

# Bloedtransfusie: hoe verser, hoe beter?

Blood transfusion: does storage time matter?

dr. E. Kemna<sup>1</sup>, E. Volmeijer<sup>2</sup> en dr. J. Slomp<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Bij de herziening van de richtlijn Bloedtransfusie werd door patiëntenvereniging OSCAR-Nederland de volgende vraag ingebracht: "Is het beter om vers bloed in plaats van oud bloed te ontvangen bij patiënten met sikkelcelanemie?" Deze vraag werd niet geprioriteerd voor systematische analyse binnen de structuur van de richtlijndatabase van het kennisinstituut, maar om een antwoord te kunnen geven op deze vraag is door de auteurs een literatuurstudie verricht. Hierbij zijn Cochrane, Pubmed en TRIP doorzocht voor publicaties, van oktober 2007 tot oktober 2017. Er is niet alleen gekeken naar patiënten met sikkelcelanemie, maar ook naar andere patiëntengroepen die frequent transfusies ontvangen (polytransfusees). Een meta-analyse met 14 'randomized controlled trials' (RCT's), vond geen verschil in mortaliteit met verser bloed (<20 d) in vergelijking met ouder bloed (>20 d). Dit wordt bevestigd in twee recente RCT's. Kortom, transfusie van vers bloed was niet superieur ten opzichte van de standaard werkwijze. De subgroepanalyse voor polytransfusees laat tegenstrijdige resultaten zien. In de eerste studie (n=9) werd een hoger pre-transfusie Hb gezien (0,3 mmol/l) bij transfusie van vers (9,5 d) versus oud (18 d) bloed. In de tweede studie (n=9) werd geen significant verschil gezien in onder andere Hb-gehalte. Daarnaast adviseren verschillende richtlijnen, zonder enig ondersteunend bewijs, om bij sikkelcelziekte te transfunderen met bloed van <10 dagen oud en bij andere polytransfusees met bloed van <14 dagen oud. Concluderend is er onvoldoende bewijs dat bloedtransfusie met vers bloed een positief effect heeft. Derhalve wordt het huidige beleid rondom bloedtransfusie bij polytransfusees in Nederland vooralsnog niet aangepast.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:271-4)

## SUMMARY

In response to the revision of the guidelines on blood transfusion, patient association OSCAR-the Netherlands raised the following question: "Is it better to receive fresh blood instead of old blood in patients with sickle cell anemia?" This question was not prioritized for systematic analysis by the 'Kennisinstituut', but in order to answer this question, the authors conducted a literature study in which Cochrane, Pubmed and TRIP were searched for publications, from October 2007 to October 2017. Also other patient groups receiving frequent transfusions (polytransfusees) were taken into account. A meta-analysis including 14 randomized controlled trials (RCTs) showed no difference in mortality in patients receiving fresh blood (<20 d) compared to older blood (>20 d). This is confirmed in two recent RCTs. Hence, transfusion of fresh blood was not superior to the standard method. The subgroup analysis for polytransfusees shows conflicting results. In the first study (n=9) a higher pre-transfusion Hb level was seen (0.3 mmol/l) with transfusion of fresh (9.5 d) versus old (18 d) blood. In the second study (n=9) no significant difference was seen in, among other things, Hb level. Furthermore, various guidelines advise, without any supporting evidence, to transfuse patients with sickle cell disease with blood less than 10 days old and in other polytransfusees with blood less than 14 days old. In conclusion, there is insufficient evidence that blood transfusion with fresh blood has a positive effect. Therefore, the current policy regarding blood transfusion in polytransfusees in the Netherlands will not be adjusted.

<sup>1</sup>klinisch chemicus, Klinisch Chemisch Laboratorium, Medlon-MST, <sup>2</sup>adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Correspondentie graag richten aan mw. dr. E. Kemna, klinisch chemicus, Klinisch Chemisch Laboratorium, Medlon-MST, Koningsplein 1, 7512 KZ Enschede, tel.: 088 463 35 55 (secretariaat Medlon), 088 463 33 29 (persoonlijk), e-mailadres: evelien.kemna@medlon.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** bloedtransfusie, opslagtijd, overzicht, rode bloedcellen

**Keywords:** blood transfusion, outcome, red blood cells, review, storage time

## VRAAG

Naar aanleiding van de herziening van de richtlijn bloedtransfusie stelde patiëntenvereniging OSCAR-Nederland de volgende vraag: “Is het beter om vers bloed in plaats van oud bloed te ontvangen bij patiënten met sikkelcelanemie?”

Deze vraag werd niet geprioriteerd voor systematische analyse binnen de structuur van de richtlijndatabase van het kennisinstituut, maar om een antwoord te kunnen geven op deze vraag is door de auteurs een literatuurstudie verricht (zie Tabel 1).

**TABEL 1.** Literatuuroverzicht.

Studie	Studieontwerp	Conclusie
Wang et al, 2012	Meta-analyse PubMed, Scopus, en Embase tot mei 2011 21 studies (n=409.966 ziekenhuispatiënten)	Ouder bloed werd geassocieerd met toenemend risico op overlijden (OR 1,16) Subgroepanalyse liet geen verband zien tussen type studie, patiëntenpopulatie of hoeveelheid getransfundeerd bloed
Heddle et al, 2016	RCT n=20.858 ziekenhuispatiënten n=6.936 transfusie met EC van gemiddeld 13 d vs. n=13.922 met EC van gemiddeld 23,6 d	Geen significant verschil in risico van overlijden tussen transfusie met vers vs. oud bloed Consistent in subpopulaties (IC, cardiovasculaire chirurgie en kanker)
Chai-Adisaksopha et al, 2017	Meta-analyse Central, Medline, Embase en CINAHL van januari 2015 tot oktober 2016 14 RCT's (n=26.374 ziekenhuispatiënten)	Transfusie van versere EC's verlaagt de totale sterfte en ziekenhuissterfte niet in vergelijking met transfusie met oudere EC's
Cooper et al, 2017	RCT n= 4.919 IC-patiënten n=2.457 transfusie met EC van gemiddeld 11,8 d vs. n=2.462 met EC van gemiddeld 22,4 d	Geen effect op risico tot overlijden dag 90 tussen transfusie met EC van 12 d vs. 22 d
Milkins et al, 2013	Richtlijn British Committee for Standards in Haematology	Aanbeveling EC <10 d bij sikkelcelziekte Bron: Sickle Cell Society, 2008 Aanbeveling RBC <14 d bij andere polytransfusees Bron: NHSBT
Win et al, 2013	Richtlijn NHSBT	EC <14 d geeft maximale overleving van patiënt Geen bron Aanbeveling EC <10 d bij sikkelcelziekte Bron: Milkins et al, 2013
Yardumian et al, 2016	Richtlijn Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK 3 <sup>rd</sup> Edition	Hoewel er geen duidelijk bewijs is, kan transfusie met versere EC's mogelijk de transfusiefrequentie verlagen, daarom hebben EC's van <14 d de voorkeur
Priddee et al, 2011	Crossover-studie n=9 thalassemiepatiënten Twee keer 6 opeenvolgende maanden met transfusies van vers (9,5 d) vs. oud (18 d) bloed	Gemiddeld pre-transfusie Hb 0,3 mmol/l hoger bij transfusie van vers (9,5 d) vs. oud (18 d) bloed Geen significante verschillen met betrekking tot aantal getransfundeerde eenheden, ferritine of transfusie-interval
Hsia et al, 2016	Crossover-studie n=9 patiënten (MDS, thalassemie of myelofibrose) 6-8 transfusies, waarvan 50% met vers (<7 d) en 50% met oud bloed (7-42 d), voorafgaand aan elke transfusie gerandomiseerd	Geen significant verschil in Hb en kwaliteit van leven

**ANTWOORD**

Het huidige beleid in Nederland is dat een erythrocytenconcentraat (EC) maximaal 35 dagen mag worden bewaard (CBO, 2011). In 2012 verscheen een meta-analyse (MA) die op basis van (kleine) observationele studies concludeerde

dat transfusie met oud bloed geassocieerd is met verhoogde mortaliteit.<sup>1</sup> Sinds die publicatie zijn er echter veel grote ‘randomized controlled trials’ (RCTs) en MA’s gepubliceerd. Daarom is er een uitgebreide literatuurstudie verricht waarbij drie databases (Cochrane, Pubmed en TRIP) zijn doorzocht voor publicaties, van oktober 2007 tot oktober 2017. Hierbij werden 15 publicaties (RCT/MA’s) en drie richtlijnen geselecteerd voor verdere analyse met betrekking tot het effect op mortaliteit, opnameduur, aantal transfusies en Hb-stijging bij patiënten getransfundeerd met vers (<14 d) versus oud (>14 d) bloed. Daarnaast is een subgroepanalyse gedaan voor transfusieafhankelijke patiënten (polytransfusees). Een MA van Chai-Adisaksopha et al. met 14 RCT’s, met in totaal 26.374 ziekenhuispatiënten, vond geen verschil in mortaliteit met verser bloed (<20 d) in vergelijking met ouder bloed (>20 d).<sup>2</sup> Hierbij moet de kanttekening worden geplaatst dat de meerderheid van de geïnccludeerde RCT’s vers bloed met ‘middle-aged’ bloed vergeleken en minder vaak met de langere opslag EC’s (35-42 d). Dit is voor het Nederlandse beleid ook niet relevant, aangezien EC’s hier maximaal 35 dagen worden bewaard. Heddle et al. lieten in een meer recente RCT met 20.858 ziekenhuispatiënten geen significant verschil in mortaliteit zien na transfusie met vers (13 d) versus oud (24 d) bloed.<sup>3</sup> Dit wordt bevestigd in de meest recente studie met een intensive-care-populatie (n=4.919), waarbij geen effect werd gezien op onder andere 90-dagenmortaliteit, opnameduur, koorts en Hb-stijging tussen de patiënten getransfundeerd met vers (12 d) versus oud bloed (22 d).<sup>4</sup> Kortom, transfusie van verse EC’s was niet superieur ten opzichte van de standaard werkwijze. De vraag is of deze bevindingen kunnen worden geëxtrapoleerd naar polytransfusees. De subgroepanalyse voor deze patiëntenpopulatie omvat twee kleine studies met tegenstrijdige resultaten. Beide studies zijn crossover-studies, waarbij normale therapie en de interventie bij de individuele patiënt opeenvolgend wordt uitgevoerd. In de eerste studie uit 2011 werden negen volwassen thalassemiepatiënten geanalyseerd voor twee keer zes opeenvolgende maanden. Resultaten lieten zien dat het gemiddelde pre-transfusie Hb 0,5 g/dl (0,3 mmol/l) hoger was bij transfusie van vers (9,5 d) versus oud (18 d) bloed. Verder werden geen significante verschillen gevonden met betrekking tot het aantal getransfundeerde eenheden, ferritine of transfusie-interval.<sup>5</sup> In de tweede studie uit 2016 kregen negen transfusieafhankelijke patiënten (MDS, thalassemie of myelofibrose) 6-8 transfusies van wie de helft met vers (<7 d) en de andere helft met oud bloed (7-42 d); dit werd voorafgaand aan elke transfusie gerandomiseerd. De resultaten lieten geen significant verschil zien in Hb-gehalte en kwaliteit van leven.<sup>6</sup> Bij bovenstaande

Mogelijke limitaties	
	MA grotendeels gebaseerd op observationele studies en 3 kleine RCT’s (totaal n=129 patiënten)
	Ontbreken van gedetailleerde info m.b.t. comorbiditeit, transfusie-indicaties, co-interventies oorzaak van overlijden RCT alleen uitgevoerd bij patiënten met bloedgroep O of A
	Sickle Cell Society 2008 geeft geen bron die de opslagduur ondersteunt
	Ontbreken van bewijslast voor transfusie met versere EC’s (<14 d)
	Kleine populatie, 1 centrum Mogelijk ‘carryover’-effect tussen transfusies
	Kleine populatie, 1 centrum Mogelijk ‘carryover’-effect tussen transfusies

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bloed wordt in Nederland niet langer dan 35 dagen bewaard.
- 2** Transfusie met vers bloed is niet beter dan transfusie met oud bloed bij ziekenhuispatiënten.
- 3** Voor polytransfusees zijn er op dit moment onvoldoende aanwijzingen om het huidige transfusiebeleid te wijzigen.

studies moet men zich ervan bewust zijn dat deze zijn uitgevoerd in zeer kleine populaties in tegenstelling tot de grote RCT's bij de ziekenhuispatiënten. Doordat het kleine studies zijn is de bewijslast erg laag. Daarnaast kan een 'carryover'-effect tussen de transfusies niet volledig worden uitgesloten. Aanvullend zijn drie relevante richtlijnen geanalyseerd.<sup>7-9</sup> De richtlijnen adviseren EC's van <10 dagen voor transfusie bij patiënten met sikkelcelziekte. Daarnaast wordt voor andere transfusieafhankelijke patiënten geadviseerd om EC's minder dan 14 dagen oud te transfunderen. Deze aanbevelingen worden allemaal gedaan zonder enig bewijs om dit beleid te ondersteunen en is dus op basis van 'expert opinion'.

## CONCLUSIE

Er is onvoldoende bewijs dat het transfunderen van versere EC's een positief effect heeft bij MDS, thalassemie of sikkelcelpatiënten. Om hierin meer bewijslast te genereren dienen grotere RCT's/crossover-studies te worden uitgevoerd. Eind 2017 is een studie afgerond die aan deze eisen voldoet. De uitkomsten van deze studie zijn nog niet bekend.<sup>10</sup> Derhalve zal het huidige beleid rondom EC-transfusie bij polytransfusees in Nederland vooralsnog niet worden aangepast.

## REFERENTIES

1. Wang D, Sun J, Solomon SB, et al. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion* 2012;1184-95.

2. Chai-Adisaksopha C, Alexander PE, Guyatt G, et al. Mortality outcomes in patients transfused with fresher versus older red blood cells: a meta-analysis. *Vox Sang* 2017;112(3):268-78.

3. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. Effect of short-term vs. long-term blood storage on mortality after transfusion. *N Engl J Med* 2016;375(20):1937-45.

4. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med* 2017;377(19):1858-67.

5. Priddee NR, Pendry K, Ryan KE. Fresh blood for transfusion in adults with beta thalassaemia. *Transfus Med* 2011;21(6):417-20.

6. Hsia CC, Mahon JL, Seitelbach M, et al. Use of n-of-1 (single patient) trials to assess the effect of age of transfused blood on health-related quality of life in transfusion-dependent patients. *Transfusion* 2016;56(5):1192-200.

7. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med* 2013;23(1):3-35.

8. Win N. NHS Blood and Transplant Clinical Guidelines provision of red cell transfusion support for transfusion dependent patients. 2013.

9. Yardumian A, et al. United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK: chapter 9 Red Cell Transfusion, 3rd Edition 2016, ISBN: 978-1-900254-20-5.

10. Prokopchuk-Gauk O. The impact of red cell age on product utilization in the chronically transfused outpatient population (ABC-TOP) TRIP ongoing clinical trial. Te raadplegen via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393508>. Bekeken oktober 2017.

ONTVANGEN 20 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 3 MEI 2018.