen

### 2. Koude rilling zonder, of met geringe temperatuurstijging (<2 °C stijging)

- verklaarbaar door klinische conditie patiënt?
- heeft patiënt NSAID's gekregen?
- bloedkweken (aëroob / anaëroob) van patiënt op indicatie
- kweek (aëroob / anaëroob) op resterende trombocyten en alle trombocyten die voor of tijdens de transfusiereactie zijn toegediend
- bij herhaling en bij afwezigheid van bacteriële oorzaak van de transfusiereacties, eventueel HLA-antistoffen bij patiënt

### 3. Jeuk / urticaria

- indien geen andere symptomen (glottisoedeem, hypotensie, shock): antihistaminica en/of corticosteroiden toedienen
- indien andere symptomen (glottisoedeem, dyspnoe, hypotensie, shock): onmiddellijk de eenheid afkoppelen, neutrale infusievloeistof (b.v. 0,9% NaCl), shockbestrijding: antihistaminica i.v., corticosteroiden, adrenaline
- onderzoek patiënt op IgA en anti-IgA

### 4. Dyspnoe

- overvulling uitsluiten op klinisch beeld
- ernstige allergische reactie (glottisoedeem, hypotensie, shock) uitsluiten
- indien geen allergische reactie of overvulling, overweeg TRALI (cyanose, koorts, koude rilling, hypotensie, shock), X-Thorax, HLA- en granulocytentstoffen bij donor(s) en patiënt

### 5. Hypotensie

- uitsluiten acute hemolytische transfusiereactie (zie 1)
- uitsluiten bacteriële contaminatie (zie 1)
- uitsluiten ernstige allergische reactie (zie 3)
- uitsluiten TRALI (zie 4)

### Aanbevelingen

1. Een verpleegkundige moet na het starten van de transfusie van elk nieuwe eenheid de patiënt 5 à 10 minuten observeren. Aan het einde van deze periode dienen de vitale functies te worden geregistreerd. Vastgelegd moet worden welke parameters met welke frequentie tijdens transfusie moeten worden vervolgd (pols, temperatuur, tensie e.d.).
2. Bij (verdenking op een) transfusiereactie anders dan jeuk of urticaria dient de transfusie te worden gestopt en in overleg met de behandelend arts dient de eenheid zo nodig te worden afgekoppeld. Het infuussysteem in situ laten.
3. Alvorens de eenheid af te koppelen dient deze eerst gekoerd te worden, om zodoende reflux van bloed van patiënt naar donoreenheid te voorkomen.
4. Indien het bloedproduct wordt afgekoppeld dient dit zo snel mogelijk aan het bloedtransfusielaboratorium te worden getourneerd voor nader onderzoek.
5. Transfusiereacties moeten allereerst gemeld worden aan de behandelend arts en het bloedtransfusielaboratorium, en vervolgens ook aan de Sanquinbloedbank en TRIP.
6. Voor de differentiële diagnostiek van acute transfusiereacties moet de behandelend arts worden ingeschakeld. Ook is snel en gericht onderzoek nodig door het bloedtransfusielaboratorium.
7. Systematisch onderwijs aan verpleegkundigen op het gebied van voorkomen, herkennen en handelen bij transfusiereacties is aangewezen.
8. Het bloed voor compatibiliteitsonderzoek (ook wel kruisbloed genoemd) dient 7 dagen te worden bewaard bij maximaal 4 tot 8 °C t.b.v. eventueel onderzoek op transfusiereacties.

### Literatuur

1. Fitzpatrick T. Nursing management of transfusion reactions. in: Transfusion reactions. Popovsky MA (Ed), AABB press 1996, ISBN 1-56395-055-3:357-83.

### 2.2 Acute hemolytische transfusiereacties

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Hemolytische transfusiereacties ontstaan door verhoogde afbraak van erythrocyten ten gevolge van een transfusie-episode (1). Deze transfusiereacties kunnen worden onderverdeeld in acute en vertraagde transfusiereacties. Bij acute hemolytische transfusiereacties treden de klinische verschijnselen doorgaans binnen enkele minuten tot uren na aanvang van een transfusie op. Deze verschijnselen worden veroorzaakt door complement-gemedieerde intravasculaire afbraak van erythrocyten (1, 2).

Een acute hemolytische transfusiële reactie is meestal het gevolg van een transfusie met ABO-incompatibele bloedproducten (1-5). De heftige transfusiële reacties bij ABO-incompatibiliteit berusten op het feit dat in vrijwel alle individuen van 6 maanden en ouder van nature ABO-antistoffen aanwezig zijn tegen de ontbrekende ABO-antigenen en er dus geen voorafgaande immunisatie nodig is. Bovendien zijn antistoffen tegen ABO-antigenen (zowel van het IgM- als van het IgG1- en IgG3-type) in staat zeer efficiënt het complementsysteem te activeren en daarmee hemolyse te veroorzaken.

Ook andere antistoffen (1), met name anti-Kidd, anti-Vel en anti-Tj<sup>a</sup> kunnen het complementsysteem activeren. Andere oorzaken van intravasculaire hemolyse zijn ondermeer de transfusie van een sterk hemolytisch erythrocytenconcentraat (bijv. door bevriezing of verhitte van de erythrocyten) of een infusie van een hypotone oplossing of water.

Door activatie van het complementsysteem komen serotonine en histamine vrij, die vervolgens een deel van de klinische verschijnselen waarmee een acute hemolytische transfusiële reactie gepaard gaat, veroorzaken. Bovendien activeert het stroma van de vernietigde erythrocyten de stollingscascade (via factor XII) en ontstaat diffuse intravasale stolling. Door het vrijkomen van hemoglobine ontstaat hemoglobinurie; de acute nierfunctiestoornis wordt voornamelijk veroorzaakt door renale ischemie (1, 2).

De klinische verschijnselen van een acute hemolytische transfusiële reactie kunnen al optreden na transfusie met een minimale hoeveelheid incompatibel bloed, maar de meest ernstige reacties worden doorgaans na transfusie van grotere hoeveelheden (> 200 ml) gezien. De meest frequente verschijnselen zijn koorts en koude rillingen, maar soms begint deze transfusiële reactie met een gevoel van algemene malaise en rugpijn. Daarnaast kunnen dyspnoe, een licht gevoel in het hoofd, pijn op de infusieplaats of pijn op de borst en misselijkheid optreden. Soms is hemoglobinurie het eerste verschijnsel. In de meest ernstige gevallen ontstaan hypotensie en shock, acute nierinsufficiëntie met anurie en een (sterk) verhoogde bleedingsneiging. Bij bewusteloze patiënten of patiënten onder narcose kan de verhoogde bleedingsneiging het eerste (of enige) symptoom zijn van een acute hemolytische transfusiële reactie. Daarnaast kunnen hierbij hypotensie, hemoglobinurie of anurie optreden.

Bij verdenking op een hemolytische transfusiële reactie dient de transfusie onmiddellijk te worden gestaakt. De eenheid dient te worden afgekoppeld, maar de intraveneuze lijn dient open te blijven om direct met therapie te kunnen starten. De afgekoppelde transfusiële eenheid dient direct naar het bloedtransfusielaboratorium te worden verstuurd voor nader onderzoek. De behandeling van een acute hemolytische transfusiële reactie begint met maatregelen die de diurese in standhouden: dopamine ter bevordering van de renale perfusie, diuretica (furosemide, mannitol) ter bevoor-

dering van de urineproductie en isotone zoutinfusen bij een eventuele hypovolemie. De behandeling van diffuse intravasale stolling en/of verhoogde bleedingsneiging is vaak complex en doorgaans gericht op symptoombestrijding (1).

#### Conclusies

- Het snel -binnen enkele minuten tot uren- na het starten van een transfusie van erythrocyten optreden van verschijnselen zoals koorts, koude rillingen, flushing, hypotensie, dyspnoe, etc. kan wijzen op een acute hemolytische transfusiële reactie (niveau 3; C) (1, 2).
- Acute hemolytische transfusiële reacties zijn zeldzaam maar zeer ernstig en veelal het gevolg van administratieve fouten in de transfusiële procedure. De kans op het optreden van een fatale reactie is onder andere afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed, de klinische toestand van de patiënt en de tijd verlopen tussen start van de transfusie en start van de behandeling (niveau 3; C) (1, 3, 5).
- Behandeling van een acute transfusiële reactie bestaat uit het direct staken van de transfusie, handhaven van een adequate nierfunctie en bestrijding van de gevolgen van een eventuele diffuse intravasale stolling en/of verhoogde bleedingsneiging (niveau 3; C) (1, 2).

#### Aanbevelingen

1. Bij (verdenking op) een acute hemolytische transfusiële reactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt te worden, maar het infuussysteem dient open gehouden te worden (fysiologisch zout aanhangen).
2. Er dient onmiddellijk een arts te worden gewaarschuwd.
3. Het restant van het betreffende bloedproduct dient direct naar het bloedtransfusielaboratorium te worden geretourneerd om de oorzaak van de transfusiële reactie te kunnen achterhalen.
4. Administratief en laboratoriumtechnisch onderzoek naar de oorzaak van de transfusiële reactie dient gedaan/aangevraagd te worden (zie deel II, hoofdstuk 2.1).
5. De transfusiële reactie dient gemeld te worden aan TRIP en aan de Sanquin-bloedbank.

#### Literatuur

1. Rudmann S.V. Adverse effects of blood transfusion. In: Textbook of blood banking and transfusion medicine. Editor: Rudmann S.V. Saunders Company Philadelphia, 1st edition, 1995. 408-12.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic transfusion reactions. In: Blood transfusion in clinical practice. 10th edition. Blackwell Scientific Publications. 1997. 358-86.
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985. Transfusion 1990; 30:583-90.
4. Linden JV, Wagner K., Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. Transfusion 2000; 40:1207-13.
5. Serious Hazards of Transfusion, Annual report 2000-2001, The Serious Hazards of Transfusion Steering Group. ISBN 09532 789 48.

### 2.3 TRALI (Transfusion-related acute lung injury)

#### Wetenschappelijke onderbouwing

'Transfusion-related acute lung injury' (TRALI) is een ernstige, levensbedreigende, complicatie van plasma-bevattende bloedproducten. Er is behoorlijk veel casuïstische literatuur waar een duidelijke klinische entiteit uit af te leiden valt. Het betreft een 'adult respiratory distress syndrome' (ARDS)-beeld, dat binnen 6 uur na een transfusie ontstaat en niet te onderscheiden valt van ARDS met een ander pathogenese. De mortaliteit van TRALI lijkt lager dan van ARDS op basis van andere oorzaken (5-8%). De prevalentie en pathogenese zijn grotendeels onbekend, mede door het ontbreken van grote prospectieve studies. Één recente gerandomiseerde klinische studie suggereert een belangrijke rol voor HLA-antistoffen, omdat plasma van multipare vrouwen ten opzichte van nulipare vrouwen nadelige gevolgen voor bloedgaswaarden toonde, maar ook anti-granulocyten-antistoffen en cytokines spelen mogelijk een rol.

#### Conclusie

- Elk ARDS bij een patiënt die binnen 6 uur na toediening van plasmabevattende bloedproducten ontstaat, is mogelijk een TRALI (niveau 4; D: mening van de auteurs).

#### Aanbevelingen

1. Bij elke verdenking op TRALI moeten de patiënt en de donor(s) worden onderzocht op antistoffen tegen HLA en/of granulocyten. De Sanquin-bloedbank coördineert dit onderzoek.
2. Elke verdenking op TRALI dient te worden gemeld aan de Sanquin-bloedbank en aan TRIP.

#### Literatuur

1. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion*. 2001; 41: 317-22.
2. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. 2000; 7: 402-7. Review

### 2.4 Non-hemolytische (febriele) transfusiëreactie (NHTR)

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Een nonhemolytische (febriele) transfusiëreactie (NHTR) is gedefinieerd als een verhoging van de lichaamstemperatuur van minimaal 2 °C tijdens of in de eerste twee uur na een transfusie met bloedproducten zonder dat deze kan worden toegeschreven aan een andere oorzaak dan de transfusie. De NHTR gaat vaak gepaard met koude rillingen; ernstige koorts treedt niet altijd op. Ook bij een temperatuurstijging van < 2 °C, maar met duidelijke klinische symptomen, tijdens of na een transfusie moet een transfusiëreactie overwogen worden (1).

De incidentie van NHTR varieert van 0,5-1% (2) in een algemeen ziekenhuis tot meer dan 10% bij patiënten in een academisch ziekenhuis of een centrum waar hemato-oncologische patiënten behandeld wor-

den. NHTR komt vaker voor bij transfusie van trombocyten dan bij erythrocyten (1, 3, 4, 5)

NHTR kan veroorzaakt worden door:

- *Antistof-gemedieerde reacties*  
Antistoffen tegen leukocytenantigenen kunnen de oorzaak zijn van de reacties (HLA-antistoffen). Ook acute hemolytische transfusiëreacties tgv. erythrocytenantistoffen gaan meestal gepaard met koorts.
- *Stapelning van pyrogene stoffen tijdens opslag van het bloedproduct*  
Bij bewaren van bloedproducten kunnen uit leukocyten pyrogene stoffen vrijkomen, die oplossen in de plasmacomponent.  
Bacteriële contaminatie van een bloedproduct kan tot hoge koorts leiden bij de ontvanger van dat product. De kans op bacteriële contaminatie is het grootst bij trombocytenconcentraten.

#### Conclusies

- De diagnose NHTR is een diagnose bij uitsluiting. Een NHTR is nooit levensbedreigend, maar transfusiëreacties die wel levensbedreigend zijn zoals acute hemolytische transfusiëreactie, bacteriële contaminatie en TRALI moeten uitgesloten worden alvorens de diagnose NHTR kan worden gesteld (niveau 4; D: mening van de auteurs).
- Een NHTR is gedefinieerd als een verhoging van lichaamstemperatuur van minimaal 2 °C tijdens of in de eerste twee uur na toediening van bloedproducten, zonder dat de verhoging kan worden toegeschreven aan een andere oorzaak en zonder dat er sprake is van hemolyse (niveau 4; D) (1).
- Leukocytendepletie voorkomt geen NHTR (niveau 4; D) (1).

#### Aanbevelingen

1. Bij een temperatuurstijging > 2 °C moet altijd een hemolytische transfusiëreactie en een bacteriële contaminatie worden uitgesloten door laboratoriumonderzoek (zie schema deel II, hoofdstuk 2.1).
2. Elke temperatuurstijging > 1 °C tijdens en direct na transfusie moet aan het bloedtransfusielaboratorium en aan de behandelend arts worden gemeld.
3. Alle gemelde (koorts)reacties dienen ook aan de Sanquin-bloedbank en aan TRIP te worden gemeld.

#### Literatuur

1. Heddle NM, Kelton JG. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. in: *Transfusion reactions*. Popovsky MA (Ed), AABB press 1996, ISBN 1-56395-055-3: 357-383: 45-80.
2. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldau K, McClelland DBL, et al. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative analyses of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319: 16-9.
3. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton JG. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33: 794-7.
4. Heddle NM. Noninfectious adverse reactions to blood transfusion. In: Brain MC, Carbone PP eds. *Current therapy in hemato-oncology*. St. Louis: Mosby- Yearbook 1995: 225-30.

5. Muylle L, Wouters E, de Bock R, Peetermans ME. Reactions to platelet transfusion: The effect of the storage time of the concentrate *Trans. Med* 1992; 2: 289-93.

## 2.5 Transfusiegeassocieerde graft-versus-host-reactie (TA-GVHD)

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Acht tot tien dagen na toediening van een T-lymfocyten bevattend bloedproduct kan een graft-versus-host-reactie ontstaan met als symptomen een karakteristiek, centraal beginnend erytheem met waterige diaree, koorts en leverenzymstijging. Helaas zijn er geen pathognomonische verschijnselen (1) en zal, gezien de uitgebreide differentiaaldiagnose (o.a. geneesmiddelenreactie, virale en bacteriële infectie) de diagnose vaak gemist worden. Anderzijds zijn er in de literatuur maar enkele echt 'bewezen' TA-GVHD-reacties, aangezien alleen moleculair-biologisch aangetoonde allogene T-lymfocyten de diagnose formeel bevestigen (2, 3).

### *Conclusie*

- Elk T-lymfocyten-bevattend bloedproduct (ook leukocytengedepleteerd) kan een graft-versus-host-reactie geven (niveau 4; D) (1-3).

### *Aanbevelingen*

1. Ter voorkoming van TA-GVHD dienen bloedproducten bestraald te worden bij risicopatiënten (zie indicaties bestraalde bloedproducten).
2. Onderzoek bij patiënten verdacht van een TA-GVHD dient door de Sanquin-bloedbank gecoördineerd te worden.
3. TA-GVHD dient gemeld te worden aan TRIP en aan de Sanquin-bloedbank.

### **Literatuur**

1. Clinical indications for blood component irradiation. Anderson KC. In: Baldwin ML, Jefferies LC, eds. Irradiation of blood components. Bethesda, md: American Association of Blood Banks, 1992: 31-49
2. Hayakawa S, Chishima F, Sakata H, Fujii K, Ohtani K, Kurashina K, et al. A rapid molecular diagnosis of post-transfusion graft-versus-host disease by polymerase chain reaction. *Transfusion* 1993; 33: 413-7.
3. Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev* 1996; 10: 31-43. Review.

## 2.6 Bacteriële contaminatie van bloedproducten

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Bloedproducten die zijn verontreinigd met bacteriën, kunnen bij de ontvanger leiden tot een spectrum van ziektebeelden, variërend van een passagère bacteriëmie tot sepsis. De symptomen zijn soms niet te onderscheiden van een hemolytische transfusiëreactie, t.w. koorts, koude rillingen, tachycardie, veranderingen in de systolische bloeddruk (zowel stijging als daling), misselijkheid en/of braken, kortademigheid, lage rugpijn, shock (1). Zowel de symptomen zelf als de 'incubatietijd' kunnen sterk variëren hetgeen een protocollaire benadering bemoeilijkt.

Voor een betrouwbare diagnose van een bacteriële infectie veroorzaakt door bloedproducten moeten bloedkweken worden afgenomen:

- bij de patiënt, en
- bij het (restant van het reeds) getransfundeerde bloedproduct, en/of in plaats hiervan
- bij andere bloedproducten die uit dezelfde donatie zijn bereid.

### *Prevalentie*

Naar schatting zijn 0,4% erythrocyten- en trombocytenconcentraten gecontamineerd met bacteriën (1). Voor gepoolde trombocytenconcentraten, bereid uit meerdere donoreenheden, kan dit oplopen tot 2%. Gesteld dat 1 op de 20 van deze besmette concentraten aanleiding geeft tot infecties, dan zou ongeveer 1 op de 1000 ontvangers blootgesteld worden aan een mogelijke septische reactie (2, 3).

Chiu (4) beschrijft een prospectief onderzoek bij 161 patiënten die een beenmergtransplantatie ondergingen en in totaal 3584 transfusies met trombocyten ontvingen. Tien van de 37 geconstateerde febrile reacties waren het gevolg van bacteriën. In vier van deze tien gevallen ontstond een septische shock. Voor een subgroep van 19 patiënten met een temperatuurverhoging van meer dan 2 °C was de kans op bacteriëmie ten gevolge van transfusie met trombocyten 42% (95% CI: 23-64%). Nederlands onderzoek (1) bevestigt dat met name trombocytensuspensies een risico-product vormen voor bacteriële contaminatie. Derhalve worden alle trombocytenproducten door de bloedbanken gekweekt (cave: de kweken zijn negatief tot het moment van uitgifte product). Behalve via deze preventieve maatregelen, dienen geïnfecteerde producten middels een goed hemovigilantiesysteem (5) opgespoord te worden en dient terugmelding aan de Sanquin-bloedbank terstond plaats te vinden.

### *Conclusie*

- Bacteriële contaminatie van bloedproducten, met name van trombocyten, is de laatste jaren als risico van transfusies wetenschappelijk onderbouwd. Preventie en hemovigilantie zijn de hoekstenen van de bestrijding van reacties als gevolg van deze contaminatie (niveau 3; B) (4).

### *Aanbevelingen*

1. Bij een koortsreactie > 2 °C dienen een bacteriële kweek van het product en 2 bloedkweken van de patiënt verricht te worden. Bij een koortsreactie < 2 °C dienen bloedkweken afhankelijk van het klinisch oordeel van een arts te worden afgenomen.
2. Bij bacteriële contaminatie van bloedproducten dient dit zo spoedig mogelijk te worden gemeld aan de Sanquin-bloedbank en TRIP.

### **Literatuur**

1. Rapport bacteriële contaminatie van bloedproducten. Sanquin 2001, Amsterdam: 4-6.
2. Bacteria in the blood supply: an overlooked issue in transfusion medicine. Blood safety: current challenges, Blajchman MA, Ali AM. In: Blood safety: Current challenges. Nance, SJ (ed) AABB, Bethesda, 1992: 213-228.

- Blajchman MA. Bacterial contamination and proliferation during the storage of cellular blood products. *Vox Sang.* 1998; 74 Suppl 2: 155-9. Review.
- Chiu EKW, Yuen KY. A prospective study of symptomatic bacteremia following platelet transfusion and of its management. *Transfusion* 1994; 34: 950-4.
- Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319: 16-9.

## 2.7 Volumeoverbelasting

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Bij volumeoverbelasting door transfusie ontstaat acuut longoedeem als gevolg van decompensatio cordis. Deze reactie hoort dus thuis in de groep longcomplicaties en dient onderscheiden te worden van TRALI en de anafylactische reactie. De frequentie van deze transfusiecomplicatie is niet bekend maar ligt mogelijk (1-4) in de orde van 0,14-4%. In de praktijk komt volumeoverbelasting vooral voor bij jonge kinderen en bij oudere patiënten, met name wanneer er sprake is van chronische anemie en/of cardiale insufficiëntie.

Volumeoverbelasting kan al optreden na transfusie van één eenheid erythrocytenconcentraat. Binnen enkele uren na transfusie kan de patiënt een of meerdere van de volgende symptomen ontwikkelen: dyspnoe, orthopnoe, cyanose, tachycardie, enkeloedeem of verhoogde bloeddruk. Verdere niet specifieke symptomen zijn hoofdpijn, een strak gevoel op de borst en een droge hoest. Het is belangrijk om de behandeling vroegtijdig aan te vangen (transfusie staken, zuurstof, anti-diuretica, rechtop zitten, aderlating). Bij hiervoor gevoelige patiënten verdient het aanbeveling om in het vervolg langzaam te transfunderen, bijvoorbeeld 1 ml/kg/uur.

### *Conclusie*

- Volumeoverbelasting komt voor als complicatie van bloedtransfusie en manifesteert zich als een pulmonaire complicatie (5) (niveau 3; C) (1-4) (niveau 3; D) (5).

### *Aanbevelingen*

- Bij longcomplicaties tot enkele uren na bloedtransfusie dient, naast onderzoek naar een mogelijke TRALI of anafylactische reactie ook nagegaan te worden of er sprake is van volumeoverbelasting.
- Volumeoverbelasting dient te worden gemeld aan TRIP.

### **Literatuur**

- Popovsky MA, Taswell HF. Circulatory overload: an underdiagnosed consequence of transfusion. *Transfusion* 1985; 25:469 (abstract)
- Schots J, Steenssens L. Blood usage review in a Belgian university hospital. *Int J Quality in Health Care* 1994; 6: 41-5.
- Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology* 1996; 12: 87-9.

- Audet AM, Andrzejewski C, Popovsky MA. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopedic surgery: a multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998; 21: 851-64.
- Popovsky MA. Circulatory overload. In: Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions*, 2nd edition, Bethesda, MD. AABB Press 2001 pp 255-260.

## 2.8 Anafylactische transfusiereactie (ernstige allergische reactie)

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Binnen enkele seconden tot minuten na de start van transfusie kan een ernstige reactie optreden, waarbij behalve eventueel aanwezige milde allergische verschijnselen (jeuk, urticaria) tevens sprake is van ernstige verschijnselen zoals luchtwegobstructie (glottisoedeem, asthma, cyanose), circuloire collaps (bloeddrukdaling, tachycardie, arytmie, shock en bewustzijnsverlies), of gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid, braken, diarree) (1-3). Anafylactoïde of anafylactische transfusiereacties kunnen ontstaan door pre-existent klassespecifiek anti-IgA bij een ontvanger met IgA-deficiëntie of pre-existent subklasse- of allotypespecifiek anti-IgA bij een ontvanger met een normale IgA-titer. IgA-deficiëntie komt voor bij 1 op de 700 kaukasiërs (2). In de bloedtransfusiepraktijk wordt een individu als IgA-deficiënt beschouwd wanneer in het serum antistoffen tegen IgA aantoonbaar zijn. Deze groep loopt een -gering- risico op anafylactische transfusiereacties omdat niet allen anti-IgA-antistoffen maken (2). Niet altijd is de oorzaak van anafylactische reacties duidelijk (3), en er zijn ook zeldzame oorzaken van anafylactische reacties beschreven bij deficiënties voor plasmafactoren zoals: complement (4), Von Willebrand-factor (5) en haptoglobine (6).

### *Conclusie*

- Antistoffen tegen IgA zijn de meest frequent beschreven oorzaak van anafylactische reacties op plasmahoudende bloedproducten (niveau 3; C) (1-3).

### *Aanbevelingen*

- Bij (verdenking op) een anafylactische reactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt te worden en gerichte behandeling te worden ingesteld.
- Alleen bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA dient in het vervolg gebruik te worden gemaakt van gewassen erythrocytenconcentraten waarbij plasma-eiwitten nagenoeg volledig zijn verwijderd ( $\leq 5$  mg eiwit/eenheid) (7).
- Bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA dient overwogen te worden bij trombocytentransfusie en bij transfusie van vers bevroren plasma gebruik te maken van IgA-deficiënte donoren.
- Indien bij herhaling ernstige anafylactische reacties optreden die niet gebaseerd zijn op een IgA-deficiëntie dient overwogen te worden gewassen erythrocytenconcentraten toe te dienen.
- Anafylactische transfusiereacties dienen zo spoedig mogelijk te worden gemeld aan de Sanquinbloedbank en TRIP.

## Literatuur

1. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. in: Transfusion reactions. Popovsky MA (Ed), AABB press 1996, ISBN 1-56395-055-3: 357-383: 81-114.
2. Stack G, Pomper GJ. Febrile, allergic and nonimmune transfusion reactions. in: Rossi's principles of transfusion medicine. Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG (Eds), Lippincot Williams & Wilkins 2002; ISBN 0-7817-3024-4: 838-51.
3. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995; 9: 1-8. Review.
4. Westhoff CM, Sipherd BD, Wylie DE, Toalson LD. Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelets to a patient with anti-Ch. *Transfusion*. 1992; 32: 576-9.
5. Bergamaschini L, Manucci PM, Frederici AB, et al. Post-transfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 348-55.
6. Morishita K, Shimada E, Watanabe Y, Kimura H. Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-haptoglobin in a patient with ahaptoglobinemia. *Transfusion* 2000; 40: 120-1.
7. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 8th Ed, 2002; ISBN 92-871-4769-2.

## 2.9 Milde allergische reactie

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Binnen enkele minuten tot uren na transfusie kunnen milde allergische verschijnselen optreden zoals jeuk, roodheid en urticaria, waarbij zonder dat er sprake is van ernstige allergische verschijnselen zoals luchtwegobstructie (glottisoedeem, asthma, cyanose), circulatoire collaps (bloeddrukval, tachycardie, arytmie, shock en bewustzijnsverlies), of gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid, braken, diarree) (1). De benaming *allergische* transfusiereacties vooronderstelt een interactie tussen een allergeen en reeds gevormd IgE. Het allergeen is doorgaans een eiwit in het bloedproduct waartegen de ontvanger in het verleden reeds is gesensibiliseerd. Milde urticariële reacties kunnen bij ongeveer 1-3% van transfusies met plasmahoudende bloedproducten optreden (1). Oorzaken kunnen zijn: pre-existente antistoffen tegen polymorfismen van andere serumeiwitten zoals IgG, albumine, haptoglobuline, alfa-1-antitrypsine, transferrine, C3, C4; allergenen in het donorbloed waartegen de ontvanger in het verleden is gesensibiliseerd zoals: medicijnen (penicilline, aspirine), voedingsbestanddelen, middelen die gebruikt worden bij de productie en sterilisatie van bloedafname- en bloedtoedieningssystemen (formaldehyde, ethyleenoxide). Ook kunnen cytokines afkomstig van trombocyten van de donor aanleiding zijn tot dergelijke reacties (2). In zeldzame gevallen kan passieve overdracht van IgE-antistoffen van donor op de ontvanger optreden. Of de frequentie van milde allergische reacties wordt beïnvloed door leukocytenverwijdering staat ter discussie (3-5). De bewaarduur van trombocyten lijkt niet van invloed op de kans op allergische transfusiereacties (5).

## *Conclusie*

- Milde allergische reacties zijn doorgaans geen reden om de transfusie te staken. Zij kunnen op geleide van het klinische beeld bestreden worden met antihistaminica en eventueel corticosteroiden. Dit geldt ook voor eventuele transfusies in de toekomst. In beginsel hoeven geen bloedproducten te worden gebruikt die extra bewerkingsstappen, zoals wassen, hebben ondergaan (niveau 4; D: mening van de auteurs).

## *Overige overwegingen*

Er zijn zeldzame gevallen van clusters van allergische reacties waargenomen, geassocieerd met bepaalde materialen voor het bewerken van donorbloed. Het zogenoemde 'red eye syndrome' ging gepaard met allergische verschijnselen en conjunctivitis bij ontvangers van rode bloedcellen die waren behandeld met een bepaald filter ter verwijdering van leukocyten (6). Het is van belang dat tijdig een relevant patroon herkenbaar wordt bij de signalering van dit soort transfusiereacties.

## *Aanbevelingen*

1. Voor patiënten met milde allergische reacties hoeven de bloedproducten geen extra bewerkingsstappen, zoals wassen, te ondergaan.
2. Het verdient aanbeveling om ook milde (allergische) reacties aan TRIP te melden.

## Literatuur

1. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. in: Transfusion reactions. Popovsky MA (Ed), AABB press 1996, ISBN 1-56395-055-3: 357-383: 81-114.
2. Kluter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D. Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion* 1999; 39: 1179-84.
3. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfecht M. Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion* 2001; 41:997-1000.
4. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. *Transfus Med* 2000; 10:199-206.
5. Sarkodee-Adoo CB, Kendall JM, Sridhara R, Lee EJ, Schiffer CA. The relationship between the duration of platelet storage and the development of transfusion reactions. *Transfusion* 1998;38:229-35.
6. Transfusion-associated red eye syndrome. *Haematologica* 1998;83:288 (ed)

## 2.10 Transfusiegeassocieerde cytomegalovirus-(CMV)-infectie

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Een CMV-infectie kan mild (koorts, malaise, mononucleosis) verlopen of ernstige complicaties veroorzaken zoals aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel bij primo-infectie tijdens de zwangerschap (1). Bij immuuncompromitteerden of dysmature pasgeborenen kan een ernstige pneumonitis optreden. Niet alle CMV-complicaties bij deze patiëntengroepen worden door bloedtransfusie veroor-

zaakt. Vaak is sprake van re-activatie van bestaande infecties bij de patiënt, of transmissie van moeder naar kind (2), transmissie door het transplantaat of horizontale transmissie. De hoogste incidentie in de bevolking wordt gevonden tijdens de perinatale periode en de geslachtsrijpe periode. CMV-dragerschap komt voor bij 40 tot 70% van de volwassenen. CMV is vooral lymfocytgebonden, en leukocytengedepteerd bloed wordt als CMV-veilig beschouwd (3-7). Een andere benadering is het gebruik van anti-CMV-negatief-gescreend bloed (8, 9). In gecontroleerde studies worden primo-CMV-infecties bij 1-2% van de ontvangers van anti-CMV-negatief-gescreend bloed gerapporteerd en bij 0% van de ontvangers van leukocytengedepteerd bloed (10). Sinds januari 2002 zijn in Nederland alle trombocyten- en erythrocytenconcentraten leukocytengedepteerd. Er is internationaal geen consensus om bij invoering van leukodepletie het eerdere beleid om CMV-getest bloed te gebruiken, te verlaten. Er zijn echter geen redenen om bij toepassing van leukocytengedepteerd bloed alsnog een anti-CMV-test toe te passen (9-11).

#### Conclusies

- Primo-CMV-infectie kan bij bepaalde patiëntengroepen tot ernstige complicaties leiden, maar CMV-infecties zijn lang niet altijd een gevolg van transfusie (niveau 2; B) (1-3).
- In gecontroleerde studies werden primo-CMV-infecties bij 1-2% van de ontvangers van anti-CMV-negatief-gescreend bloed gerapporteerd en bij 0% van de ontvangers van leukocytengedepteerd bloed (niveau 2; B) (10, 11).
- Er is internationaal geen consensus om bij invoering van leukodepletie het eerdere beleid om CMV-getest bloed te gebruiken te verlaten. Er is echter geen reden om, na invoering van leukocytendepletie, alsnog een anti-CMV-test op donorbloed in te voeren (niveau 4; D) (11).

#### Overige overwegingen

Tot heden wordt ofwel leukocytendepletie ofwel CMV-getest bloed als voorkeursinterventie voor CMV-veilige cellulaire bloedproducten gehanteerd. Bij intra-uteriene transfusies bestaat de wens van behandelende deskundigen om leukocytengedepteerd, anti-CMV-serologisch-negatief bloed toe te dienen.

#### Aanbevelingen

1. Leukocytengedepteerd bloed hoeft niet getest te worden op CMV.
2. Indien een primo-CMV-infectie bij een ontvanger van een bloedproduct aannemelijk is, dient dit te worden gemeld aan de Sanquin-bloedbank en TRIP.

#### Literatuur

1. Ho M. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. Livingstone, New York 1995.
2. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001;357:513-8.

3. Kühn JE. Transfusion-associated infections with cytomegalovirus and other human herpesviruses. Infus Ther Transfus Med 2000; 27: 138-43.
4. James DJ, Sikotra S, Sivakumaran M, Wood JK, Revill JA, Bullen V, et al. The presence of free infectious cytomegalovirus (CMV) in the plasma of donated CMV-seropositive blood and platelets. Transfus Med 1997; 7: 123-6.
5. Adler SP. Data that suggest that FFP does not transmit CMV. Transfusion 1988; 28: 604.
6. Smith KL, Cobain T, Dunstan RA. Removal of cytomegalovirus DNA from donor blood by filtration. Br J Haematol 1993; 83: 640-2.
7. Roback JD, Bray RA, Hilyer CD. Longitudinal monitoring of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. Transfusion 2000; 40: 500-6.
8. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schnoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995; 86: 3598-603.
9. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-"safe" blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? Transfus Med Rev 2000; 14: 112-36.
10. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, et al. Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. Transfusion 2001; 41: 560-9. review.
11. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. Transfus Med Rev. 2001; 15: 1-20.

## 2.11 Posttransfusie-malaria

### Wetenschappelijke onderbouwing

Malaria kan door bloedtransfusie worden overgedragen, zij het zelden. In de VS wordt het risico geschat op 1 op 4 miljoen transfusies (1) en werd één van de 1227 gerapporteerde malariagevallen veroorzaakt door transfusie (2). Ook in Nederland komt incidenteel transfusiegerelateerde malaria voor (3). De huidige preventie is het uitsluiten van donors die in de anamnese (4) een doorgemaakte malaria-infectie danwel een recent bezoek aan malaria-risicogebieden vermelden. Dit beleid komt overeen met de vigerende Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, van de Raad van Europa (5). In een aanbeveling van de EU van 1998 wordt het gebruik van een niet nader gespecificeerde malariatest voorgesteld (6). Indien een goede screeningtest beschikbaar zou zijn, zouden mogelijk minder donors worden afgekeurd (1). In Frankrijk is de beschikbare ELISA-test door de autoriteiten afgekeurd voor bloed-donorscreening (7). Nieuwe malariatests zijn in ontwikkeling (8, 9).

### Conclusie

- In geval van malaria bij een ontvanger van erythrocytentransfusies moet de mogelijkheid van post-transfusie-malaria worden overwogen (niveau 4; D: mening van de auteurs).

### Overige overwegingen

Ter preventie van transmissie van malaria via bloed-



transfusie wordt bij de donor een gerichte anamnese afgenomen. Bij beschikbaar komen van een goede screeningstest zouden minder donors nodeloos hoeven te worden afgekeurd. Vooral nog is de IFA-test het gevoeligst, maar deze is moeilijk te standaardiseren en leent zich niet voor screening.

#### Aanbevelingen

1. In geval van malaria bij een ontvanger van erythrocytentransfusies moet de mogelijkheid van posttransfusie-malaria worden overwogen.
2. Elk geval van posttransfusie-malaria dient te worden gemeld aan de Sanquin-bloedbank en aan TRIP.

#### Literatuur

1. Nahlen BL, Lobel HO, Cannon SE, Campbell CC. Reassessment of blood donor selection criteria for United States travellers to malarious areas. *Transfusion*. 1991; 31: 798-804.
2. Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC Surveill Summ 2001; 50: 1-20.
3. Hemovigilantie gegevens. Sanquin 2001.
4. Mungai M, Tegmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 2001; 344: 1973-8.
5. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 8th Ed. Council of Europe 2002
6. Aanbeveling van de Raad van Ministers van Volksgezondheid van 29 juni 1998 inzake de geschiktheid van bloed- en plasmadonors en de screening van donorbloed in de Europese Gemeenschap. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 98/463/EC.
7. Assal A, Kauffmann-Lacroix C, Rodier MH, Darde ML, Houssay D, Jacquemin JL. Comparison of two techniques for detection of anti-Plasmodium falciparum antibodies: Falciparum-spot IF (Biomerieux) and Malaria IgG Celisa (BMD). Preliminary results. *Transfus Clin Biol*. 1999; 6: 119-23.
8. Srinivasan S, Moody AH, Chiodini PL. Comparison of blood-film microscopy, the OptiMAL dipstick, Rhodamine-123 fluorescence staining and PCR, for monitoring anti-malarial treatment. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000; 94: 227-32.
9. Singh N, Shukla M. An assessment of the usefulness of a rapid immuno-chromatographic test, "Determine trade mark malaria pf" in evaluation of intervention measures in forest villages of central India. *BMC Infect Dis*. 2001; 1:10.

## 2.12 Posttransfusie-hepatitis

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Posttransfusie-hepatitis (PTH) werd gedefinieerd als een significante transaminasestijging tussen 14 en 180 dagen na bloedtransfusie. Omdat het merendeel van de hepatitisvirusbesmettingen na transfusie subklinisch verloopt, vaak ook zonder opvallende transaminasestijging, kan een serologisch vastgestelde denovo infectie met hepatitis-B-virus (HBV) of hepatitis-C-virus (HCV) bij een transfusieontvanger onder de definitie van PTH worden gerekend (1). De incidentie van PTH is de laatste decennia aanzienlijk gereduceerd door intensieve donorselectie, in het buitenland met name door het uitbannen van betaalde donaties, en de invoering van gevoelige testen voor HBsAg en anti-HCV-antistoffen (2, 3). Daarnaast

worden in Nederland sinds juli 1999 alle donaties getest met behulp van een nucleïnezuuramplificatietest (NAT) voor HCV. De kans op overdracht door bloedtransfusie van HBV of HCV wordt vooral bepaald door de 'window'-fase, de fout-seronegatieve periode tijdens de vroege infectie bij de donor, en is tevens een afgeleide van de incidentie van (de novo) HBV- of -HCV-infecties bij reguliere donors (4). Voor Nederland kan de resterende kans op een besmetting met HBV door transfusie van kort houdbare bloedproducten worden berekend op 1 per 800.000 donoreenheden en voor HCV (na de invoering van NAT) op 1 per 3 miljoen donoreenheden (4). Vóór de invoering van anti-HCV-screening in 1991, lag die kans hoger en de Gezondheidsraad schat dat toendertijd tussen de 0,02 en 0,2% van de ontvangers van incidentele transfusie met HCV besmet is geraakt. De kans op HCV-besmetting bij polytransfusés vóór 1991 wordt op 5-10% geschat (5).

De definitie 'posttransfusie' wijst op chronologie en includeert andere oorzaken dan bloedtransfusie. Derhalve moeten ook ziekenhuisinfecties in overweging worden genomen. Bij het merendeel van de meldingen van posttransfusie-HBV blijkt bij nader onderzoek de bloedtransfusie niet als oorzaak te kunnen worden aangemerkt (6). Sinds het begin van de negentiger jaren wordt in de bloedbanken van elke donatie een spijtmonster gedurende 2 jaar bewaard, om onder andere meldingen van PTH nader te kunnen onderzoeken (7).

#### Conclusies

- Virale hepatitis als gevolg van bloedtransfusie is tegenwoordig zeldzaam (niveau 3; C) (1, 2, 6).
- Virale hepatitis na een bloedtransfusie kan door de transfusie zijn veroorzaakt, maar ook door verspreiding in het ziekenhuis (niveau 4; D: mening van de auteurs).

#### Aanbevelingen

1. Bij virale hepatitis dient de transfusiehistorie van de afgelopen 10 jaar te worden nagegaan.
2. Elk geval van virale hepatitis met een positieve bloedtransfusiehistorie dient te worden gemeld aan de Sanquin-bloedbank en aan TRIP.

#### Literatuur

1. Van der Poel CL, Ebeling F. Hepatitis C virus: epidemiology, transmission and prevention. In: Reesink HW (ed): *Hepatitis C virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion*. Basel, Karger 1998, no 62, pp 208-36.
2. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. *Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion*. *N Engl J Med* 1999;340:438-47.
3. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000; 284: 229-35.
4. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
5. Gezondheidsraad: Commissie hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C. Rijswijk: Gezondheidsraad 1997; publicatie nummer 1997/19

6. Love EM, Soldan K, Jones H, et al. Serious Hazards of Transfusion (SHOT), Annual Report 1999-2000.
7. Richtlijn Laboratorium Onderzoek op Infecties, v/h College voor de Bloedtransfusie / Sanquin.

### 3 Late en subklinische complicaties van transfusies

#### 3.1 (Subklinische) ontwikkeling HLA/ HPA-antistoffen

##### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Door bloedtransfusie kunnen antistoffen tegen ge-transfundeerde bloedcellen worden gevormd die nadelige effecten hebben voor de patiënt.

Antistoffen tegen HLA-antigenen kunnen worden gevormd na transfusie van leukocyten- en/of trombocytenbevattende bloedproducten. Nu het aantal leukocyten in bloedproducten door de routinematige toepassing van leukocytendepletie zeer laag is, betreft dit voornamelijk nog de secundaire immuunrespons bij vrouwelijke ontvangers die eerder door zwangerschap(en) geïmmuniseerd zijn. Bij patiënten met acute leukemie bleek de frequentie van deze secundaire immunisatie ca. 40% (1). De frequentie van primaire immunisatie bij deze patiënten bedraagt ca. 7% (2). HLA-antistoffen kunnen leiden tot niet-hemolytische koortsreacties en refractairiteit voor random-donor-trombocytentransfusies. In dit laatste geval dienen HLA-compatibele trombocytentransfusies te worden gegeven.

HPA-antistoffen kunnen worden gevormd na transfusie van trombocytenbevattende bloedproducten of door zwangerschap.

HPA-1a-antistoffen kunnen leiden tot posttransfusiepurpura (zie verder 5.2.2) en zijn ook betrokken bij neonatale trombocytopenische purpura. HPA-antistoffen kunnen resulteren in refractairiteit voor random-donor-trombocytentransfusies. Meestal is er dan sprake van een combinatie van HLA- en HPA-antistoffen (3) en zijn HLA- en HPA-compatibele trombocytenconcentraten vereist.

##### *Conclusie*

- De vorming van HLA- en HPA-antistoffen tegen bloedcellen is een complicatie van bloedtransfusie of een gevolg van zwangerschap (niveau 2; B) (1, 2) (niveau 2; C) (3).

##### *Overige overwegingen*

Zowel bij het aanvragen van een bloedtransfusie als bij de diagnostiek van onbegrepen trombocytopenie na transfusie, is kennis over de HLA- en HPA-antistofvoorgeschiedenis van de patiënt van groot belang. Deze informatie dient gedurende het gehele leven van patiënt direct toegankelijk te zijn. Dit vereist een sluitend -landelijk- registratiesysteem. Een dergelijk systeem is nog niet voorhanden.

##### *Aanbevelingen*

1. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt

ook met betrekking tot HLA- en HPA-antistoffen geraadpleegd te worden.

2. Gegevens met betrekking tot de aanwezigheid van HLA- en/of HPA-antistoffen dienen in de transfusiehistorie van de patiënt te worden opgenomen.
3. Wanneer een landelijk registratiesysteem wordt ontwikkeld voor documentatie van antistoffen tegen bloedcellen dienen ook HLA- en HPA-antistoffen in dit systeem geregistreerd te worden.

##### **Literatuur**

1. Sintnicolaas K, Van Marwijk Kooij M, Van Prooijen HC, Van Dijk BA, Van Putten WLJ, Claas FHJ, et al. Leukocyte depletion of random single donor platelet transfusions does not prevent secondary HLA-alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. *Blood* 1995; 85: 824-8.
2. Marwijk Kooij M van, Prooijen HC van, Moes M, Bosma-Stants I, Akkerman JW. Use of leukocyte-depleted platelet concentrates for the prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization: a prospective, randomized trial. *Blood* 1991; 77: 201-5.
3. Schnaidt M, Northoff H, Wernet D. Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematology-oncologic patients. *Transfus Med* 1996; 2: 111-4.

#### 3.2 Posttransfusiepurpura

##### *Wetenschappelijke onderbouwing*

Posttransfusiepurpura (PTP) wordt gekarakteriseerd door het optreden van een ernstige, passagère trombocytopenie die gemiddeld 9 (spreiding 1-24) dagen na een transfusie van erythrocyten en/of trombocyten bij een patiënt met zwangerschap of transfusie in de voorgeschiedenis ontstaat. De trombocytopenie is vaak zeer ernstig, bij 80% van de patiënten dalen de trombocyten tot beneden  $10 \times 10^9/l$ . Het betreft patiënten ouder dan 15 jaar, meestal (> 85%) vrouwen. In veel gevallen zijn de patiënten negatief voor het trombocyt-specifieke antigeen HPA-1a en zijn antistoffen tegen HPA-1a aantoonbaar, hoewel incidenteel ook HPA-antistoffen met een andere specificiteit worden aangetoond (1).

Het paradoxale bij PTP is dat de patiënt negatief is voor het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht en dat er desalniettemin een zeer ernstige trombocytopenie ontstaat. Het mechanisme hierachter is nog onduidelijk.

De incidentie van PTP is door het ontbreken van sluitende registratiesystemen niet bekend. In het Engelse SHOT-hemovigilantiesysteem werden in 3 jaar 33 gevallen van PTP geregistreerd (ca. 1 per 300.000 transfusies) (2). Dit is waarschijnlijk een onderrapportage.

De differentiële diagnose bij verdenking op PTP omvat auto-immuuntrombocytopenie, sepsis, diffuse intravasale stolling, beenmergdepressie, geneesmiddelgeïnduceerde trombocytopenie en trombotische trombocytopenische purpura.

De laboratoriumdiagnostiek is belangrijk voor de diagnose PTP en bestaat onder andere uit het onderzoek naar HPA-antistoffen en het verrichten van HPA-typering. Dit laatste is nu ook mogelijk tijdens de fase van ernstige trombocytopenie door toepassing van moleculair-biologische technieken.

Voor de behandeling van PTP is hoge dosis intraveneuze immunoglobuline (HD-IVIG) de eerste keus (3). Plasmawisseltransfusie met 'fresh frozen plasma' is vroeger veel toegepast maar is nu alleen nog te overwegen bij die patiënten die refractair blijken voor behandeling met HD-IVIG. Er is geen bewijs dat aanvullende behandeling met corticosteroiden effectief is. Het is in het algemeen niet zinvol om deze patiënten met trombocytentransfusie te ondersteunen omdat de getransfundeerde trombocyten (HPA-1a-positief dan wel HPA-1a-negatief) direct worden afgebroken. Slechts incidenteel is een gunstig resultaat van transfusie met HPA-1a-negatieve trombocyten gerapporteerd (4).

De mortaliteit in de acute fase (5, 6) is in de orde van grootte van 5-8 % en wordt voornamelijk veroorzaakt door het optreden van hersenbloedingen. Voor het overige treedt meestal volledig herstel op. Wanneer een patiënt een periode van PTP heeft doorgeemaakt is er een beperkte kans op een recidief bij herhaalde bloedtransfusies. Om deze reden wordt geadviseerd om na een periode van PTP trombocyten afkomstig van HPA-1a-negatieve donoren te gebruiken.

#### Conclusies

- Posttransfusie-purpura is een ernstige, potentieel letale bijwerking van transfusie van cellulaire bloedproducten (niveau 3; C) (1).
- De diagnose posttransfusie-purpura dient deel uit te maken van de differentiaaldiagnose bij patiënten met een trombocytopenie binnen 3 weken na bloedtransfusie (niveau 3; C) (1).
- Trombocytentransfusie is bij PTP niet geïndiceerd. Alleen bij ernstige bloedingen kan transfusie met HPA-1a-negatieve trombocytenconcentraten overwogen worden (niveau 3; C) (5).

#### Overige overwegingen

Bij verdenking op heparinegeïnduceerde trombocytopenie, dient ook posttransfusie-purpura in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen, met name wanneer het operatiepatiënten betreft.

#### Aanbevelingen

1. De diagnose posttransfusie-purpura moet worden overwogen bij iedere patiënt met ernstige trombocytopenie binnen 3 weken na een bloedtransfusie.
2. Bij verdenking op PTP dient bij patiënt HPA-typering te worden verricht en HPA-antistoffen te worden bepaald.
3. Bij de behandeling van patiënten met PTP is HD-IVIG de eerste keus.
4. Profylactische behandeling met trombocytentransfusie bij PTP is niet geïndiceerd. Alleen bij ernstige

bloeding kan transfusie met HPA-1a-negatieve trombocytenconcentraten overwogen worden.

5. Na doorgemaakte PTP verdient het aanbeveling om trombocytentransfusies afkomstig van HPA-1a-negatieve donoren te geven.
6. PTP dient aan de Sanquin-bloedbank en aan TRIP te worden gemeld.

#### Literatuur

1. McFarland JG. Posttransfusie purpura. In: Popovsky MA, ed. Transfusion reactions, 2nd edition, Bethesda, MD: AABB Press 2001: 187-212.
2. Williamson L, Cohen H, Love E, Jones H, Todd A, Soldan K. The serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: The UK approach to haemovigilance. Vox Sang. 2000; 78: 291-5.
3. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for posttransfusie purpura-revisited. Blut 1988; 57: 163-7.
4. Lippman SM, Lizak GE, Fong SKH, Grumet FC. The efficacy of P1A1-negative platelet transfusion therapy in posttransfusie purpura. West J Med 1988; 148: 86-8.
5. Kroll H, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Posttransfusie purpura: klinische und immunologische Untersuchungen bei 38 patientinnen. Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20: 198-204.
6. Taaning E, Svejgaard A. Post-transfusie purpura: a survey of 12 Danish cases with special reference to immunoglobulin G subclasses of the platelet antibodies. Transf Med 1994; 4: 1-8.

### 3.3 Uitgestelde hemolytische transfusiereacties

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Door transfusie van bloedproducten kunnen antistoffen tegen getransfundeerde cellen worden gevormd. Dit is een frequente complicatie van bloedtransfusies. Na transfusie van erythrocyten ontwikkelt 8,4% van de ontvangers klinisch relevante antistoffen gericht tegen erythrocytenantigenen (1). IgG-erythrocytenalloantistoffen kunnen in de loop van de tijd zodanig zwakker worden dat ze niet meer aantoonbaar zijn. Wanneer er dan erythrocyten worden toegediend die het betreffende antigeen bezitten zullen de antistoffen door een zogenaamde secundaire immuunrespons binnen korte tijd in grote hoeveelheden worden gevormd (geboosterd), waardoor de getransfundeerde erythrocyten alsnog worden afgebroken. Daarom dient er met alloantistoffen tegen erythrocyten, die zijn vastgesteld, rekening te worden gehouden bij alle verdere transfusies gedurende het gehele leven van de ontvanger. Dit geldt ook als de antistoffen niet meer aantoonbaar zijn vanwege het risico van een uitgestelde hemolytische transfusiereactie door boosting van de antistoffen.

#### Conclusies

- De vorming van antistoffen tegen erythrocyten is een frequente complicatie van bloedtransfusies (niveau 3; C) (1).
- Patiënten die IgG-erythrocytenalloantistoffen hebben die niet meer aantoonbaar zijn, kunnen na transfusie met erythrocyten met het betreffende antigeen een uitgestelde hemolytische transfusiereactie krijgen (niveau 3; C) (2).

**Tabel 1.** Gerandomiseerde gecontroleerde trials naar het effect van filtratie van erythrocytenproducten op postoperatieve infecties bij abdominale chirurgie

Eerste auteur	Studieontwerp	Aantal patiënten	Studiearm	Controlearm	Percentage postoperatieve infecties: studiearm vs controlearm	
Jensen (4)	Single center	197	LD	volbloed	14 vs 63%	□ p<0.05
Houbiers (7)	Multicenter	697	LD	RBC-zbc	36 vs 32%	‡ n.s.
Jensen (8)	Single center	586	LD	RBC-zbc	11 vs 30%	□ p<0.05
Tartter (9)	Single center	221	LD	RBC+bc	16 vs 44%	□ p<0.05
Tittlestadt (10)	Single center	279	LD	RBC-zbc	45 vs 37%	‡ n.s.

LD= Leucocytengedepleteerd d.m.v. filtratie; RBC = red blood cells; zbc = zonder buffycoat; bc= buffycoat; □ analyse beperkt tot getransfundeerde patiënten; ‡ analyse in randomisatiegroepen

### Overige overwegingen

Zowel bij het aanvragen van een bloedtransfusie als bij de diagnostiek van onbegrepen transfusiële reacties en/of onverklaarbare bloedaafbraak is kennis over de erythrocyt-antistofvoorgeschiedenis van patiënt van groot belang. Deze informatie dient gedurende het gehele leven van patiënt direct toegankelijk te zijn. Dit vereist een sluitend -landelijk- registratiesysteem. Een dergelijk systeem is nog niet voorhanden. Een transfusiekaart die alleen aan de patiënt wordt uitgereikt indien er sprake is van irregulaire antistoffen is hierbij een belangrijk hulpmiddel.

### Aanbevelingen

1. Gegevens met betrekking tot de aanwezigheid van erythrocyt-antistoffen dienen in de transfusiehistorie van patiënt te worden opgenomen.
2. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt geraadpleegd te worden.
3. Wanneer een landelijk registratiesysteem wordt ontwikkeld voor documentatie van antistoffen tegen bloedcellen dienen erythrocyt-antistoffen in dit systeem geregistreerd te worden.
4. Een uitgestelde hemolytische transfusiële reactie dient te worden gemeld aan TRIP en aan de Sanquin-bloedbank.

### Literatuur

1. Redman M; Regan F; Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion.; *Vox Sang.* 1996; 71: 216-20.
2. Issitt PD. *Applied Blood Group Serology*, 5th edition, 2000.

### 3.4 Immunologische effecten van bloedtransfusie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn tientallen studies verricht naar de immunologische effecten van bloedtransfusies. Ofschoon hieruit blijkt dat bloedtransfusies het immuunsysteem van de ontvanger (blijvend) kunnen beïnvloeden, is nog veel onderzoek nodig om klinische betekenis van veel van deze bevindingen vast te stellen. Hieronder volgt een kort overzicht.

#### Bloedtransfusie en immuunsuppressie

Uit studies bij patiënten die langdurig bloedproducten gebruiken (hemofiliepatiënten, polytransfusés en patiënten met nierinsufficiëntie) blijkt dat de mononucleaire cellen in het perifere bloed van deze patiënten met een lagere antigeenspecifieke en aspecifieke lectinerespons reageren. Dit gaat gepaard met een verminderd vermogen (1, 2) tot IL-2 secretie.

Eenmalige toediening van transfusies tijdens operatie geeft een tijdelijke reductie van NK-cellen en een toename van de operatie-geassocieerde verschuiving naar een Th2-type immuunrespons (3-6).

#### Bloedtransfusies en postoperatieve infecties

In meta-analyses van observationeel onderzoek zijn peri-operatieve transfusies geassocieerd met een hogere incidentie van postoperatieve infecties, ook na correctie voor andere risicofactoren. In gerandomiseerd onderzoek werden alleen verschillende bloedproducten vergeleken (4, 7-10) en hier bleek een grote variatie in het aantal infecties (zie tabel 1). Gezien de heterogeniteit van de studies is een meta-analyse niet mogelijk (12,13).

Patiënten die open hartchirurgie ondergaan ontvangen gemiddeld een groter aantal transfusies in vergelijking met andere operatieve ingrepen. Uit twee gerandomiseerde studies (11) blijkt dat er bij deze patiënten significant minder postoperatieve infecties zijn bij gebruik van gefiltreerde producten.

#### Bloedtransfusies en nadelig invloed op kanker

Het veronderstelde nadelig effect van bloedtransfusies op recidief van een in principe curatief verwijderd carcinoom is gebaseerd op de hypothese (14) dat de groei van metastasen of lokaal recidief onder immunologische controle staat. Indien alleen die studies worden beoordeeld waarin een multivariate analyse voor bekende risicoverschillen is toegepast, dan blijkt in de meeste studies geen nadelig effect (meer) van perioperatieve transfusies. In drie prospectief gerandomiseerde studies (7, 15-16) is alleen de rol van verschillende bloedproducten nagaan. Uit geen van deze studies bleek een nadelige rol van standaarderythrocytenconcentraat vergeleken met respectievelijk transfusies van autologe of leukocytengedepleteerde erythrocytenconcentraten.

Een retrospectieve studie (17) toonde een gunstig effect aan van bloedtransfusies op het voorkomen van relaps van leukemie na chemotherapie bij patiënten met acute myeloïde leukemie (graft-versus-leukemie-effect). Verscheidene grote case-controlestudies (18, 19) hebben aannemelijk gemaakt dat met name laag-gradige en intermediaire non-Hodgkin-lymfomen in een maximaal twee maal hogere frequentie voorkomen na een interval van circa 10 jaar na transfusie van volbloed of erythrocyten met leukocyten, maar niet na transfusie van buffycoatgedepleteerde producten (20).

#### Bloedtransfusies en transplantatietolerantie

Er zijn zeer veel factoren die een rol spelen in transplantaatoverleving. In een aantal studies (21, 22) is aangetoond dat pre-transplantatiebloedtransfusies een belangrijke gunstige factor is voor transplantaatoverleving. Met de komst van ciclosporine kon de transplantataafstoting zodanig worden beïnvloed dat -mede door de ontdekking van AIDS- de immunomodulerende transfusie sindsdien als obsoleet werd beschouwd.

In de grotere studies (23) blijkt nog steeds een gunstig effect van transfusies aanwezig te zijn, maar aangezien de transplantaatoverleving ook zonder transfusies reeds zeer goed is, is het de vraag of het risico van antistofvorming hiertegen opweegt. Bij gebruik van levende nierdonoren wordt de pretransplantatie transfusie nog wel toegepast, juist vanwege het argument dat indien antistoffen ontstaan van donatie kan worden afgezien.

#### Conclusies

- Chronische toediening van transfusies van cellulaire en (onzuivere) plasmaproducten reduceert zowel de proliferatieve lymfocytenrespons als het aantal B-cellen en veroorzaakt een minimale reductie van NK-functie (niveau 3; B) (1, 2).
- Eenmalige toediening van transfusies tijdens operatie geeft een tijdelijke reductie van natural-killer-cellen en een toename van Th2-type-immunrespons. De factor(en) in bloedtransfusies verantwoordelijk voor deze effecten zijn onbekend (niveau 2; A2) (4) (niveau 2; C) (3, 5, 6).
- Na analyse van zowel observationele als gerandomiseerde studies blijkt dat het nog onduidelijk is of filtratie van erythrocytenconcentraten een significant gunstig effect heeft op het voorkomen van postoperatieve infecties in het algemeen. Leukocytendepletie bij meer gecompliceerde hartchirurgie waarbij grotere hoeveelheden transfusies gegeven worden is mogelijk wel effectief (niveau 1; A2) (4, 7-11).
- Er zijn geen aanwijzingen dat het immunosuppressieve effect van bloedtransfusies een risico vormt voor recidief van kanker na curatieve chirurgie voor coloncarcinoom. Bij hoofd-halstumoren en longkanker is een nadelig transfusie-effect niet uitgesloten (niveau 2; A2) (7) (niveau 2; B) (15, 16).
- Bloedtransfusies met volbloed en buffycoathoudend bloed zijn geassocieerd met een maximaal 2 maal hoger voorkomen van non-Hodgkin-lymfoom (niveau 2; B) (17-20).

- Dankzij de huidige immunosuppressiva zijn de transplantatieresultaten zo goed dat immunomodulerende transfusies, met de bijbehorende nadelen (10-30% antistoffen), meestal niet opwegen tegen een geringe winst bij de transplantaatoverleving. Toepassing van pre-transplantatietransfusie in geval van nierdonatie van een levende donor is nog onderwerp van onderzoek (niveau 2; A2) (23) (niveau 2; B) (21, 22).

#### Overige overwegingen

De klinische betekenis van de eerder genoemde veranderingen in de cellulaire immuniteit is onbekend. Onder bepaalde klinische omstandigheden kunnen donorcellen jarenlang bij de ontvanger persisteren.

Er wordt wel genoemd dat de pre-transplantatiebloedtransfusie toch bestudeerd dient te worden. De late maligniteiten door immuunsuppressie bij orgaantransplantaties zijn zorgwekkend.

#### Aanbevelingen

1. Onderzoek naar mechanismen en causale factoren voor immuunsuppressie door bloedproducten is aanbevolen.
2. Immunomodulerende pre-transplantatiebloedtransfusies dienen uitsluiten in het kader van een klinisch protocol te geschieden. Dit onderzoek moet zo zijn opgezet dat informatieve eindpunten worden bereikt.

#### Literatuur

1. Hay CRM, McEvoy P, Duggan-Keen M. Inhibition of lymphocyte IL-2 receptor expression by factor VIII concentrate. *Br J Haematol.* 1990; 75: 278-81.
2. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and recipient immune function. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 246-53. review.
3. Nielsen HJ, Hammer JH, Moesgaard F, Kehlet H. Comparison of the effects of SAG-M and whole-blood transfusions on postoperative suppression of delayed hypersensitivity. *Can J Surg* 1991; 34: 146-50.
4. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-6.
5. Kalechman Y, Gafter U, Sobelman D, Sredni B. The effect of a single whole-blood transfusion on cytokine secretion. *J Clin Immunol* 1990; 10: 99-105.
6. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohle MA, et al. Modulation of immune response by blood transfusion-evidence for a differential effect of allogenic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 1997; 8: 402-8.
7. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 573-8.
8. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-depleted blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348: 841-5.
9. Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red blood cell transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1998; 176: 462-6.

10. Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 147-53.
11. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, et al. Beneficial effect of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97: 562-8.
12. Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994; 34: 714-27.
13. Blachjman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative infection: Do we have the answers yet? *Transfusion* 1997; 37: 121-5.
14. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and host defences against cancer recurrence and infection. *Transfusion* 1989; 29: 236-45.
15. Busch ORC, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372-6.
16. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1859-67.
17. Tucker J, Murphy MF, Gregory WM, Lim J, Rohatiner AZ, Waters AH, et al. Apparent removal of graft-versus-leukaemia effect by the use of leucocyte-poor blood components in patients with acute myeloblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 1989; 73: 572-4.
18. Cerhan JR. New epidemiologic leads in the etiology of Non-Hodgkin lymphoma in the elderly: the role of blood transfusion and diet. *Biomed Pharmacother*. 1997; 51: 200-7.
19. Brandt L, Brandt J, Olsson H, Anderson H, Moller T. Blood transfusion as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Cancer* 1996; 73: 1148-51.
20. Adami J, Nyren O, Bergstrom R, Ekblom A, McLaughlin JK, Hogman C, et al. Blood transfusion and non-Hodgkin lymphoma: lack of association. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 365-71.
21. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. Identification of unresponsive kidney-transplant recipients. *Lancet* 1972; 1: 868-71.
22. Vincenti F, Duca RM, Amend W, Perkins HA, Cochrum KC, Feduska NJ, et al. Immunologic factors determining survival of cadaver-kidney transplants. The effect of HLA serotyping, cytotoxic antibodies and blood transfusions on graft survival. *N Engl J Med* 1978; 299: 793-8.
23. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-6.