

TRALI är en förbisedd transfusionsreaktion

Kan vara livshotande, svenska kliniker behöver mer kunskap

MÄRIT HALMIN, ST-läkare, anesthesi och intensivvård, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm
marit.halmin@ds.se

AGNETA TAUNE WIKMAN, med dr, överläkare, Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

GUSTAF EDGREN, med dr, AT-läkare, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm; Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, USA

TRALI (transfusion related acute lung injury) är en transfusionsorsakad lungkomplikation som kännetecknas av akut, inflammatoriskt lungödem. Kliniskt utgör TRALI en undergrupp till ALI/ARDS (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome) och karakteriseras av liknande symtom. Internationella studier visar att TRALI i dag är den största transfusionsorsakade dödsorsaken [1], vida överstigande HIV och andra transfusionsrelaterade infektionssjukdomar i incidens. Den orsakar ett betydande lidande och kräver stora sjukvårdsresurser.

En enkätundersökning bland holländska intensivvårdsläkare med frågor kring tillståndets symtom, behandling och prognos visar utbredd okunskap om diagnosen TRALI med knappt 50 procent korrekta svar [2]. Man kan därmed anta att många fall undgår korrekt diagnos och att patienterna därför får sämre handläggning.

Dagens incidenssiffror är sannolikt bara toppen av ett isberg [3]. Trots underrapportering är den mest förekommande incidensuppskattningen att tillståndet inträffar vid 1 på 5 000 transfunderade enheter [4], vilket skulle motsvara ca 100 fall per år bara i Sverige. Den sanna incidensen i Sverige har dock inte studerats.

Enligt krav från EU, direktiv 2002/98, och Socialstyrelsens författning SOSFS 2009:29 (M) ska allvarliga transfusionskomplikationer, dit misstanke om TRALI tillhör, rapporteras till lokal transfusionsmedicinsk enhet. En årlig sammanställning görs, och under 2004–2008 rapporterades 45 misstänkta fall [5]. Detta indikerar en betydande underreportering vid jämförelse med beräknad internationell incidens.

Det finns ingen konstaterad könsskillnad avseende risken att drabbas av TRALI, och tillståndet kan drabba alla åldrar även om vuxna tycks drabbas i större utsträckning än barn [6]. Flertalet studier har visat att det föreligger ökad risk för

FAKTA 1. Definitioner

Diagnoskriterier TRALI (transfusion related acute lung injury)

- ALI (acute lung injury)
- Debut inom 6 timmar efter avslutad transfusion
- Inga andra riskfaktorer för ALI¹

Diagnoskriterier ALI (acute lung injury)

- Akut debut av respiratorisk insufficiens
- Hypoxemi²
- Bilaterala lunginfiltrat på röntgen
- Uteslutande av hjärtsvikt eller cirkulatorisk överbelastning

¹ Diagnosen möjlig TRALI tillåter andra riskfaktorer för ALI men där tidsmässigt förhållande och klinisk situation talar för att reaktionen är transfusionsutlöst.

² $p_aO_2/FiO_2 < 40$ kPa alternativt saturation vid luftandning < 90 procent.

TRALI om givaren är kvinna, främst om den kvinnliga givaren genomgått flera graviditeter.

I denna översiktsartikel vill vi ge en kortfattad översikt av tillståndet och det aktuella kunskapsläget för att öka kännedomen om TRALI bland svenska kliniker.

Symtomen utvecklas oftast i anslutning till transfusionen

Den internationella definitionen på TRALI sammanfattas i Fakta 1 [7]. Enligt definitionen ska symtom uppstå inom 6 timmar efter avslutad transfusion, men utifrån litteratur och fallbeskrivningar tycks tillståndet oftast utvecklas i direkt anslutning till transfusionen eller åtminstone inom 1–2 timmar efter dess avslutande.

De absolut vanligast förekommande symtomen är dyspné, hypoxi, hypotension och feber. Ofta föreligger också takykardi och cyanos. Ett frekvent förekommande, men inte obligat, karakteristikum för TRALI är riklig förekomst av skummande sputum. Det finns beskrivet att de drabbade patienterna uppvisar övergående leukopeni, men frekvensen och vikten av detta är oklar [7].

Även om lungröntgenbilden vid TRALI oftast är tydligt patologisk, med bilaterala infiltrat och inte sällan »white-out-lung«, är det karakteristiskt att lungauskultationsfynd inte är så framträdande och inte är i paritet med den radiologiska bilden. Detta skiljer TRALI från hydrostatiskt lungödem, som kännetecknas av kraftiga auskultationsfynd, möjligen beroende på att vätskan vid TRALI i större utsträckning befinner sig interstitiellt [8].

Uppskattningsvis 70 procent av diagnostiserade TRALI-patienter kräver ventilatorbehandling [7], och sjukdomen

SAMMANFATTAT

TRALI (transfusion related acute lung injury) är en potentiellt livshotande transfusionsorsakad lungkomplikation.

TRALI antas i dag ligga bakom majoriteten av transfusionsorsakade dödsfall i västvärlden.

Mycket kring TRALI är okänt. En möjlig etiologisk faktor är leukocytantikroppar från blodgivare som reagerar med leukocyter hos en predisponerad patient och utlöser in-

flammation i lungendotelet. Det finns sannolikt även andra aktiverande mekanismer.

Kvinnliga blodgivare som varit gravida testar positivt för leukocytantikroppar i större utsträckning än manliga blodgivare.

Kunskaperna om TRALI är bristfälliga bland kliniker, vilket leder till underrapportering och oklarheter kring incidens, prognos och patogenes.

uppvisar ett relativt hastigt förlopp. Hos överlevande går dock symtomen, inklusive lunginfiltraten, snabbt tillbaka; 80 procent av de överlevande uppvisar total regress inom 4 dygn [7], att jämföra med förhållandet vid ARDS, där lungfunktionsnedsättning kvarstår även efter fem år [9].

Leukocytantikroppar kan vara huvudorsaken

I princip alla blodprodukter, undantaget albumin, har associerats med TRALI. De flesta studier visar högst risk vid transfusion av plasma [10-13], vilket förklarats med att plasma är den blodprodukt som har det högsta innehållet av antikroppar. I de flesta studier har man hos åtminstone en del av patienterna funnit någon typ av leukocytantikroppar hos givaren av det blod som orsakar TRALI hos mottagare.

De aktuella antikropparna har varit riktade mot HLA (humant leukocytantigen) klass 1 och 2 samt HNA (humant neutrofilantigen) [14, 15], och en immunologisk patogenes är därför allmänt vedertagen. Det är välkänt att kvinnliga blodgivare har leukocytantikroppar i större utsträckning än manliga blodgivare och dessutom att denna diskrepans ökar med antalet graviditeter och med närheten i tid till senaste graviditet [16, 17]. Vid screening påvisas leukocytantikroppar, oftast HLA-antikroppar, hos 5-10 procent av kvinnliga blodgivare [opubl data].

Teori kring antikroppsmedierad TRALI

Teorin kring antikroppsmedierad TRALI innebär att TRALI orsakas av antikroppar i den misstänkta enheten, vilka binder till korresponderande antigener hos mottagaren, vilket i sin tur utlöser en immunologisk reaktion medierad av mottagarens granulocyter. Den immunologiska reaktionen inträffar i lungorna, sannolikt på grund av att en stor del av kroppens granulocytpool befinner sig i lungcirkulationen, att passagen i lungkapillärerna är trång och att aktiverade granulocyter har förmåga att binda till integriner som uttrycks i hög grad i lungans endotel. Reaktionen leder till en skada på endotelet med läckage av vätska och inflammatoriska celler ut i lungvävnaden som följd [4].

Det finns studier där aktiverade antikropps-komplex infunderats i tidigare helt friska individer och utlöste en fulminant TRALI-bild [18]. I en djurstudie utlöstes kraftigt lungödem i kaninlungor in vitro när man infunderade HNA-3a-antikroppar till lungor med HNA-3a-positiva granulocyter. Infusion av HNA-3a-antikroppar utlöste ingen reaktion i lungor med HNA-3a-negativa granulocyter [19]. Denna studie indikerar att antikropp-antigenreaktion kan utlösa en histologisk och klinisk bild som överensstämmer med TRALI hos friska försöksdjur, och det föreslås att en liknande mekanism finns hos människan.

Teori kring tvåstegsmodell

Som ett komplement till den antikroppsmedierade modellen för TRALI har det föreslagits att det krävs två separata immunologiska insulter för att tillståndet ska uppstå. Enligt denna tvåstegsmodell (two hit model) krävs först en endogen aktivering hos patienten, vilket exempelvis kan vara tillstånd som sepsis, trauma eller större kirurgi. Vid dessa tillstånd utsöndras ämnen som preaktiverar granulocyter och/eller aktiverar endotel i lungkretsloppet. Granulocyter som är preaktiverade fastnar i lungkapillärer och ansamlas så i lungcirkulationen.

När dessa granulocyter sedan aktiveras av antikroppar eller något annat ämne i den TRALI-orsakande blodtransfusionen migrerar de aktiverade granulocyterna ut interstitiellt, utsöndrar inflammatoriska mediatorer och utlöser den inflammatoriska reaktion i lungorna som leder till TRALI.

Det granulocytaktiverande ämne som främst diskuterats är biologiskt aktiva lipider. Dessa skapas vid lagring på grund av cellsönderfall och nedbrytning av cellväggar och förekommer således i större utsträckning i cellulära produkter såsom erytrocytkoncentrat.

Studier har visat att erytrocyter från en patient med TRALI innehåller mer av primingaktivitet och större mängd aktiva lipider än erytrocyter från kontroller [20]. I en djurstudie har man visat att råttor som förbehandlats med lipopolysackarider (ämnen som ingår i bakteriers arsenal för att utlösa inflammatorisk reaktion) utvecklade lungskador efter att ha transfunderats med lagrade blodprodukter. I samband med lagring ökar mängden biologiskt aktiva lipider i blodenheter. Transfusion av färsk, icke-lagrade blodprodukter ledde inte till lungskada i denna djurstudie, vilket inte heller transfusion av lagrade blodprodukter till råttor som inte förbehandlats med lipopolysackarider gjorde. Liknande resultat har ännu inte kunnat visas i studier på människa [21].

Det som talar för att TRALI i många fall är ett antikroppsmedierat tillstånd är att man i flera studier hos en betydande andel givare vilkas blod bedömts orsaka TRALI har kunnat finna leukocytantikroppar [1, 10, 13, 14], om än i varierande utsträckning i olika studier, som högst 72 procent [22] och som lägst 3,6 procent [20]. Studierna skiljer sig dock åt avseende vilka antikroppar man testat för liksom med vilken metod testen gjorts. Även i de studier där man funnit en hög andel positiva antikroppsfynd kvarstår dock en grupp patienter som utvecklar TRALI trots att man inte lyckats påvisa några antikroppar hos någon givare.

Det finns anledning att tro att den utlösande mekanismen kan vara olika beroende på om reaktionen orsakas av en plasmarik blodkomponent eller av erytrocytkoncentrat som innehåller bara några milliliter plasma. Risken för TRALI anses vara mycket liten vid användning av poolad solvent-detergent(SD)-behandlad plasma. Orsaken skulle vara att eventuella leukocytantikroppar är utspädda till en mycket låg koncentration [23].

Vidare har man vid eftergranskning av tidigare transfusioner från givare vilkas blod orsakat TRALI i regel funnit få ytterligare fall av TRALI, även då matchande antikropp-antigenkomplex kunnat påvisas [24]. Således tycks enbart förekomst av matchande antikropp-antigenkomplex inte kunna förklara hur TRALI uppstår.

Möjligt är alltså att det krävs något predisponerande tillstånd hos patienten som sensitiserar patienten för den transfusionsbundna etiologiska faktorn. Det har också föreslagits att det krävs en viss mängd antikroppar och/eller eventuellt biologiskt aktiva lipider, närmast såsom vid en tröskelleffekt, för att TRALI ska utvecklas. Förespråkare av denna tröskelmodell menar dock inte att fulminant sjukdom alltid utvecklas utan att dosrelaterade symptom föreligger med lindrigare, kanske subkliniska fall av respiratorisk insufficiens även vid mindre stimuli.

För att uppnå tröskelvärde måste flera faktorer samverka. Dessa faktorer har samtliga förmågan att aktivera granulocyter och/eller endotel och kan vara transfusionsrelaterade alternativt uppstå hos aktuell individ till följd av predisponerande tillstånd, t ex sepsis. En tillräcklig dos av en potent antikropp med stark aktiverande effekt kan således utlösa TRALI

»I de flesta studier har man hos åtminstone en del av patienterna funnit någon typ av leukocytantikroppar hos givaren ...«

FAKTA 2. Rekommenderad utredning vid misstänkt TRALI

- Avbryt omedelbart eventuell pågående transfusion och spara blodenhet/-er
- Provtä patienten baserat på symtom (leukocytanti-kroppar, erytrocytanti-kroppar och blododling) för utredning av transfusionsreaktion
- Skicka remiss med information om symtom (ange »misstänkt TRALI«), patientprov och den/de misstänkta blodenheten/-erna till blodcentralen
- Undersök med lungröntgen
- Bedöm vätskebalans och hjärtstatus
- Kontakta blodcentralen för rådgivning om ytterligare utredning. Eventuellt kan givare av blodenheter som kan ha orsakat misstänkt TRALI-reaktion kallas in för provtagning.

hos en helt frisk individ utan predisponerande faktorer. Motsatsförhållandet är en kraftigt predisponerad patient med endogent preaktiverande faktorer där TRALI utvecklas trots mycket låga nivåer av de transfusionsrelaterade sjukdoms-alstrande faktorerna [25].

Det finns två studier där man studerat respiratorisk påverkan av mindre omfattning än vid fulminant TRALI efter blodtransfusioner [26, 27]. Som riskplasma har man i dessa studier använt blod från kvinnliga givare eller givare med flera tidigare genomgångna graviditeter. I den första studien noterades man en patologisk syrgaskvot i större utsträckning bland patienter som fått plasma från både manliga och kvinnliga givare än patienter som fick plasma endast från män [26]. I den andra studien, randomiserad och dubbelblindad, sjönk kvoten p_aO_2/FiO_2 signifikant i gruppen som erhöll plasma från kvinnor med flera tidigare graviditeter jämfört med gruppen som erhöll kontrollplasma [27].

Även om dessa båda studier är begränsade i storlek, tyder dessa data ändå på att TRALI, enligt gängse definition, är den fulminanta formen av en transfusionsreaktion som inträffar i lindrigare, subklinisk form i långt större utsträckning än man tidigare varit medveten om. Man kan givetvis inte bortse från att även om den respiratoriska påverkan som iaktogs i dessa två studier var tämligen lindrig, kan den vara nog så allvarlig hos en svårt sjuk, respiratoriskt instabil patient.

Till stor del en uteslutningsdiagnos

På grund av den komplicerade definitionen, där övriga differentialdiagnoser i princip måste uteslutas, är TRALI-diagnostiken svår. Diagnosen baseras på en sammanvägning av den kliniska bilden och hur symtomen rent tidsmässigt utvecklas i relation till den sannolikt orsakande transfusionen. Diagnosen ska misstänkas vid snabbt uppkomna respiratoriska symtom i samband med, eller kort efter, en transfusion. Vid misstanke ska eventuellt pågående transfusion omedelbart stoppas. Avsaknad av urtikaria och bronkkonstriktion talar mot anafylaktisk reaktion och för TRALI. Man bör så snart som möjligt ta blodprov för transfusionsutredning och skicka dem till blodcentralen tillsammans med den misstänkta enheten. En rekommenderad utredningsgång sammanfattas i Fakta 2.

Den huvudsakliga differentialdiagnosen TACO (transfusionsrelaterad cirkulatorisk överbelastning [transfusion associated cardiac overload]) ska uteslutas. Detta kan göras genom bedömning av vätskebalans och aktuell hjärtfunktion. Man har försökt att använda biomarkörerna BNP och NT-pro-BNP för att differentiera mellan inflammatoriskt och hydrostatiskt lungödem, men studier har visat stor överlapp-

ning i värden mellan de två diagnosgrupperna. Vidare tycks BNP också stiga vid ARDS, vilket begränsar dess roll i diagnostiken [28].

Hjärtsvikt, såväl akut som kronisk, liksom annan lungsjukdom ska uteslutas antingen anamnestiskt eller med ekokardiografi. Analys av samtliga blodenheter avseende antikroppar, fastställande av korresponderande antigen hos patienten och påvisandet av immunologisk reaktion stärker TRALI-diagnosen men är inte ett krav enligt aktuella diagnoskriterier.

Försök att hitta inflammatoriska ämnen som markörer för TRALI har hittills misslyckats. Nivåer av bla interleukin 8 (IL-8) hos transfunderade IVA-patienter som utvecklat ALI (Fakta 1) och hos transfunderade IVA-patienter utan ALI har jämförts, men ingen skillnad har kunnat påvisas [29]. I en studie har högre TNF- α -nivåer uppmätts hos patienter som fått plasma från kvinnliga givare med flera graviditeter än hos patienter som fått plasma från enbart manliga givare [27]. De inkluderade patienterna studerades dock inte avseende TRALI-utveckling, och den kliniska relevansen av dessa data är i dagsläget därför osäker.

Behandling – symtomatisk och understödjande

Det finns ingen specifik, kurativ behandling för TRALI, utan behandlingen är symtomatisk och understödjande såsom vid ARDS. I princip alla patienter kräver extra syrgas, många också ventilatorbehandling. Ofta krävs vätska intravenöst för att häva den vanligt förekommande hypotensionen, ibland även vasopressorstöd. Diuretika är sällan indicerade, vilket skiljer behandlingsstrategin från den vid differentialdiagnoserna TACO och hjärtsviktsorsakat lungödem [8].

Steroidbehandling har prövats i små kontrollerade studier utan att några påvisbara positiva effekter har konstaterats [7]. Tillika kvarstår det att undersöka eventuella effekter av inhaleda surfaktant, där enstaka studier antyder positiv effekt hos vissa undergrupper av ARDS [30].

Generellt är prognosen för TRALI bättre än för ALI/ARDS av annan orsak. De mortalitetsuppskattningar som publicerats är dock behäftade med stor osäkerhet och varierar mellan 18 och 50 procent [31, 32]. Konsensus är dock att mortaliteten snarast är lägre än så, 6–14 procent, vilket ska jämföras med en mortalitet på ca 40 procent vid ARDS generellt [7]. Inga irreversibla skador efter genomgången TRALI, tex lungfibros, finns dokumenterade [8]. I de 45 misstänka TRALI-fall som rapporterats i Sverige 2004–2008 avled 5 patienter [5].

Brister i diagnoskriterierna

De nuvarande diagnoskriterierna har ett antal brister. Efter som diagnosen i formell mening förutsätter att patienten inte har andra riskfaktorer för ARDS och inte heller var respiratoriskt påverkad före transfusionen, utesluts de allvarligast sjuka från diagnosen. En förhoppning är att diagnosen möjlig TRALI, som definierats i samband med konsensuskonferensen 2004, ska leda till att man på ett tydligare sätt kan tillskriva att transfusioner kan ge lungkomplikationer, när så är rimligt, och möjliggöra närmare diagnostik och fastställande av orsak till ARDS hos varje enskild individ oavsett grundsjukdom.

Oklarheter kring definition och symtombild bland kliniker kan också leda till svåra differentialdiagnostiska överväganden och underrapportering. En fallstudie beskriver hur identifiering av ett uppmärksammat TRALI-fall på ett sjukhus ökade kunskapen om diagnosen och symtomen hos klinikerna, vilket ledde till att man diagnostiserade ytterligare 11 fall under kommande år [33]. I samband med den internationella konsensuskonferensen i Kanada 2004 konstaterade man ock-

FAKTA 3. Rekommendationer

- Ge aktiv information kring TRALI till klinisk personal och bestäm kriterier för när TRALI ska misstänkas
- Ge standardiserade instruktioner för utredning och rapportering av TRALI/misstänkt TRALI
- Svensk forskning om TRALI bör utvidgas avseende epidemiologi och orsakssamband.

så en incidensökning av TRALI under senare år, vilken tillskrevs ökad kunskap och rapportering snarare än en reell ökning av antalet fall. Man drog dock slutsatsen att underrapportering fortfarande föreligger [7]. En retrospektiv genomgång av 36 patienter som erhållit transfusioner från givare som senare bedömts ligga bakom 1 TRALI-fall, har visat på 15 sannolika transfusionsreaktioner där flertalet undgått rapportering [3].

I själva rapporteringen föreligger risk för systematiska fel. En enkätstudie bland kliniskt verksam intensivvårdsläkare, hematologer och transfusionsmedicinare visar att benägenheten att diagnostisera TRALI är som störst om patienten är ung och utan underliggande sjukdom och erhåller plasma-transfusioner [34]. Den allmänna uppfattningen om vikten av positiva antikroppsfynd och ökad risk med kvinnliga givare, riskerar också att leda till selektiv rapportering av just HLA/HNA-antikroppspositiva fall och att man därför på delvis felaktiga grunder drar slutsatsen att just dessa antikroppar är enda orsak till TRALI. Det är helt enkelt så att även om det i nuläget finns mycket data som stödjer en primärt immunologisk mekanism, är kunskapsluckorna så pass omfattande att andra bidragande mekanismer på intet sätt kan uteslutas.

Kvinnor utesluts som plasmadonatorer

I diskussion kring prevention figurerar frågan om vinsten med att exkludera kvinnor från plasmadonation för att minska risken för antikroppsmedierad TRALI. En sådan preventiv åtgärd är införd vid flera blodcentraler i Sverige men innebär en viss reduktion av tillgängliga donatorer. Eventuellt skulle endast kvinnor med flera graviditeter exkluderas, men graviditets-

tetsstatus förändras snabbt och skulle kräva standardiserade former för att uppdatera information kring samtliga donatorer.

En annan tänkbar preventiv åtgärd som diskuterats är att screena tidigare gravida kvinnor för förekomst av misstänkta antikroppar. Detta utförs i tex Stockholm, där kvinnliga blodgivare med blodgrupp AB screenas för HLA-klass 1- och 2-antikroppar och granulocytantikroppar. I Storbritannien, där systematisk rapportering av allvarliga transfusionskomplikationer infördes redan 1996, har man kunnat se att incidensen av TRALI minskat sedan man givit rekommendation om att plasma från kvinnliga blodgivare inte ska användas för transfusion [35].

I länder där man använder enbart SD-plasma anges incidensen av TRALI-fall vara låg [36]. Men misstänkta TRALI-fall utlösta av cellulära blodkomponenter ses, och TRALI kan sannolikt orsakas via andra mekanismer än antikroppar. Fortsatta studier krävs för att med säkerhet kunna besvara dessa frågor. Ett antal rekommendationer presenteras i Fakta 3.

Stort behov av ytterligare forskning

TRALI är ett snävt definierat, men ändå diffust, kliniskt tillstånd. Eftersom definitionen varierat historiskt och bland olika forskare, är det svårt att på ett mer systematiskt sätt väga samman data och skaffa sig en mer samlad bild av både dess förekomst och dess patogenes. Från ett svenskt perspektiv har endast ett par studier gjorts, ingen avseende incidens, och därför är det svårt att uttala sig om hur vanligt tillståndet är.

Behovet av mer forskning är stort. Med ökad kunskap öppnas möjligheter till preventiva åtgärder och förbättrade behandlingsstrategier, vilket kan reducera lidande och död hos ett inte negligerbart antal patienter i vårt land. Fortsatt forskning förutsätter dock ökad kunskap och igenkännande av tillståndet bland kliniker.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Kram R, Loer SA. Transfusion-related acute lung injury: lack of recognition because of unawareness of this complication? Eur J Anaesthesiol. 2005;22:369-72.
- Sachs UJ. Pathophysiology of TRALI: current concepts. Intensive Care Med. 2007;33 Suppl 1:S3-S11.
- Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfus Med Rev. 2005;19:2-31.
- Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1293-304.
- van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, Porcelijn L, Danovic F, Woltersheim JA, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. Transfusion. 2010;50:213-20.
- Zupanska B, Uhrynowska M, Michur H, Maslanka K, Zajko M. Transfusion-related acute lung injury and leucocyte-reacting antibodies. Vox Sang. 2007;93:70-7.
- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. Transfusion. 2009;49:1825-35.
- Dooren MC, Ouwehand WH, Verhoeven AJ, von dem Borne AE, Kuijpers RW. Adult respiratory distress syndrome after experimental intravenous gamma-globulin concentrate and monocytic-reactive IgG antibodies. Lancet. 1998;352:1601-2.
- Seeger W, Schneider U, Kreisler B, von Witzleben E, Walz M, Grimminger F, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. Blood. 1990;76:1438-44.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdi-zadehkhani Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood. 2003;101:454-62.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 1985;25:573-7.
- Toy P, Hollis-Perry KM, Jun J, Nakagawa M. Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies: a lookback study of transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2004;44:1683-8.
- Nakazawa H, Ohnishi H, Okazaki H, Hashimoto S, Hotta H, Watanabe T, et al. Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on post-operative respiratory function in surgical patients: a prospective case-controlled study. Transfusion. 2009;49:2434-41.
- 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.
- Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:886-91.
- Keller-Stanislawski B, Reil A, Gunay S, Funk MB. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury - German haemovigilance data (2006-2007). Vox Sang. 2010;98:70-7.
- Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. Transfusion. 2003;43:1053-9.
- Wallis JP. Transfusion-related lung injury. Transfus Apher Sci. 2008;39:155-9.
- Vlaar AP, Wortel K, Binnekade JM, van Oers MH, Beckers E, Gajic O, et al. The practice of reporting transfusion-related acute lung injury: a national survey among clinical and preclinical disciplines. Transfusion. 2010;50:443-51.
- Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. Intensive Care Med. 2007;33 Suppl 1:S17-21.