

# Medische aspecten van bloedtransfusie

*Dr. J.Th.M. de Wolf en dr. W.W.H. Roeloffzen*

- 4.1 De geschiedenis van de bloedtransfusie – 38**
- 4.2 Bloedgroepen – 39**
  - 4.2.1 Antigenen, alloantistoffen en autoantistoffen – 39
  - 4.2.2 ABO-bloedgroepensysteem – 39
- 4.3 Compatibiliteitsonderzoek – 41**
  - 4.3.1 Welk onderzoek is nodig voor een veilige transfusie? – 41
  - 4.3.2 Tweemaal bloed afnemen voor onderzoek op ABO-bloedgroep – 42
  - 4.3.3 Uitgifte van bloed – 42
  - 4.3.4 Het belang van alloantistoffen – 42
  - 4.3.5 Alloantistoffen: type en screen en selectie van bloed – 43
  - 4.3.6 Tijd tussen afname van 'kruisserum' en de bloedtransfusie – 43
- 4.4 Transfusiereacties – 43**
  - 4.4.1 Acute reacties – 44
  - 4.4.2 Late reacties – 48
  - 4.4.3 Massale transfusie – 53
  - 4.4.4 Stamceltransfusie – 54
  - 4.4.5 Aferese – 56
  - 4.4.6 Kinderen en transfusies – 58
- 4.5 Transfusiebeperkende technieken; erythropoëtine – 59**
- Literatuur – 60**

**Casus**

Een 24-jarige vrouw wordt op de afdeling hematologie opgenomen voor de behandeling van haar acute leukemie. Afgezien van een auto-ongeluk acht jaar geleden waarbij zij een bloedtransfusie kreeg, is ze altijd gezond geweest. Zij was in verband met al enige maanden bestaande, steeds erger wordende vermoeidheid naar de huisarts gegaan. Bij laboratoriumonderzoek bleek er een hemoglobinegehalte van 2,9 mmol/l te zijn, een trombocytenaantal van  $12 \times 10^9/l$  en een leukocytenaantal van  $20 \times 10^9/l$ , met in de verdeling van de witte cellen 40% blasten. Al vrij snel na opname krijgt zij erythrocytenconcentraat (EC) toegediend. 's Avonds, als het bezoek naar huis is, belt ze om de verpleegkundige; ze zit ergens mee. Tijdens het bezoek vertelde haar vader, nadat hij de bloedgroep had gezien op de bloedzak, dat hijzelf bloedgroep A had en haar moeder bloedgroep B. Patiënte vraagt nu aan de verpleegkundige hoe het kan dat zij bloedgroep O heeft. Kan dat wel, of is er een andere verklaring? Nadat de verpleegkundige haar alles heeft uitgelegd, probeert ze wat te slapen. Midden in de nacht wordt ze wakker, ze is rillerig en heeft het erg warm, de temperatuur blijkt nu 39,2 °C. Na uitgebreid onderzoek blijkt het allemaal erg mee te vallen, ze krijgt een tabletje en gaat weer verder slapen.

Ongeveer zes weken later heeft de vrouw opnieuw bloed nodig. Ze is inmiddels wat gewend geraakt aan haar nieuwe situatie en heeft ook wat meer mogelijkheden om over de dingen na te denken. Aan de verpleegkundige die het nieuwe bloedtoedieningssysteem komt aansluiten, vertelt ze dat ze gisteren een programma heeft gezien over een patiënt die een levertransplantatie onderging vanwege een ernstige leverziekte, die hij opgelopen bleek te hebben door een bloedtransfusie jaren eerder. Zij vraagt de verpleegkundige welk risico zij vandaag de dag eigenlijk loopt om infectieziekten te krijgen als gevolg van transfusies. De verpleegkundige realiseert zich dat er kennelijk met de voorlichting over bloedtransfusie en de verstrekking van de schriftelijke informatie hierover iets niet helemaal goed is gegaan, waarschijnlijk als gevolg van de hectiek rond het begin van de opname. Zij gaat er even rustig voor zitten en legt de patiënte de voor- en nadelen van transfusie uit.

## 4.1 De geschiedenis van de bloedtransfusie

» *Leviticus 17:11* 'Want de levenskracht van mens en dier zit in het bloed.' «

Lang werd gedacht dat bloed het wezen van het leven was, het middelpunt van de geest; men geloofde dat het mensen voorzag van fysieke kracht en geestelijke vermogens. Dit leidde tot de veronderstelling dat men door het drinken van bloed sterker en gezonder zou worden. Gladiatoren werden aangemoedigd om in de arena het bloed van de verslagenen te drinken om een deel van hun moed en kracht te verkrijgen. Anderzijds heerste in die tijd ook de gedachte dat een slechte gezondheid, geestelijke ziekten en depressies een gevolg waren van verdorven lichaamssappen of vergiftigd bloed en dat aderlaten om die reden een geneeskracht had voor vele kwalen. Ovidius vertelde in zijn *Metamorphosen* (43 v.Chr.) het verhaal van de tovenares Medea, die het verdriet van haar geliefde Jason over zijn steeds zwakker wordende oude vader nauwelijks kon verdragen. In een poging de vader weer kracht te geven en te verjongen, sneed ze de keel van de oude man door, liet al het bloed eruit lopen en verving het door een eigen toversap. En ziedaar, het wonder geschiedde: zijn witte haren en baard werden zwart, zijn rim-

pels verdwenen en hij verrees krachtig van lijf en leden. Ook toen bloedtransfusies tot de mogelijkheden gingen behoren, werden ze gek genoeg niet gebruikt om een voor de hand liggende reden als bloedverlies, maar voor de bestrijding van allerlei geestelijke of emotionele kwalen.

Bloedtransfusies zijn pas mogelijk geworden dankzij een aantal essentiële ontdekkingen. Allereerst ontdekte William Harvey in 1628 dat er in het lichaam een bloedcirculatie bestaat. Het duurde tot het einde van de negentiende eeuw voordat ontdekt werd hoe bloed onstolbaar kon worden gemaakt. In 1890 werd door twee Zwitserse fysiologen, Arthus en Pages, de relatie ontdekt tussen calcium en de stolling van bloed. In 1914 beschreef de Belg Hustin het gebruik van natriumcitraat om bloed onstolbaar te maken. Vanaf dat moment was het ook mogelijk om bloed buiten het lichaam te bewaren. In diezelfde tijd werd een andere belangrijke ontdekking gedaan die nodig was om veilig en effectief te kunnen transfunderen: Landsteiner ontdekte de bloedgroepen. Ten slotte is de ontwikkeling van de bloedbanken na de Tweede Wereldoorlog van groot belang geweest voor het ter beschikking komen van bloed. Daarmee zijn vele behandelingen mogelijk geworden. Zonder bloedtransfusies zijn bijvoorbeeld veel operaties niet mogelijk; transplantaties konden ontwikkeld worden dankzij de mogelijkheid van transfusies. Ook behandeling van oncologische patiënten en van patiënten met bloederziekten is alleen mogelijk door de beschikbaarheid van bloedtransfusies. Hoewel bloed tegenwoordig niet meer gezien wordt als de zetel van de geest, is het voor de behandeling van veel ziekten nog steeds onontbeerlijk.

## 4.2 Bloedgroepen

---

### 4.2.1 Antigenen, alloantistoffen en autoantistoffen

---

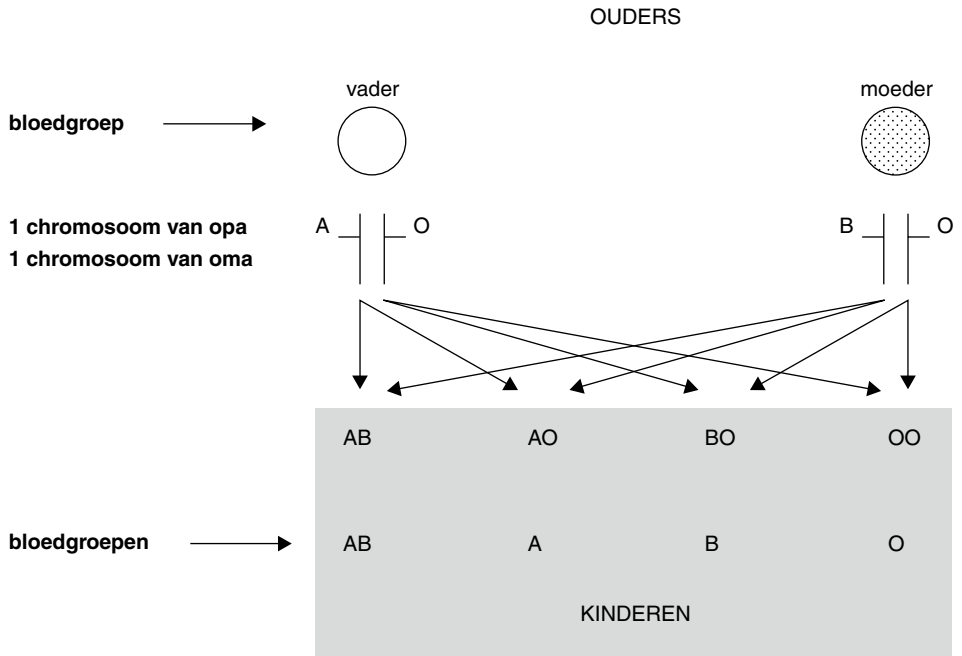
Bloedgroepen zijn structuren op de wand van de rode bloedcellen die bijvoorbeeld bepalen welke stoffen de cel in kunnen en welke niet. Deze structuren worden voor de bloedtransfusie van belang als ze leiden tot de vorming van antistoffen indien ze in het bloed van iemand anders terechtkomen. Het lichaam heeft een afweersysteem dat antistoffen maakt zodra er iets in het lichaam komt wat er niet thuishoort. Dit kunnen bacteriën zijn, maar ook rode bloedcellen met structuren op de wand die het lichaam zelf niet heeft. Deze structuren heten antigenen. Het lichaam maakt dus alleen antistoffen tegen structuren die vreemd zijn: alloantistoffen. Bij bepaalde ziekten kan het afweersysteem ook antistoffen maken tegen lichaamseigen delen: autoantistoffen.

### 4.2.2 ABO-bloedgroepensysteem

---

#### Antigenen – genen

Antigenen ontstaan onder invloed van erfelijke informatie die zich bevindt op de chromosomen in de celkern. Het stukje erfelijke informatie op het chromosoom dat verantwoordelijk is voor de vorming van het antigeen, noemt men een gen. Soms wordt door een kleine verandering in een gen, door bijvoorbeeld een kleine beschadiging (= mutatie), het product van een gen wat anders. Zo kan de kleur van de ogen, die ook door een gen wordt bepaald, blauw, bruin of groen zijn. Er bestaat een bloedgroepen H, dat in de loop van de tijd ook wat veranderingen heeft ondergaan. Hierdoor leidt bij sommigen het H-gen tot vorming van het bloedgroepen A en bij anderen leidt het iets veranderde H-gen tot bloedgroepen B. Nog weer



■ **Figuur 4.1** Bloedgroepverdeling in een gezin met vader, moeder en vier kinderen.

anderen hebben een dusdanig veranderd H-gen dat er geen antigeen gemaakt wordt, niet A en niet B. Dit noemen we dan bloedgroep O.

### Heterozygoot – homozygoot

Het erfelijke materiaal is voor de ene helft afkomstig van de moeder en voor de andere helft van de vader. Krijgt men van beiden hetzelfde type H-gen, dan is men homozygoot, bijvoorbeeld AA of BB of OO. Erft men van beide ouders een andere vorm van het H-gen, dan is men heterozygoot, bijvoorbeeld AB, AO of BO. We kunnen aantonen of iemand bloedgroep A heeft of bloedgroep B. Bloedgroep O is niet aantoonbaar; als iemand niet A heeft en ook niet B, dan spreken we van bloedgroep O. Iemand met bloedgroep A kan dus van zowel vader als moeder A gekregen hebben (AA), maar ook van een van de ouders A en van de ander O: AO.

In ■ **Figuur 4.1** is te zien hoe ouders met bloedgroep A en bloedgroep B toch kinderen kunnen hebben met bloedgroep O.

### Antistoffen: natuurlijk voorkomende antistoffen en alloantistoffen

A-antigenen en B-antigenen komen niet alleen voor op rode bloedcellen, maar ook op de wand van veel bacteriën. Kinderen zullen dan ook heel snel na de geboorte via de voeding in contact komen met bacteriën die deze antigenen dragen en antistoffen maken tegen het antigeen dat ze zelf niet hebben. Maken ze zelf op de rode bloedcel A-antigeen, dan zullen ze alleen antistoffen maken tegen het B-antigeen. Hebben ze zelf het B-antigeen, dan maken ze anti-A en hebben ze bloedgroep O, dan maken ze zowel anti-A als anti-B. Zonder dat kinderen in contact zijn geweest met vreemde erythrocyten, hebben ze dus van nature de antistoffen anti-A of anti-B, behalve als ze bloedgroep AB hebben. In dat geval maken ze geen antistoffen tegen A of B. Dit

■ **Tabel 4.1** Identiek en compatibel transfunderen

bloedgroep	A	B	AB	O
bij ...% van de bevolking	42	9	3	46
antigenen op erythrocyt	A	B	A en B	geen A, geen B
antistoffen in bloed	anti-B	anti-A	geen anti-A geen anti-B	anti-A en anti-B
kan bloed ontvangen van	A en O	B en O	A, B, AB, en O	O
kan bloed geven aan	A en AB	B en AB	AB	A, B, AB, en O

noemen we de natuurlijke of regulaire antistoffen. Alle andere antistoffen tegen rode-bloedcelantigenen kunnen alleen ontstaan door contact met vreemde erythrocyten via transfusie of zwangerschap; deze antistoffen noemen we alloantistoffen ofwel irregulaire antistoffen.

### Welke bloedgroepen kunnen bij elkaar passen?

Indien mogelijk krijgt een patiënt bloed met dezelfde bloedgroep: de transfusie is dan identiek. Soms is dat niet mogelijk en wordt er gekeken naar bloed dat weliswaar niet dezelfde bloedgroep heeft als dat van de patiënt, maar toch niet wordt afgebroken. Dit noemen we een compatibele transfusie. Patiënten maken alleen antistoffen tegen antigenen die ze niet zelf hebben. Dus iemand met bloedgroep O heeft zelf geen A- en B-antigeen en maakt dus beide antistoffen; hij kan alleen erythrocytenconcentraat ontvangen met eenzelfde bloedgroep O; erythrocyten met bloedgroep A of B zou hij afbreken. Erythrocyten van een donor met bloedgroep O kunnen aan iedereen gegeven worden, ook aan patiënten met bloedgroep A of B, ook al zijn er antistoffen tegen A of B. Ze zullen immers niet reageren met de O-erythrocyten omdat daar geen A- of B-antigenen op zitten. In ■ Tabel 4.1 staan de verschillende mogelijkheden weergegeven.

## 4.3 Compatibiliteitsonderzoek

### 4.3.1 Welk onderzoek is nodig voor een veilige transfusie?

Als er een bloedtransfusie is afgesproken, wordt eerst op het laboratorium de bloedgroep van de patiënt opnieuw bepaald (type) en in het plasma gekeken of er alloantistoffen aanwezig zijn (screen). Er zijn circa driehonderd verschillende bloedgroepantigenen ondergebracht in circa dertig bloedgroepsystemen. De belangrijkste zijn het ABO- en het resussysteem. Van dit laatste systeem is het D-antigeen weer het belangrijkste. Waarom zijn alleen de ABO-bloedgroep en de resus-D-factor zo belangrijk? De belangrijkste reden voor het compatibiliteitsonderzoek is om voor een patiënt bloed te selecteren dat na toediening niet wordt afgebroken.

Vrijwel alle mensen (97%) hebben anti-A of anti-B of beide in het plasma (► Tabel 7.1). Daarnaast zijn van alle alloantistoffen anti-A en anti-B de krachtigste antistoffen. Om deze redenen is het van groot belang dat men voor de transfusie precies weet welke ABO-bloedgroep een patiënt heeft. Van alle patiënten in het ziekenhuis heeft nog niet 1% alloantistoffen gericht tegen de andere driehonderd bloedgroepantigenen. Dit komt deels doordat patiënten weinig in contact komen met erythrocyten van een ander (door transfusie of zwangerschap) en deels

doordat er lang niet altijd antistoffen ontstaan als een patiënt wel in contact komt met vreemde erythrocyten. Toediening van D<sup>+</sup>-erythrocyten aan een patiënt die zelf het D-antigeen niet heeft, leidt in 70% van de gevallen tot antistofvorming, bij toediening van kell<sup>+</sup>-erythrocyten aan een patiënt die zelf kell-negatief is, is de kans op antistofvorming 10% en bij alle andere antigenen is die kans minder dan 5%. Omdat antistofvorming tegen het D-antigeen zo gemakkelijk optreedt, wordt hiermee rekening gehouden bij de transfusie: patiënten die zelf geen D-antigeen hebben, krijgen D-negatief bloed. Pas als een patiënt antistoffen tegen andere antigenen heeft ontwikkeld, wordt daar bij de volgende transfusie rekening mee gehouden. Bij een patiënt die geen andere antistoffen heeft dan anti-A of anti-B, wordt voor de transfusie alleen gekeken naar de ABO-bloedgroep en de resus-D-factor.

De ABO-bloedgroep en de resus-D-factor worden voor elke transfusie bepaald en vergeleken met de bloedgroep en de resus-D-factor die van patiënt bekend zijn. In het plasma wordt met een algemene test gekeken of er alloantistoffen aanwezig zijn. Dat wil zeggen: of er antistoffen aanwezig zijn, gericht tegen een van de bloedgroepsystemen die de patiënt zelf niet heeft. Meestal is dit onderzoek negatief. Als er een positieve uitslag is, moet verder onderzoek uitwijzen om welke antistof het gaat.

### 4.3.2 Tweemaal bloed afnemen voor onderzoek op ABO-bloedgroep

---

Is het de eerste keer dat de patiënt een transfusie krijgt, dan wordt op twee verschillende tijdstippen bloed afgenomen voor het bepalen van de ABO-, resus-D-bloedgroep. Hoewel het tweemaal prikken voor de patiënt belastend is, wordt dit gedaan om absoluut zeker te zijn van de bloedgroepen en er zeker van te zijn dat niet bij de verkeerde patiënt bloed werd afgenomen. Het belang zit hem in de ernstige bloedaafbraak met soms dodelijke afloop die kan optreden als de patiënt bloed krijgt met de verkeerde bloedgroep.

### 4.3.3 Uitgifte van bloed

---

Als type en screen (T&S) geen bijzonderheden oplevert, dan wordt bloed met dezelfde bloedgroep uit de voorraadkast gehaald en uitgegeven naar de afdeling. In dit geval vindt geen kruisproef plaats. Indien gewenst kan het bloed bij een negatieve T&S binnen 15 minuten door het transfusielaboratorium worden uitgegeven.

### 4.3.4 Het belang van alloantistoffen

---

Door alloantistoffen kan het bloed dat aan de patiënt wordt toegediend versneld worden afgebroken, met als gevolg een hemolytische transfusiëreactie. Hoewel het niet vaak voorkomt, kan de patiënt door een dergelijke reactie toch ernstig ziek worden en zelfs overlijden. Ook tijdens en na de zwangerschap kunnen alloantistoffen bij het kind voor problemen zorgen. Veel alloantistoffen kunnen de placenta passeren waardoor bij het kind een soms zeer ernstige hemolytische anemie kan ontstaan. Het belangrijkste voorbeeld is dat van de antistoffen gericht tegen het resus-D-antigeen. Circa 15% van de vrouwen heeft het D-antigeen niet en kan hier tegen dus antistoffen maken.

### 4.3.5 Alloantistoffen: type en screen en selectie van bloed

---

Als er voor een patiënt bloed wordt aangevraagd, onderzoekt de analist op het laboratorium eerst met een screeningstest of er in het plasma alloantistoffen aanwezig zijn. Als dit zo is, volgt er een tijdrovend onderzoek naar de aard van de antistof. Soms zijn er meerdere alloantistoffen. Aangezien er circa driehonderd bloedgroepenantigenen zijn, kan men zich voorstellen dat het soms lang kan duren voordat duidelijk is om welke antistof het gaat. Als er een alloantistof is geïdentificeerd, moet worden uitgesloten dat er nog andere antistoffen aanwezig zijn. Ten slotte wordt bloed geselecteerd op basis van de gevonden antistof(fen). Men zal bloed willen selecteren dat niet de antigenen bevat waartegen de gevonden antistof is gericht. Aangezien van het in voorraad zijnde bloed maar van een paar antigenen bekend is of ze wel of niet aanwezig zijn, moet men vaak vele bloedzakken testen op de aanwezigheid van bepaalde antigenen. Als sluitstuk van het onderzoek wordt er een kruisproef uitgevoerd met rode cellen uit de zak die men voor de patiënt heeft geselecteerd en het plasma van de patiënt. Als er geen reactie optreedt, kan de zak worden uitgegeven voor transfusie. Al met al kan het dus uren duren voordat het onderzoek op het laboratorium is afgesloten en passend bloed is geselecteerd. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts en de verpleegkundige om te beoordelen of zo lang gewacht kan worden. Als de klinische toestand van de patiënt langer wachten niet meer toelaat, dient de arts met het laboratorium te overleggen over het uitgeven van het tot dat moment meest passende bloed.

### 4.3.6 Tijd tussen afname van 'kruisserum' en de bloedtransfusie

---

Kruisserum (het bloed dat wordt afgenomen voor type en screen) is maximaal 72 uur geldig. De reden voor deze beperkte tijdsduur ligt in de mogelijkheid dat er alloantistoffen worden gevormd. Alloantistoffen kunnen nieuw gevormd worden onder invloed van bloed dat recentelijk werd toegediend. Het is ook mogelijk dat alloantistoffen die jaren geleden werden aangemaakt na een transfusie of zwangerschap, in de loop van de jaren dusdanig zijn afgenomen dat ze niet meer aantoonbaar zijn. Contact met het betreffende antigeen kan de productie van de alloantistof weer snel op gang brengen, soms al binnen 72 uur. Officieel geldt de periode van 72 uur alleen als er in het laatste halfjaar bloed is toegediend of een zwangerschap is geweest. Veel ziekenhuizen houden uit veiligheidsoverwegingen onder alle omstandigheden de 72-uurslimiet aan.

## 4.4 Transfusiereacties

---

Bloedtransfusie is een transplantatie die ondanks alle voorzorgen gepaard kan gaan met ongewenste effecten. In **■** Tabel 4.2 staan de belangrijkste acute reacties samengevat, uitgaande van de symptomatologie die op de voorgrond staat en die de verpleegkundige kan waarnemen, zoals koorts, kortademigheid, hypotensie en huidafwijkingen. Naast deze tijdens of vlak na de transfusie optredende reacties kennen we ook late reacties die pas weken tot maanden na de transfusie duidelijk worden, zoals uitgestelde hemolyse, posttransfusiepurpura, transfusiegeassocieerde graft-versus-hostziekte, virusoverdracht en ijzerstapeling. Ten slotte kennen we ongewenste effecten van transfusie die samenhangen met specifieke omstandigheden, zoals massale transfusie, stamcelinfusie en transfusie bij kinderen en met name neonaten.

■ Tabel 4.2 Acute transfusiereacties

koorts	1 niet-acute hemolytische reactie 2 hemolytische koortsreactie 3 bacteriële contaminatie
kortademigheid	4 overvulling 5 <i>transfusion related acute lung injury</i> (TRALI) 6 anafylaxie
hypotensie	7 bradykinine-gemedieerde hypotensieve reactie
huidafwijkingen	8 urticaria

#### 4.4.1 Acute reacties

##### Niet-hemolytische koortsreactie (NHKR)

###### ■ Definitie

Een NHKR wordt gedefinieerd als een verhoging van de lichaamstemperatuur met minimaal 1 °C, optredend tijdens of in de eerste twee uur na een transfusie, zonder een andere aanwijsbare oorzaak voor de koorts.

###### ■ Kliniek

Koorts, al of niet met rillingen, algehele malaise, hoofdpijn en soms misselijkheid en braken. Dit type reactie wordt frequenter gezien bij trombocytentransfusie en vooral bij patiënten die veelvuldig transfusies nodig hebben. De incidentie varieert van 0,5-1% in een algemeen ziekenhuis tot 6-12% op een afdeling hemato-oncologie van een academisch ziekenhuis. Het risico op een recidief-NHKR na een eerdere reactie bedraagt 15%. De reactie is vermoedelijk antilichaamgemedieerd, dan wel veroorzaakt door ophoping van pyrogene stoffen tijdens de opslag van het bloedproduct.

###### ■ Differentiaaldiagnose

Differentiaaldiagnostisch moet een koortsreactie door de onderliggende aandoening dan wel de therapie worden uitgesloten. Tevens dient aan een infectie, een hemolytische reactie, bacteriële contaminatie van het bloedproduct en aan een transfusiegerelateerde acute longaandoening (TRALI) te worden gedacht.

###### ■ Diagnose

De diagnose NHKR wordt bij uitsluiting van de andere bovenstaande aandoeningen gesteld.

###### ■ Beleid

Stop de transfusie en ga over op NaCl 0,9%. Controleer de vitale functies, ga na of de patiënt het juiste bloedproduct kreeg. Sluit bij ernstige klachten hemolyse en bacteriële besmetting uit. Indien de klinische conditie van de patiënt het toelaat, kan de transfusie worden hervat, eventueel na toediening van 500 mg paracetamol.

###### ■ Preventie

Bij > 2 koortsende transfusiereacties: premedicatie met 500 mg paracetamol oraal of clemastine (Tavegil®) 1 mg oraal. Sporadisch zijn gewassen producten nodig.



## Acute hemolytische reactie

Een acute hemolytische reactie is zeldzaam, maar zeer ernstig en veelal het gevolg van administratieve fouten in de transfusieprocedure. Het risico 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 die is verlopen tussen de start van de transfusie en de start van de behandeling.

### ■ Definitie

Een acute hemolytische reactie ontstaat door een versnelde afbraak van erythrocyten, meestal als gevolg van antistoffen gericht tegen A- of B-antigenen.

### ■ Kliniek

De klinische verschijnselen bestaan uit koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, pijn in de flanken, rug, buik, liezen, borst, hoofd en infuusplaats, kortademigheid, hypotensie, tachycardie, roodheid van de huid door sterke verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie) en shock ten gevolge van verwijding van de bloedvaten bij gelijkblijvend bloedvolume, acute nierinsufficiëntie met anurie en bleedingsneiging.

### ■ Differentiaaldiagnose

Elke oorzaak van hemolyse moet worden overwogen: auto-immuunhemolytische anemie, koude agglutinine hemolytische anemie, non-immune hemolyse (door combinatie van transfusie met hypotone infusievloeistof, niet goed functionerende bloedverwarmer, persen van bloed door te kleine naald, transfusie van verlopen bloed, hemoglobinoopathie, congenitale hemolytische anemie als G6PD-deficiëntie, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie, een niet goed functionerende kunstklep, microangiopathische hemolytische anemie, geneesmiddelgeïnduceerde hemolyse (dimethylsulfoxide ofwel DMSO) en infecties zoals malaria of *Clostridium*).

### ■ Beleid

Stop de transfusie en ga over op NaCl 0,9%. Kijk of de patiënt het juiste bloed heeft ontvangen. Neem bloed af voor het opnieuw bepalen van de ABO-bloedgroep.

Bij minimale symptomen is het beleid expectatief. Bij een ernstiger reactie is intensieve zorg geboden; correctie van de hypotensie, handhaven van de diurese (1-2 ml/kg/uur) enzovoort.

### ■ Preventie

Adequate patiëntidentificatie bij afname van bloed voor compatibiliteitsonderzoek, adequate identificatie van patiënt/donormateriaal tijdens compatibiliteitsonderzoek en adequate patiënt/donoridentificatie vóór toediening van het bloedproduct. Observatie van de patiënt gedurende de eerste 15 minuten van de transfusie.

## Bacteriële contaminatie

Bacteriële verontreiniging van een bloedproduct was in de beginjaren van de transfusiegeneskunde een van de eerst ontdekte complicaties. Door verbeterde preventieve maatregelen op alle niveaus in de transfusieketen is de incidentie van deze complicatie afgenomen. Naar schatting is 0,4% van de erythrocyten- en trombocytenconcentraten gecontamineerd met bacteriën. Bij trombocytentransfusie wordt veelal gebruikgemaakt van een aantal samengevoegde donoreenheden en kan de incidentie van contaminatie oplopen tot 2%.

#### ■ **Kliniek**

Klinisch treedt een koortsreactie op, meestal op het moment van de transfusie of kort erna, al dan niet met koude rillingen. Naast koorts kunnen septische verschijnselen zoals hypotensie, tachycardie, oligurie en diffuse intravasale stolling (DIS) ontstaan.

#### ■ **Differentiaaldiagnose**

Differentiaaldiagnostisch dienen overwogen te worden: hemolytische reactie, niet-hemolytische koortsreactie, TRALI dan wel infectie van bijvoorbeeld de centrale lijn. Over het algemeen kan worden gesteld dat bij een temperatuurstijging van  $> 2$  °C en een temperatuur  $> 39$  °C er een kweek van zowel het bloedproduct als de patiënt dient te worden afgenomen. Op geleide van het klinisch beeld kan worden overwogen om onmiddellijk te starten met breed spectrumantibiotica, nog voor het bekend worden van het grampreparaat en de kweken.

#### ■ **Diagnose**

Bacteriologische kweek van de eenheid bloed en van de patiënt, gramkleuring van de eenheid en van het bloed van de patiënt. Endotoxinemeting en/of DNA-onderzoek van de bacteriën uit de eenheid bloed en uit het bloed van de patiënt. De gesealde slangetjes van de bloedzak zijn niet voldoende voor gramkleuring en kweek.

#### ■ **Beleid**

Stop transfusie en ga over op NaCl 0,9%. Stuur de bloedzak met door een kocher afgeklemd toegangspoort naar de afdeling medische microbiologie voor gram en kweek. Neem een bloedkweek af bij de patiënt op een andere dan de infuusplaats. Behandel als septische shock met onder andere breed spectrumantibiotica.

### **Overvulling**

Bij volumeoverbelasting door transfusie ontstaat acuut longoedeem als gevolg van hartfalen. Een extra risico op overvulling lopen die patiënten die bekend zijn met chronische anemie, jonge kinderen of ouderen en natuurlijk die patiënten bij wie er sprake is van een cardiaal belaste voorgeschiedenis.

#### ■ **Kliniek**

Klinisch zien we binnen enkele uren na de transfusie de volgende symptomen optreden: dyspneu orthopneu, cyanose, tachycardie, hypertensie en perifere oedemen. Aspecifieke klachten kunnen zijn hoofdpijn, thoracale pijn of een droge hoest.

#### ■ **Differentiaaldiagnose**

De belangrijkste overwegingen bij kortademigheid zijn anafylaxie en TRALI.

#### ■ **Behandeling**

De behandeling bestaat, naast het staken van de transfusie, uit het bestrijden van de symptomen met zuurstof, diuretica, rechtop zitten van de patiënt en eventueel een aderlating.

#### ■ **Preventie**

Preventief is het aan te raden de populatie met een verhoogd risico op deze complicatie voorzichtig te transfunderen met een snelheid van 1 ml/kg/uur en/of de transfusie te combineren met diuretica, bijvoorbeeld na de eerste en derde zak 20 mg furosemide intraveneus.

### **Transfusion related acute lung injury (TRALI)**

TRALI is de afkorting van het Engelse *transfusion related acute lung injury*. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door het optreden van acuut, levensbedreigend longoedeem dat niet van cardiale origine is. Een immuungemedieerd mechanisme wordt veelal overwogen, waarbij infusie plaatsvindt van antistoffen van de donor tegen HLA en/of granulocyten van de ontvanger. Daarnaast kunnen biologisch actieve lipiden een rol spelen, die tijdens het bewaren vrijkomen uit cellen of de bewaarzak. Deze stoffen kunnen vervolgens in de patiënt granulocyten activeren en longschade veroorzaken.

#### ■ **Kliniek**

Het beeld vertoont grote gelijkennis met het *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), zoals wel gezien wordt bij ernstig zieke, septische patiënten. De acute dyspneu, cyanose, tachycardie, koorts en desaturatie treden over het algemeen op binnen 1 tot 6 uur na transfusie met een plasmahoudend bloedproduct. Op de röntgenfoto van de thorax zijn dubbelzijdig wolkige infiltraten zichtbaar ('witte thorax'). Vrijwel alle patiënten zijn zuurstofbehoefstig en een groot aantal heeft zelfs intubatie en beademing nodig. In tegenstelling tot ARDS herstelt ongeveer 80% van de patiënten binnen 48 tot 96 uur van dit ziektebeeld.

#### ■ **Diagnose**

De diagnose is er een bij uitsluiting van andere ziektebeelden, zoals circulatoire overvulling en bacteriële contaminatie van een bloedproduct. Bij een verdenking op TRALI dienen de patiënt en de donoren onderzocht te worden op de genoemde antilichamen.

#### ■ **Behandeling**

De patiënt dient behandeld te worden door middel van ondersteuning van de ademhaling en eventueel bloeddrukondersteunende medicatie in een intensive-care-setting. Toediening van corticosteroiden lijkt niet effectief. Evenmin zijn diuretica effectief, aangezien er geen overvulling bestaat.

### **Allergische en anafylactische reacties**

Wanneer binnen enkele minuten na start van de transfusie klachten zoals jeuk, roodheid en galbulten (urticaria) optreden, is er sprake van een milde allergische reactie. Indien de reactie gepaard gaat met ernstige verschijnselen, zoals luchtwegobstructie en hemodynamische instabiliteit, is er sprake van een anafylactische reactie. Milde urticaria worden bij 1-3% van de trombocytentransfusies gezien. Shock daarentegen komt voor bij 1 op de 20.000 à 45.000 getransfundeerde eenheden bloedproduct. Anafylactische transfusiereacties worden veelal veroorzaakt door antistoffen tegen IgA bij een ontvanger met ernstige IgA-deficiëntie.

#### ■ **Differentiaaldiagnose**

Aangezien de reactie vaak snel na infusie van kleine hoeveelheden bloedproduct ontstaat, moet ook aan de mogelijkheid van een acute hemolytische reactie dan wel aan bacteriële verontreiniging van het bloedproduct worden gedacht. De huidsymptomen ontbreken echter bij deze twee ziektebeelden. Wat betreft de dyspneuklachten, die binnen enkele uren na start van de transfusie optreden, moeten overvulling, TRALI, onderliggend lijden en een coïncidente aandoening zoals longembolie worden overwogen.

- **Beleid**

Milde allergische aandoeningen zijn veelal geen reden om de transfusie te staken. Vaak kunnen deze op geleide van het klinisch beeld bestreden worden met antihistaminica (clemastine; Tavegil® 2 mg i.v.).

Bij een verdenking op een anafylactische reactie daarentegen dient de transfusie onmiddellijk gestaakt te worden en dient een gerichte behandeling te worden gestart.

### **Bradykinine-gemedieerde hypotensieve reacties**

Verondersteld wordt dat bradykinine een grote rol speelt bij het optreden van hypotensie. Angiotensineconverterend enzym (ACE) is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van bradykinine. Sommige individuen kunnen door een genetisch polymorfisme minder goed bradykinine afbreken. Andere zijn daartoe minder in staat door het gebruik van ACE-remmers als captopril en enalapril. Door contact van bloed met bepaalde filters of plastics kan meer bradykinine worden gegeneerd. Indien dit onvoldoende wordt afgebroken, kunnen vasodilatatie, hypotensie, pijn en contractie van glad spierweefsel optreden.

- **Kliniek**

De meeste hypotensieve reacties ontstaan bij trombocytransfusies. Ongeveer de helft van de patiënten gebruikt ACE-remmers. Andere verschijnselen kunnen zijn: dyspneu, urticaria, misselijkheid en braken.

- **Differentiaaldiagnose**

Hemolytische reacties, bacteriëmie, TRALI, allergische reacties, ritmestoornis, hartinfarct, bloeding, vasovagale reactie, geneesmiddelreactie, andere oorzaak voor hypotensie.

- **Beleid**

Stop transfusie, ga over op NaCl 0,9% en hervat de transfusie niet meer. Leg de patiënt in trendelenburg-houding. Volumetoediening.

- **Preventie**

Bij gebruik van ACE-remmers deze eventueel vervangen.

### **Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)**

- **Kliniek**

*Posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) kan in aansluiting aan de transfusie ontstaan, soms enkele dagen later, met als verschijnselen: hoofdpijn, insulten, encefalopathie en visusstoornissen. Op de MRI zijn voor dit beeld kenmerkende veranderingen te zien.

- **Behandeling**

De behandeling richt zich vooral op het behandelen van de insulten, eventueel aanwezige hoge bloeddruk en verhoogde intracranieële druk.

#### **4.4.2 Late reacties**

##### **Uitgestelde hemolytische transfusiereactie**

Een uitgestelde hemolytische transfusiereactie ontstaat door de-novo-vorming van antistoffen tegen erythrocytenantigenen of opvlamming van een antistof die vóór de transfusie niet

aantoonbaar was en in het verleden is ontstaan als gevolg van transfusie of zwangerschap. Na transfusie van erythrocyten ontwikkelt 5-10% van de ontvangers klinisch relevante antistoffen; het gaat daarbij vooral om antistoffen die gericht zijn tegen de antigenen E (resusantigeen), Jk<sup>a</sup> (kidd-antigeen), c (resusantigeen), Fy<sup>a</sup> (duffy-antigeen) en K (kell-antigeen).

#### ■ Kliniek

Meestal binnen twee weken, soms tot zes weken na transfusie treedt onverwachte hemolytische anemie, koorts, rillingen, icterus, pijn of kortademigheid op. Soms doen zich als complicaties levensbedreigende hemolyse met ernstige anemie en nierinsufficiëntie voor.

#### ■ Differentiaaldiagnose

Als bij acute hemolytische reactie. Extra problemen bij de diagnostiek kunnen ontstaan bij:

- patiënten met leverziekten: frequent transfusies, veel alloantistoffen, hemoglobinemie moeilijk bij icterisch serum, vaak als gevolg van leverziekte verhoogd LDH en bilirubine, frequent positieve directe coombs-test zonder hemolyse;
- massaal bloedverlies: geen circulerende Ag<sup>+</sup>-erythrocyten;
- een groot resorberend hematoom: verhoogd LDH en bilirubine, laag haptoglobine;
- auto-immuunhemolytische anemie.

#### ■ Beleid

Meestal expectatief; zo nodig transfusie van compatibel bloed.

#### ■ Preventie

Goede registratie van alloantistoffen.

### Hyperhemolyse en sikkelcelziekte

#### ■ Kliniek

Een bijzondere vorm is de uitgestelde hemolytische transfusiereactie die gepaard gaat met hyperhemolyse en die gezien wordt bij patiënten met sikkelcelziekte. Ook deze reactie treedt meestal 5-15 dagen na een transfusie op en wordt gekenmerkt door een opvallende daling van het Hb waarbij afbraak van zowel de toegediende als de eigen erythrocyten optreedt, vaak gepaard gaand met exacerbatie van de sikkelcelcrisis. Door toediening van extra erythrocyten kan het proces verergeren en kan een levensgevaarlijke situatie ontstaan. De oorzaak van deze reactie is niet geheel bekend. Men veronderstelt dat activatie van het macrofagensysteem daarbij een rol speelt.

#### ■ Behandeling

Naast steroiden worden bij de behandeling intraveneus immuunglobuline gebruikt.

### Posttransfusiepurpura (PTP)

Bij PTP is er sprake van plotselinge, voorbijgaande, trombocytopenie, 5-20 dagen na een bloedtransfusie. Veelal betreft het patiënten met in de voorgeschiedenis een zwangerschap dan wel eerdere transfusies, waardoor de patiënt gesensibiliseerd werd. De aandoening komt dan ook vijfmaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. Bijna altijd maakt de patiënt antilichamen tegen plaatjesspecifiek antigeen aan, veelal anti-HPA-1a. Deze zogenaamde 'plaatjesbloedgroep' ontbreekt bij de ontvanger van het bloedproduct. Waarom ook destructie van autologe, anti-negatieve trombocyten plaatsvindt, is niet geheel duidelijk.

#### ■ **Kliniek**

Trombocytopenie bloedingen. De trombocytopenie die bij een PTP ontstaat, is vaak diep: 80% heeft trombocytenaantallen kleiner dan  $10 \times 10^9/l$ . De exacte incidentie van de aandoening is niet bekend; een schatting is 1 per 300.000 transfusies. De mortaliteit is circa 5% als gevolg van intracranieële bloedingen.

#### ■ **Differentiaaldiagnose**

Differentiaaldiagnostisch moet men bij een diepe trombocytopenie denken aan immune trombocytopenische purpura (ITP), trombotische trombocytopenische purpura (TTP), een medicamenteuze oorzaak, sepsis met trombocytenverbruik of beenmergfalen.

#### ■ **Diagnose**

Naast de trombocytopenie en de frequent aanwezige anemie zijn vooral het onderzoek naar HPA-antistoffen en het verrichten van een HPA-typering van diagnostisch belang.

#### ■ **Behandeling**

Over het algemeen herstelt het beeld zich spontaan na ongeveer twee weken. Intraveneuze behandeling met immuunglobulinen, eventueel plasmaferese en splenectomie bij refractaire patiënten met levensbedreigende bloedingen.

#### ■ **Preventie**

In de toekomst zullen bij transfusies HPA-compatibele trombocyten en gewassen EC moeten worden gebruikt. Aangedane patiënten lopen het risico op neonatale allo-immuuntrombocytopenie.

### **Transfusion associated graft-versus-host-disease (TA-GVHD)**

Dit ziektebeeld ontstaat vooral bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan hebben of die bezig zijn met de voorbereidingsfase hiertoe. Lymfocyten die via bloedtransfusie toegediend zijn, worden door de ontvanger niet afgebroken. Deze donorlymfocyten herkennen de gastheer-HLA-antigenen als 'vreemd' met als gevolg een karakteristieke immuunrespons gericht tegen de ontvanger, met proliferatie van de donorlymfocyten. Hierdoor ontstaan in verschillende organen van de ontvanger ernstige reacties. Soms treedt het ook op bij immuuncompetente patiënten als de donor homozygoot is voor een HLA-antigeen waarvoor de ontvanger heterozygoot is.

#### ■ **Kliniek**

Klinisch is er sprake van koorts, diarree, leverproefstoornissen, beenmerginsufficiëntie met pancytopenie en een kenmerkend, centraal beginnend erytheem. Eenmaal opgetreden is het ziektebeeld veelal resistent tegen immuunsuppressiva en meestal fataal. Klassiek treedt dit ziektebeeld 8-10 dagen na de transfusie op en patiënten overlijden binnen 3 tot 4 weken.

#### ■ **Differentiaaldiagnose**

Virale infecties en geneesmiddelenreacties.

#### ■ **Diagnose**

De diagnose wordt bevestigd als donorlymfocyten in de circulatie of in de weefsels van de ontvanger worden aangetoond.

### ■ **Behandeling**

Er is geen goede behandeling voorhanden; vaak wordt behandeling met glucocorticoïden gestart.

### ■ **Preventie**

Door het bestralen van het toe te dienen bloedproduct verliezen de lymfocyten de mogelijkheid om te prolifereren. In de ontvanger zijn deze bestraalde lymfocyten dan niet meer in staat een immuunrespons tegen de ontvanger te ontwikkelen.

Bestralen van cellulaire bloedproducten met 25 Gy gebeurt bij:

- stamcelafname, vanaf vier weken vooraf tot en met de afnameprocedure;
- stamceltransplantatie, vanaf twee weken vooraf tot en met 1 jaar na transplantatie;
- donorlymfocyteninfusie, vanaf twee weken vooraf tot en met 1 jaar na donorlymfocyteninfusie (DLI);
- aangeboren cellulaire immuundeficiënties;
- behandeling met purine-analoga als fludarabine, 2-CDA (cladribine), of pentostatine (Nipent®), tot en met 1 jaar na behandeling;
- ATG-behandeling, tot en met een halfjaar na behandeling;
- HLA-gematchte celhoudende producten;
- celhoudende producten van verwanten;
- intra-uteriene transfusies, en in aansluiting neonatale transfusies;
- geboortegewicht < 1500 gram, en massale transfusie ( $\geq 80$  ml/kg);
- kinderen met hemato-oncologische aandoeningen en lymfocyten  $< 0,5 \times 10^9/l$ ;
- kinderen met leukemie niet in remissie;
- granulocytentransfusies.

### **Virus- en prioninfectie**

Het risico van virusoverdracht wordt vooral bepaald door de *window*-periode, de tijd die verloopt tussen infectie van de donor en het kunnen aantonen van ziektemerkers als specifieke antistoffen of virale kernbestanddelen (■ Tabel 4.3).

### **Gevolgen**

Hiv: 50% kans op aids na zeven jaar. HCV: 50-70% van de ontvangers ontwikkelt een chronische hepatitis, waarvan 30-50% cirrose krijgt, meestal indolent; het aantal dat hepatocellulair carcinoom krijgt is onbekend. HBV: 60% van de geïnfecteerden ontwikkelt een hepatitis die geneest; bij < 5% persisteert het HBsAg na zes maanden, wat duidt op een chronische infectie met een kans op een chronische leveraandoening. Zelden leidt een infectie tot een acute fulminante hepatitis.

### **Cytomegalovirus (CMV) :**

Een CMV-infectie verloopt meestal mild (griepachtig beeld, lymfeklierzwellings), soms treden ernstige complicaties op (aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel). CMV-dragerschap komt voor bij 40-70% van de volwassenen. CMV is vooral lymfocytgebonden.

### ■ **Kliniek**

Bij immuungecompromitteerden kan er een ernstig klinisch beeld ontstaan. Naast primo-infecties overgebracht met transfusie kan er een reactivatie optreden. Manifestaties zijn: pancytopenie, mucositis, oesofagitis, enteritis, hepatitis, pancreatitis, artralgie, interstitiële pneumo-

■ **Tabel 4.3** Virusoverdracht

	window-periode	kans op besmetting
hepatitis B-virus (HBV)	59 dagen	1 op 4,5 miljoen
hiv/aids	11 dagen	1 op 5 miljoen
hepatitis C-virus (HCV)	10 dagen	1 op 5 miljoen

nititis, encefalitis, chorioretinitis en mononucleosis. Als patiënten overlijden is dat vaak onder het beeld van een pneumonitis.

■ **Diagnostiek**

De diagnose wordt gesteld met behulp van serologie, PCR en virusisolatie.

■ **Behandeling**

De behandeling bestaat uit de toediening van ganciclovir, al of niet in combinatie met anti-CMV-immuunglobuline.

■ **Preventie**

Omdat CMV vooral lymfocytgebonden is, wordt leukocytendepletie van bloedproducten afdoende geacht bij de preventie van een primo-infectie.

**Variant ziekte van Creutzfeldt-Jakob; prionen**

In de jaren tachtig heeft zich in het Verenigd Koninkrijk bij runderen een epidemie met BSE (*bovine spongiforme encephalopathie* ofwel gekkekoeienziekte) voorgedaan. Vanaf begin jaren negentig is er in Engeland een aantal patiënten overleden aan een variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD), een ziekte die veroorzaakt wordt door dezelfde prionen die BSE veroorzaken. Zeer waarschijnlijk zijn deze patiënten ziek geworden door het eten van besmet vlees. Tot op heden (2013) zijn er wereldwijd vier patiënten waarschijnlijk besmet geraakt na de toediening van niet-leukocytenarm EC en één is waarschijnlijk besmet geraakt na gebruik van factor VIII-concentraat.

■ **Kliniek**

vCJD kenmerkt zich door gedragsstoornissen, depressies, angst, progressieve dementie met dodelijke afloop. Er is geen behandeling voorhanden.

■ **Preventie**

Donorexclusie: mensen die tussen 1980 en 1996 gedurende zes maanden in het Verenigd Koninkrijk zijn geweest, kunnen geen bloeddonor zijn.

**IJzerstapeling**

Frequente bloedtransfusies kunnen op den duur leiden tot ijzerstapeling (hemochromatose). Per maand neemt een gezonde persoon 30 mg Fe op uit de voeding. Een eenheid erythrocytenconcentraat bevat ongeveer 200 mg Fe; na circa 50-100 eenheden EC kunnen er verschijnselen van hemochromatose optreden.



**■ Kliniek**

Hemochromatose kan leiden tot afwijkingen van de lever (fibrose, cirrose), het hart (fibrose, hartfalen) en endocriene organen (diabetes mellitus, hypo(para)thyreoïdie, hypogonadisme), artropathie, huidpigmentatiestoornis, vitamine C-deficiëntie, osteoporose en infecties (*Yersinia*, *Listeria*, *E. coli*). Klachten kunnen beginnen met moeheid, algehele malaise en vermagering.

**■ Diagnostiek**

Ferritine geeft een goede indruk over de totale hoeveelheid ijzer in het lichaam. Met betrekking tot de orgaanschade kan men een goede indruk krijgen met behulp van MRI (lever); ecg, echocardiografie; glucose, TSH, LH, FSH, testosteron en cortisol (endocriene organen).

**■ Behandeling**

Het doel van de chelatietherapie (ontijzering) is het bereiken van een veilige Fe-concentratie in weefsel en het onschadelijk maken van vrije Fe-radicalen totdat die veilige concentratie is bereikt. Voor het ontijzeren kan men gebruikmaken van medicijnen als deferoxamine (Desferal<sup>®</sup>) en deferipron (Ferriprox<sup>®</sup>) of deferasirox (Exjade<sup>®</sup>).

### 4.4.3 Massale transfusie

---

Van een massale transfusie is sprake als een patiënt meer dan tien eenheden erythrocytenconcentraten ontvangt óf binnen 24 uur het totale bloedvolume vervangen is óf meer dan 50% van het circulerend volume binnen drie uur vervangen is.

Complicaties treden over het algemeen op als meer dan anderhalf maal het bloedvolume vervangen wordt. Te verwachten problemen betreffen die van het metabolisme, de thermoregulatie en de hemostase.

**Citraattoxiciteit, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie**

Natriumcitraat wordt gebruikt als anticoagulans tijdens de afname van bloed. Vooral vers bevroren plasma (FFP) bevat grote hoeveelheden citraat. Citraat bindt calcium en magnesium, waardoor er een hypocalciëmie en hypomagnesiëmie kan ontstaan.

**■ Kliniek**

Klinisch manifesteert een tekort aan calcium en/of magnesium zich met tintelingen in gelaat en handen, spierkrampen, tetanie, hypotensie en ritmestoornissen.

**■ Behandeling**

Over het algemeen dient calcium gesuppleerd te worden indien het serumcalcium met meer dan 50% is gedaald of indien er symptomen optreden.

**Hypothermie**

Bij massale transfusie wordt veelal gebruikgemaakt van erythrocytenconcentraten die opgeslagen liggen bij een temperatuur van 4-6 °C. Door de massale transfusie, al of niet in combinatie met warmteverlies door een slechte weefselperfusie, shock of open lichaamsoppervlakken bij bijvoorbeeld operatie, ontstaat bij de patiënt vaak hypothermie.

- **Kliniek**

De hypothermie kan leiden tot verzuring, stollingsstoornissen, trombopathie en hartritme-stoornissen.

- **Behandeling**

Handhaven van de weefselperfusie; gebruik van bloedverwarmers. Het onprotocollair opwarmen van het bloedproduct in de magnetron dan wel een warmwaterbad is gecontra-indiceerd.

### **Verdunningscoagulopathie**

Bij massale bloedtransfusie treedt meestal een verdunning op van trombocytenaantallen en stollingsfactoren, doordat het verloren gegane bloed alleen vervangen wordt door vocht en erythrocytenconcentraat die geen stollingsfactoren of trombocyten meer bevatten. Deze tekorten kunnen belangrijk worden als meer dan een bloedvolume is vervangen of als meer dan tien eenheden erythrocytenconcentraten zijn gegeven.

- **Diagnose**

Als de stollingstijden protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) meer verlengd zijn dan anderhalf keer de bovengrens van normaal en/of de trombocyten  $< 50 \times 10^9/l$ , dan is er sprake van een klinisch relevante verdunningscoagulopathie en moet dit gecorrigeerd worden.

- **Behandeling**

Een tekort aan stollingsfactoren wordt gecorrigeerd met vers bevroren plasma (minstens 15 ml/kg) en een tekort aan trombocyten met trombocytenconcentraat. Voor beide geldt dat het effect van de behandeling na 1 uur moet worden gecontroleerd.

#### **4.4.4 Stamceltransfusie**

---

Een stamceltransplantaat kan alle elementen bevatten die een normaal bloedproduct ook bevat en kan daarom ook dezelfde reacties tot gevolg hebben. Reacties die specifiek zijn voor het stamcelproduct worden hieronder weergegeven.

#### **Allogene stamcelinfusie zonder cryopreservatie**

##### **ABO-incompatibel plasma**

In het plasma van de donor bevinden zich antistoffen gericht tegen de A/B-antigenen op de erythrocyten van de patiënt/ontvanger (minor incompatibiliteit). Het volume van het plasma in het transplantaat en de concentratie van de antistof is meestal te klein om een belangrijke hemolyse te kunnen veroorzaken. Wel is er vaker een tijdelijke, positieve, directe antiglobulinetest. Belangrijker zijn de uitgestelde hemolytische reacties die 1 tot 2 weken na de transplantatie kunnen optreden. Deze zijn het gevolg van de antistoffen die door de getransplanteerde lymfocyten van de donor worden gemaakt.

- **Kliniek**

Door de toegediende antistoffen kan er een hemolyse ontstaan.

### ■ **Behandeling**

De behandeling bestaat vooral uit het handhaven van een ruime diurese van 100 ml/uur, zodat nierinsufficiëntie wordt voorkómen. Zo nodig wordt erythrocytenconcentraat toegediend met een bloedgroep O.

### ■ **Preventie**

Hemolyse kan worden voorkómen door de toediening van erythrocyten met bloedgroep O.

### **ABO-incompatibele erythrocyten**

Bij allogene transplantaties kunnen ook de erythrocyten van de donor incompatibel zijn met de antistoffen in het plasma van de ontvanger (major incompatibiliteit). Deze situatie lijkt dus erg sterk op die waarbij een patiënt bloed met de verkeerde bloedgroep krijgt, met alle risico's van een acute hemolytische reactie.

### ■ **Behandeling**

De behandeling bestaat vooral uit het handhaven van een ruime diurese van 100 ml/uur, zodat nierinsufficiëntie wordt voorkómen. Zo nodig wordt erythrocytenconcentraat toegediend met een bloedgroep O.

### ■ **Preventie (beleid ontwikkeld in het UMCU)**

Titer anti-A/anti-B bij patiënt  $\leq 1/16$  en aantal erythrocyten  $\leq 200 \times 10^9$ . Prehydratie: 1 l NaCl 0,9% in 4 uur; premedicatie: clemastine (Tavegyl<sup>®</sup>) 2 mg i.v. Start met 1 ml/min = 20 druppels/minuut gedurende 10 minuten; indien geen reacties (rillingen, koorts, bloeddrukval), dan:

- 2 ml/min = 40 druppels/minuut gedurende 10 minuten; indien geen reacties:
- 3 ml/min = 60 druppels/minuut gedurende 10 minuten; indien geen reacties deze snelheid handhaven.

Bij reacties:

- infusie 30 minuten stoppen;
- hydrocortison 100 mg i.v.;
- NaCl 0,9%, 1 l/uur;
- cito: LDH, bilirubine.

Titer anti-A/anti-B bij patiënt  $> 1/16$  en aantal erythrocyten  $\leq 200 \times 10^9$ . Prehydratie 1 l NaCl 0,9% in 4 uur; premedicatie clemastine (Tavegyl<sup>®</sup>) 2 mg i.v. Start met 1 ml/min = 20 druppels/minuut gedurende 30 minuten; indien geen reacties (rillingen, koorts, bloeddrukval) dan:

- 2 ml/min = 40 druppels/minuut gedurende 20 minuten; indien geen reacties:
- 3 ml/min = 60 druppels/minuut gedurende 10 minuten; indien geen reacties deze snelheid handhaven.

Bij reacties:

- infusie 30 minuten stoppen;
- hydrocortison 100 mg i.v.;
- NaCl 0,9%, 1 l/uur;
- cito: LDH, bilirubine.

>  $200 \times 10^9$  erythrocyten in transplantaat: overleg met de behandelend arts over eventuele aanpassing van het infuusschema; starten als bij titer anti-A/anti-B > 1/16.

#### ■ Andere reacties

Misselijkheid, braken, hoofdpijn en dyspneu bij 5 tot 20% van de patiënten. Bacteriële contaminatie kan voorkomen.

### Stamcelinfusie na cryopreservatie: DMSO-toxiciteit

Dimethylsulfoxide (DMSO) wordt voor het invriezen aan het transplantaat toegevoegd om invries- en ontdooischade te voorkomen. Na ontdooien duurt het ongeveer een uur voordat de DMSO schadelijk kan worden voor de stamcellen. Infusie moet dan ook binnen die tijd geschieden.

#### ■ Kliniek

Als gevolg van de DMSO komen klachten als misselijkheid, braken, rillingen en koorts voor (ca. 8%). De incidentie hangt samen met de snelheid van infunderen en de hoeveelheid DMSO die werd toegediend.

Cardiaal: bradycardie (3%), hypotensie (21%) en hypertensie (36%); sporadisch ernstiger ritmestoornissen, zoals een compleet of partieel hartblok. Deze bijwerkingen treden vaak langere tijd na infusie op: bradycardie gemiddeld één uur na start van de transfusie, een hartblok na gemiddeld vier uur.

Neurologisch: frequent hoofdpijn; sporadisch insult, wegraking, encefalopathie of TIA.

Bij toediening van beenmergstamcellen is de incidentie van bijwerkingen hoger.

#### ■ Preventie

Maximaal 1 g/kg DMSO per dag toedienen.

Profylaxe met clemastine (Tavegyl®) 2 mg i.v. en hydrocortison 100 mg i.v., 1 uur voor infusie. Infuussnelheid 10 ml/min.

### 4.4.5 Aferese

Complicaties komen voor bij 12% van de procedures. Het percentage wordt bij de hierna genoemde afereses steeds minder: erythrocytaferese, plasmaferese met plasma als vervanging, leukafereze, plasmaferese met albumine als vervanging en stamcelafereze. De meest voorkomende reacties zijn: koorts, koude rillingen, urticaria, hypotensie, spierkrampen en paresthesiën. Ernstige reacties (bijvoorbeeld hart- of ademhalingsstilstand, angina pectoris, aritmie) komen voor bij 0,5% van de procedures. De mortaliteit van de procedure wordt geschat op 3 per 10.000.

#### Reacties door citraattoediening

Citraat wordt gebruikt om bloed dat tijdens de procedure door de aferesemachine stroomt, onstolbaar te maken door calcium te binden. Het voordeel boven heparine is dat de patiënt niet ontstold wordt. Indien vers bevroren plasma tijdens de procedure wordt teruggegeven, geeft men daarmee extra citraat. Het citraat wordt deels in de lever omgezet in bicarbonaat en deels met het eraan gebonden calcium, magnesium, kalium en fosfaat in de urine uitgescheiden.

#### ■ **Kliniek**

De hypocalciëmie die door de citraattoediening ontstaat, is verantwoordelijk voor klachten als paresthesiën in gelaat en handen, rillerigheid, duizeligheid, tintelingen en tremoren. Bij ernstiger hypocalciëmie kan er een kramp ontstaan in de vingers, met buigen van de pols en ellebogen. Als de hypocalciëmie niet wordt gecorrigeerd, kunnen er levensbedreigende spierspasmen in de luchtwegen optreden evenals insulten. Sporadisch komen ernstige ritmestoornissen voor.

#### ■ **Behandeling**

*Hypocalciëmie.* Bij tekenen van hypocalciëmie kunnen problemen worden voorkómen door tijdelijke onderbreking van de procedure of een vermindering van de citraatinfusie. Daarnaast kan de toediening van calcium snel de klachten verminderen. Indien de met hypocalciëmie in verband gebrachte klachten niet samengaan met een laag calcium in het bloed of niet reageren op calciumtoediening, moet men bedacht zijn op een magnesiumtekort, vooral bij patiënten die behandeld zijn met ciclosporine of platina.

*Hypotensie.* Hypotensie is meestal een gevolg van ondervulling die kan ontstaan doordat er volume van de patiënt nodig is om de machine te vullen. Vaak gaat dit gepaard met een snellere pols. Soms maakt de hypotensie deel uit van een vasovagale reactie, die gekenmerkt wordt door een tragere pols. In beide gevallen treedt snel herstel op door de procedure tijdelijk te onderbreken en extra vocht toe te dienen.

*Hyperventilatie.* Dit kan vooral optreden als de patiënt angstig wordt en is moeilijk te onderscheiden van een citraattoxiciteit. De behandeling bestaat eruit de patiënt gerust te stellen en aan te sporen tot rustig ademen; laat eventueel ademen in een zakje.

*Bloeddrukdaling.* Een daling van de bloeddruk kan het gevolg zijn van hypovolemie, vasovagale reactie, anafylaxie, aritmie (door citraat geïnduceerde hypocalciëmie, hypokaliëmie), bradykininereactie, bloeding (door onderliggende ziekte, intraveneus liggende katheter, stollingsfactordeficiëntie), longembolie (bij intraveneus liggende katheter) of onderliggende ziekte (ziekte van Guillain-Barré; ziekte van Waldenström: snelle afname plasmavolume).

### **Tekort aan stollingsfactoren**

Indien een of meer plasmavolumina gewisseld zijn tegen zout en/of albumine, kan zowel de concentratie van stollingsfactoren als van anticoagulantia (AT, proteïne C/S) dalen. De stollingsfactoren zijn na 1-2 dagen weer op peil, met uitzondering van fibrinogeen, dat pas na drie tot vier dagen weer hersteld is. Vooral bij herhaalde plasmaferese is het belangrijk tekorten op basis van stollingstijden als PT, aPTT en fibrinogeenconcentratie aan te vullen door plasma-toediening. Vooral bij patiënten met een verhoogde tromboseeigening kan tromboseprofyaxe zinvol zijn.

### **Tekort aan immuunglobulinen**

Immuunglobulinen dalen na elke procedure indien alleen zout of albumine wordt teruggegeven. Herstel treedt voor wat betreft IgM en IgA op na één week (halveringstijd IgM en IgA: 5-6 dagen); het IgG herstelt pas na enkele weken (halveringstijd IgG: 3 weken). Indien twee- tot driemaal per week geplasmaferereerd wordt, kan er een ernstige Ig-deficiëntie ontstaan. Het is niet duidelijk of dit ook een toename van infecties veroorzaakt.

## Allergische/anafylactische reacties

Anafylactische reacties kunnen optreden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken in verband met bijvoorbeeld hypertensie (bijv. captopril, enalapril). De hypothese is dat er tijdens de plasmafereseprocedure bradykinine wordt gevormd. ACE-remmers voorkomen de vorming van een enzym dat bradykinine afbreekt, met als gevolg klachten als gevolg van bradykinine: roodheid, hypotensie, bradycardie en kortademigheid. Geadviseerd wordt de ACE-remmers even te stoppen of te vervangen.

### 4.4.6 Kinderen en transfusies

---

Bij kinderen kunnen dezelfde transfusiereacties optreden die ook bij volwassenen kunnen voorkomen. In het Verenigd Koninkrijk heeft 90% van de gemelde bijwerkingen bij kinderen jonger dan 18 jaar te maken met het geven van het verkeerde bloed. Bij 53% hiervan betreft het kinderen < 1 jaar, voornamelijk pasgeborenen.

Bij neonaten is er een aantal specifieke omstandigheden die kunnen leiden tot identificatieproblemen. Bij kinderen blijken minder vaak niet-hemolytische koortsreacties voor te komen. Specifieke aandacht bij kinderen en vooral bij neonaten vergen de volumeoverbelasting, ABO-incompatibiliteit en metabole complicaties zoals hypoglykemie, hyperglykemie, hypocalciëmie en hyperkaliëmie.

#### Identificatie

Verwisseling van monsters van moeder en kind bij de geboorte kan ontstaan door het vooraf labelen van de buizen voor moederlijk en navelstrengbloed. Meerlingen kunnen verwisseling in de hand werken. Het niet kunnen dragen van polsbandjes bij hele kleine kinderen is een andere oorzaak van identificatieproblemen.

#### Overvulling

Prematuur geboren kinderen en kinderen met pre-existente hartziekten zijn het meest gevoelig voor overvulling door bloedtransfusie. Speciale aandacht voor het te transfunderen volume is vereist bij (a) vervanging van bloed dat voor onderzoek wordt afgenomen; (b) wisseltransfusies; (c) extracorporele circulatie. Een gebruikelijk transfusievolume is 10-15 ml/kg. Speciale aandacht vergt ook het volume waarin trombocytentransfusies worden afgeleverd.

#### Metabole complicaties

*Hypoglykemie en hyperglykemie.* In de bewaarvloeistof die aan erythrocytenconcentraten wordt toegevoegd, bevindt zich onder andere glucose, dat een energiebron voor de erythrocyten vormt. Hypoglykemie ontstaat vooral doordat het erythrocytenconcentraat minder glucose bevat dan een neonaat nodig heeft; soms wordt een voedingsinfuus met glucose onderbroken voor een transfusie. Bij een wisseltransfusie krijgt een neonaat in korte tijd meer glucose via de EC's dan hij nodig heeft, wat leidt tot hyperinsulinemie na de transfusie met als gevolg hypoglykemie. Een hyperglykemie kan ontstaan als er bij de neonaat nog onvoldoende insuline aangemaakt kan worden en exogeen toegediend glucose dan ook niet getolereerd wordt. Dit zal dus kunnen optreden als er veel EC's nodig zijn, bijvoorbeeld bij operaties. Problemen kunnen worden voorkomen door tijdens bloedtransfusies frequent de bloedsuikers te meten. Hypoglykemie kan worden voorkomen door bloed via een extra infuuslijn te geven, waardoor het glucoseinfuus gecontinueerd kan worden.

*Hypocalciëmie.* Vooral wanneer veel transfusies in korte tijd nodig zijn, zoals bij een wisseltransfusie, of als er veel plasma nodig is voor de correctie van stollingsstoornissen, kan hypocalciëmie optreden. Vooral als de lever en de nier nog onvoldoende in staat zijn om citraat om te zetten in bicarbonaat, kan een hypocalciëmie ontstaan. Dit wordt nog eens versterkt door hypothermie en acidose. Indien er hypocalciëmie ontstaat, kan dit worden gecorrigeerd door de toediening van calciumgluconaat. Bij de preventie is het belangrijk om vooral die omstandigheden te voorkomen die het effect van hypocalciëmie versterken, zoals alkalose, hypothermie, hypomagnesiëmie en hyperkaliëmie.

*Hyperkaliëmie.* De hoeveelheid kalium in het plasma stijgt als tijdens het bewaren van het erythrocytenconcentraat (EC) kalium de erythrocyt verlaat. Bij EC's, bewaard in bewaarvloeistof en met veel minder plasma, is de hoeveelheid kalium veel minder dan in CPD-A1-bloed. Hyperkaliëmie kan een probleem worden bij de transfusie van veel EC's in een korte tijd.

*ABO-incompatibiliteit.* Bij trombocytentransfusies bij volwassenen wordt, indien geen identieke of compatibele transfusies voorhanden zijn, incompatibel getransfundeerd. De kleine hoeveelheid van bijvoorbeeld anti-A die met een trombocytentransfusie bij de patiënt met bloedgroep A binnenkomt, wordt in 2,5-3 liter plasma dusdanig sterk verdund dat de kans op klinisch significante hemolyse vrijwel nihil is. Bij neonaten en kleine kinderen kan dit vanwege het geringe bloedvolume wel van belang zijn; het kan in zo'n geval verstandig zijn het plasma-volume van het trombocytconcentraat te reduceren.

## Wisseltransfusie

### ■ Indicatie

Wisseltransfusies worden meestal uitgevoerd in verband met hyperbilirubinemie. Hyperbilirubinemie treedt vaak op in het kader van hemolytische ziekte van de pasgeborene en kan leiden tot hersenbeschadiging. Een wisseling van tweemaal het bloedvolume vermindert de bilirubineconcentratie met circa 50%. Het wisselvolume is  $2 \times 80$  ml/kg en de wisselnelheid 2 ml/kg/min; het bloed wordt via een 170  $\mu$ -filter en bloedverwarmer toegediend; bij prematuren < 32 weken of een geboortegewicht < 1500 gram wordt het bloed bestraald.

## Wisselbloed

Het wisselbloed bestaat uit < 5 dagen oude erythrocyten, bloedgroepcompatibel met de moeder, het kind en de plasmadonor. Van de erythrocyten (vaak bloedgroep O) wordt het plasma verwijderd en vervangen door AB-citraatplasma.

### ■ Complicaties

De risico's zijn vooral (a) hersenbloeding als gevolg van hypernatriëmie, hyperosmolaliteit en stollingsstoornissen, en (b) ritmestoornissen door acidose en hyperkaliëmie. Andere gevolgen van de wisseltransfusie kunnen zijn: een stijging van het glucosegehalte, daling van de calciumconcentratie en halvering van het aantal trombocyten. De mortaliteit als gevolg van de wisseltransfusie is 2-3 per 1000.

## 4.5 Transfusiebeperkende technieken; erytropoëtime

Binnen de hemato-oncologie zou op theoretische gronden erytropoëtime (epo) in aanmerking kunnen komen om het gebruik van erythrocytenconcentraat (EC) te beperken. Epo is een door de nieren geproduceerd hormoon, dat het beenmerg aanzet tot de vorming en afgifte van meer

erythrocyten. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt het veel gebruikt om de anemie die daarbij optreedt te behandelen. Bij hemato-oncologische patiënten kan de anemie ontstaan als gevolg van beenmerginfiltratie, het gebruik van chemotherapie, anemie van chronische ziekte, ijzertekort of bloedverlies.

Het ontbreekt aan studies waaruit evidence-based blijkt dat er door het gebruik van epo gezondheidswinst ontstaat door een afname van de standaardbehandeling, het erythrocytenconcentraat.

Het erythrocytenconcentraat heeft een klein veiligheidsrisico, werkt bij iedereen direct en is relatief goedkoop (1 E = € 210). De epo wordt goed verdragen, werkt bij 10-45% van de patiënten en als het werkt is het effect na ongeveer acht weken zichtbaar. Per maand wordt door het gebruik van epo 0,3 eenheid EC uitgespaard. De kosten van het gebruik van epo zijn hoog; één uitgespaarde eenheid EC kost € 3500.

## Literatuur

---

- Cooling L, Gorlin JB. Transfusion reactions associated with hematopoietic progenitor cell reinfusion. In: Popovsky MA (ed.). *Transfusion reactions*. Bethesda: AABB Press, 2007. p. 301-31.
- Crookston KP, Novak DJ. Physiology of apheresis. In: *Apheresis; principles and practice*. Bethesda: AABB Press, 2010. p. 45-71.
- Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al.; British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Brit J Haematol*. 2004;124:433-53.
- Harrison E, Bolton P. Serious hazards of transfusion in children (SHOT). *Pediatr Anesth*. 2011;21:10-3.
- Kamps WA, Naafs-Wilstra MC, Schouten-van Meeteren AYN, Tissing WJE. *Werkboek ondersteunende behandeling in de kinderoncologie*. Amsterdam: VU University Press, 2005. p. 127-31.
- Kaufman JL. Toxicities of mobilized stem cell infusion. *Methods Mol Biol*. 2012;904:111-5.
- Litty C. Adverse reactions in paediatric transfusion. In: Herman JH, Manno CS (eds.). *Paediatric transfusion therapy*. Bethesda: AABB Press, 2002. p. 509-25.
- Popovsky MA. *Transfusion reactions*. Bethesda: AABB Press, 2007.
- Richtlijn bloedtransfusie. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2011. p. 295-331.
- Transfusion Task Force. Amendments and corrections to the 'Transfusion guidelines for neonates and older children' (BCSH, 2004a); and to the 'Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant' (BCSH, 2004b). *Brit J Haematol*. 2006;136:514-6.
- Verdonck LF, Prooijen R van. Infusie van perifeer bloedstamcellen aan ontvanger met ABO antagonisme in het kader van non-myeloablatieve stamceltransplantatie. *PSCT-boek*. Utrecht: UMCU, 2004.
- Wolf JTM de, Eindhoven GB. Serologisch onderzoek: bloedgroepen en antistoffen. In: *Transfusiegeneskunde. Een praktische handleiding*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2008. p. 41-63.