

De effecten van leukocytenverwijdering uit rodebloedcelconcentraten door filtratie

Een gerandomiseerde studie bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan

Auteurs J.A. van Hilten, L.M.G van de Watering, J.H. van Bockel, C.J.H. van de Velde, J. Kievit, R. Brand, W.B. van den Hout, R.H. Geelkerken, R.M.H. Roumen, R.M.J. Wesselink, A.W.M.M. Koopman-van Gemert, J. Koning en A. Brand

Trefwoorden transfusie, leukocyten, rodebloedcelconcentraten, postoperatieve complicaties, gastro-intestinale chirurgie, aneurysmachirurgie

Samenvatting

In een prospectieve gerandomiseerde studie is het effect vergeleken van de transfusie van gefiltreerde en niet-gefiltreerde, 'buffy coat'-verwijderde rodebloedcelconcentraten, bij patiënten die een grote chirurgische ingreep hebben ondergaan. Dit dubbelblinde, klinische onderzoek werd uitgevoerd in 19 Nederlandse ziekenhuizen. In de gehele studiepopulatie van 1.051 evalueerbare patiënten, waarvan 79 patiënten met een gescheurd aneurysma, 412 patiënten met een niet-gescheurd aneurysma en 560 patiënten die geopereerd waren aan gastro-intestinale tumoren, vertoonden de twee studiearmen geen significant verschil tussen mortaliteit in het ziekenhuis en de gemiddelde verblijfsduur op de intensive care.

Patiënten die gefiltreerde rodebloedcelconcentraten kregen, verbleven gemiddeld 2,4 dagen korter in het ziekenhuis dan patiënten die niet-

gefiltreerde rodebloedcelconcentraten kregen. De incidentie van multiorgaanfalen was bij patiënten die gefiltreerde rodebloedcelconcentraten kregen 30% lager vergeleken met de andere arm. Tussen beide patiëntengroepen was er geen verschil in de infectie-incidentie. Bij de patiënten die een gastro-intestinale oncologische maligniteit hadden, werd bij het toedienen van gefiltreerde rodebloedcelconcentraten postoperatief een mortaliteitsreductie van 53% gezien.

Er kan geconcludeerd worden dat het gebruik van gefiltreerde transfusies bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan, bijvoorbeeld een aneurysma of een gastro-intestinale oncologische maligniteit, het ziekenhuisverblijf en de incidentie van multiorgaanfalen na operatie kan reduceren.

(Ned Tijdschr Hematol 2005;2:140-7)

Inleiding

Transfusie met rodebloedcelconcentraten (RBC's) zijn soms onvermijdelijk tijdens en na grote chirurgische ingrepen. Naast gunstige effecten van leukocytenbevattende transfusies met RBC's, zoals langere overleving van HIV-patiënten en van transplantaten bij nierpatiënten, zorgen transfusies echter nog steeds voor een potentieel risico op ziekte en mortaliteit.^{1,2}

De incidentie van postoperatieve infecties in abdominale chirurgie is in vijf onafhankelijk gerandomiseerde studies onderzocht. In deze studies werd een patiëntengroep, die een bloedtransfusie kreeg waarvan

door filtratie de leukocyten verwijderd waren, vergeleken met een patiëntengroep die een niet-gefiltreerde transfusie ontving. In drie studies was er sprake van reductie van infecties door filtratie en in twee studies werd geen verschil tussen postoperatieve infecties van patiënten met gefiltreerde en niet-gefiltreerde transfusies gevonden.³⁻⁷ De resultaten van deze studies met betrekking tot de mortaliteit waren ook tegenstrijdig. In de hier beschreven studie werd onderzocht of verwijdering van leukocyten uit RBC's de incidentie van postoperatieve complicaties verminderde bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergingen.

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken van de studiepoulatie die grote chirurgische ingrepen hebben ondergaan.

Geanalyseerde populatie (n=1051)	Niet-gefiltreerd (n=526)	Gefiltreerd (n=525)
aantal vrouwen	163 (31%)	168 (32%)
gemiddelde leeftijd in jaren	67 (SD 11,0)	66 (SD 11,5)
aantal getransfundeerde patiënten	278 (53%)	267 (51%)
mediane aantal eenheden bloedtransfusie/patiënt (25-75e percentielen)	1 (0-4)	1 (0-4)
gemiddelde operatieduur (minuten)*	210	205

* Bij 31 patiënten zijn de registraties van de operatieduur gemist. SD=standaarddeviatie.

Methode

Studieontwerp en patiëntenpopulatie

De primaire eindpunten van de studie waren mortaliteit in het ziekenhuis en de verblijfsduur op de intensivacare (IC)-afdeling. De secundaire eindpunten waren: verblijfsduur in het ziekenhuis, incidentie van postoperatieve infecties en multiorgaanfalen (MOF).

Op basis van de resultaten van een pilotstudie werd berekend dat 65% van de totale patiëntenpopulatie zowel evalueerbaar als ook getransfundeerd zal worden. Hierdoor was het noodzakelijk 1.250 patiënten te includeren. De deelnemende ziekenhuizen werden uitgenodigd patiënten aan te melden voor de studie binnen de drie gestratificeerde chirurgiegroepen: gescheurd aneurysma, niet-gescheurd electief aneurysma en gastro-intestinale (GI) oncologische maligniteiten. Uiteindelijk werden 1.051 evalueerbare patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen geïncludeerd (526 in de niet-gefiltreerde en 525 in de gefiltreerde studiearm), waarvan 79 patiënten met een gescheurd aneurysma, 412 patiënten met een niet-gescheurd aneurysma en 560 patiënten die een grote operatie ondergingen voor verwijdering van een of meerdere gastro-intestinale tumoren. Er werden 149 patiënten uitgesloten van de studie omdat de patiënten jonger waren dan 18 jaar; korter dan drie maanden geleden een transfusie hadden gehad en/of met een historie van een transfusiereactie of indicatie voor gefiltreerde transfusies met RBC's.

De patiëntengegevens werden vooraf, tijdens en na de operatie geregistreerd. De postoperatieve data van reguliere variabelen werden standaard dagelijks geregistreerd op de IC en wekelijks op de afdeling tot en

met de dag van ontslag. De patiënten scoorden positief voor MOF of infecties wanneer zij respectievelijk aan de criteria van Knaus et al. en het 'Center for Disease Control and Prevention' (CDC) voldeden.^{8,9}

Transfusieproducten

De eenheden van niet-gefiltreerde, 'buffy coat'-verwijderde RBC's bevatten 8×10^8 leukocyten/eenheid, terwijl gefiltreerde RBC-eenheden maximaal 1×10^6 leukocyten/eenheid hadden. Het aantal getransfundeerde eenheden vooraf, tijdens en na operatie werd ingevoerd en digitaal opgeslagen bij de bloedtransfusiedienst van het ziekenhuis. Patiënten die een transfusie met RBC's kregen en afwijkend waren van het gerandomiseerde product, bleven voor analyse ('intension-to-treat': ITT) in de gerandomiseerde studiearm. De subgroep-analyse van de getransfundeerde patiëntengroep ('according-to-transfusion': ATT) werd uitgevoerd voor de evaluatie van de effecten door allogene leukocyten.

Resultaten

In een periode van 15 maanden werden 1.200 patiënten gerandomiseerd in 19 Nederlandse ziekenhuizen (3 universitair medische, 10 topklinische en 6 algemeen klinische centra). De 149 patiënten die om verschillende redenen waren uitgesloten van de studie, waren vrijwel gelijk verdeeld over de twee studiearmen. Een compleet overzicht van het studieprofiel is te vinden op: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7451/1281>.

De inclusie van patiënten moest eind 2001 worden gestopt, omdat algehele leukocytenverwijdering uit RBC's in Nederland werd ingevoerd. Tot deze voor-

Tabel 2. 'Intention-to-treat'-analyse van de eindpunten. Dagen verschil in intensive care- en ziekenhuisverblijf en 'odds ratio' van postoperatieve incidentie van ziekenhuismortaliteit, infectie en multiorgaanfalen.

	Totale ITT-populatie (PC:LD)	AA-patiënten (PC:LD)	EA-patiënten (PC:LD)	GI-patiënten (PC:LD)
geïnccludeerd				
aantal patiënten	1051 (526:525)	79 (35:44)	412 (207:205)	560 (284:276)
mortaliteit				
aantal patiënten	98 (54:44)	28 (11:17)	36 (20:16)	34 (23:11)
OR	0,80	1,37	0,79	0,47 *
95% BI	0,5-1,21	0,54-3,51	0,40-1,57	0,23-0,99
IC- verblijf^a				
gemiddeld aantal dagen	4,3 (4,5:4,1)	12,2 (10,5:13,6)	4,7 (5,3:4,1)	2,9 (3,1:2,7)
verschil in gemiddelde	-0,4	3,0	-1,2	-0,5
95% BI	-1,63-0,61	-3,5-9,6	-2,88-0,40	-1,33-1,00
ziekenhuisverblijf				
gemiddeld aantal dagen	16,8 (17,9:15,6)	22,2 (22,9:21,6)	14,3 (15,7:13,0)	17,8 (19,0:16,5)
verschil in gemiddelde	-2,4 *	-1,3	-2,7	-2,4
95% BI	-4,75 to 0,005	-10,5-7,9	-5,7-0,3	-6,1-1,2
MOF^b				
aantal patiënten	164 (91:73)	43 (19:24)	74 (42 :32)	47 (30:17)
OR	0,70 *	1,01	0,73	0,56
95% BI	0,49-0,999	0,41-2,46	0,44-1,21	0,30-1,03
infectie^c				
aantal patiënten	244 (121:123)	34 (15:19)	77 (41:36)	133 (65:68)
OR	0,98	0,95	0,86	1,07
95% BI	0,73-1,32	0,38-2,37	0,52-1,42	0,73-1,59

ITT='intention-to-treat', LD='leucocyte depleted' (gefiltreerde rodebloedcelconcentraten), PC='packed cells' (niet-gefiltreerde rodebloedcelconcentraten), EA=electief, niet-gescheurd aneurysmapatiënten, AA=acuut gescheurd aneurysmapatiënten, GI=gastro-intestinaal, IC=intensive care, MOF=multiorgaanfalen, OR='odds ratio', BI=betrouwbaarheidsinterval, ^an=1042, ^bn=1043, ^cn=1011, *p=0,05.

zorgmaatregel werd door de Minister van VWS besloten om eventuele overdracht van prionen door allogene leukocyten te voorkomen en hiermee de kans op overdracht van een variant van Creutzfeldt-Jacob door transfusie te reduceren.

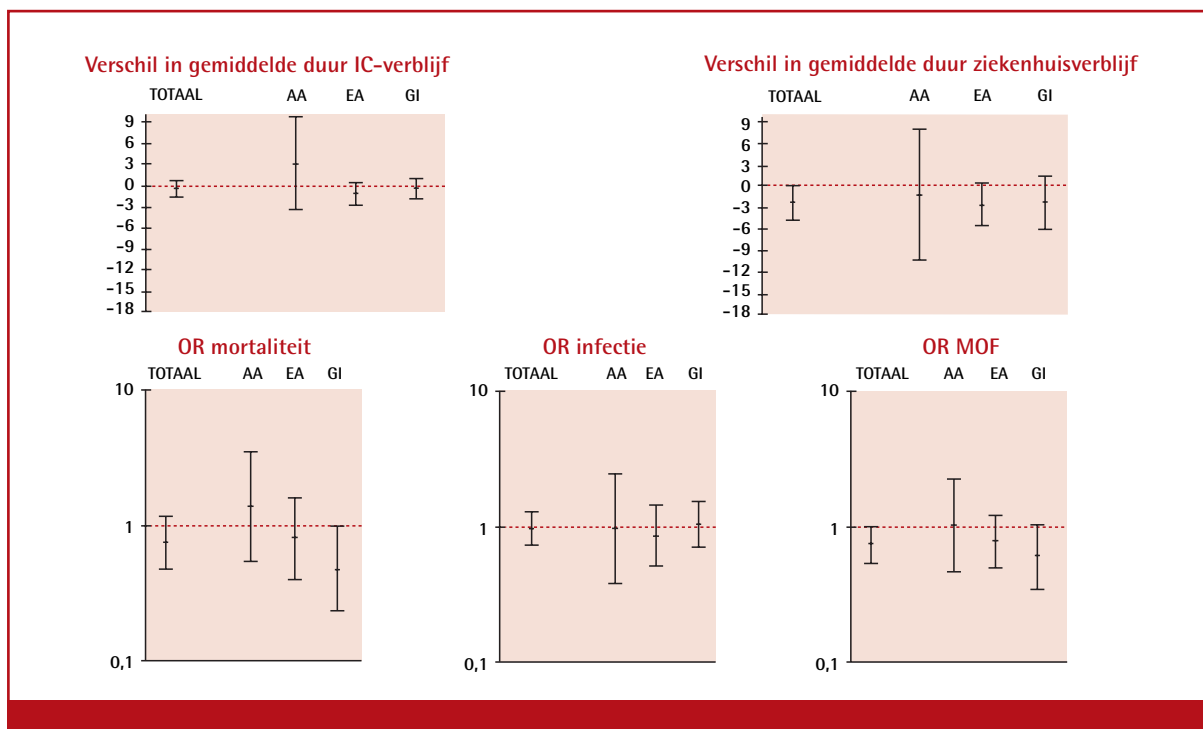
Aantal transfusies

In de totale studiepopulatie ontvingen 278 patiënten een transfusie met niet-gefiltreerde RBC's en 267 patiënten een transfusie met gefiltreerde RBC's. Het mediane aantal transfusies was lager dan verwacht op basis van de pilot (1 eenheid met een 25-75^e percentiel van 0-4 eenheden; zie *Tabel 1*). De resultaten van de getransfundeerde patiënten treft u onder ATT in het originele artikel op <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7451/1281>.

Primaire eindpunten

Van de patiënten die een niet-gefiltreerde transfusie ontvingen, overleden er 54 (10,3%) in het ziekenhuis en van de gefiltreerde groep overleden 44 patiënten (8,4%; zie *Tabel 2*). Een significante reductie (OR 0,7; 95% BI 0,23-0,99) van mortaliteit in het ziekenhuis werd waargenomen binnen de GI-patiënten die een oncologisch chirurgische ingreep ondergingen (zie *Figuur 1* op pagina 143). Omdat deze reductie veroorzaakt kan worden door ongelijke verdeling van de randomisatie over variabelen zoals leeftijd, geslacht, operatieduur, aantal transfusie met RBC's en type chirurgie, is de verdeling van de randomisatie in de verschillende subgroepen gepresenteerd in *Tabel 3* op pagina 144.

Er was geen significant verschil in de gemiddelde



Figuur 1. 'Intention-to-treat'-analyse. De effecten op mortaliteit, multiorgaanfalen en infectie zijn uitgedrukt in 'odds ratio' met een 95% betrouwbaarheidsinterval. De effecten van IC- en ziekenhuisverblijf zijn gerapporteerd als verschil in de gemiddelde verblijfsduur met een 95% BI. TOTAAL=de gehele studiepopulatie, AA=acute aneurysmachirurgie van patiënten met een gescheurd aneurysma, EA=electieve aneurysmachirurgie van patiënten met een niet-gescheurd aneurysma, GI=gastro-intestinale oncologische chirurgie, MOF=multiorgaanfalen, IC=intensive care, OR='odds ratio.'

IC-verblijfsduur tussen de gerandomiseerde groepen. De patiëntengroep die gefiltreerde transfusies ontvingen, verbleven 0,4 dag korter (-1,6 tot 0,6 dag) op de IC-afdeling (zie *Figuur 1*).

Secundaire eindpunten

Honderdvierenzestig patiënten (16%) kregen MOF. Er was een significant ($p=0,05$) lagere incidentie van MOF bij de patiëntengroep die gefiltreerde transfusies ontvingen (OR 0,7; 95% BI 0,49-0,99). De infectie-incidentie was gelijk bij beide patiëntengroepen (OR 0,98; 95% BI 0,73-1,32). Patiënten die gerandomiseerd waren voor gefiltreerde RBC's verbleven gemiddeld 2,4 dagen korter (95% BI 4,8-0,0) in het ziekenhuis (zie *Figuur 1*).

Figuur 2 op pagina 145 toont zowel het cumulatieve ziekenhuisontslag van de totale studiepopulatie als van de patiënten die een operatie ondergingen aan een niet-gescheurd aneurysma.

Discussie

Met behulp van deze studie was het de bedoeling beleidsmakers in de gezondheidszorg argumenten aan te leveren voor het wel of niet invoeren van algehele leukocytendepletie (ALD) van de bloedtrans-

fusie. De studie stopte vlak voordat het beoogde aantal van 1.250 patiënten was behaald, omdat de politici besloten ALD voor RBC's vanaf 1 januari 2002 te verplichten. Deze maatregel werd genomen om het mogelijk verhoogde risico op overdracht van prionen door niet-gefiltreerde transfusies met RBC's te verminderen.

Interpretatie en context

Er werden geen verschillen gevonden in de primaire eindpunten (mortaliteit in het ziekenhuis en IC-verblijfsduur). Met betrekking tot de secundaire eindpunten werd een significante reductie in MOF-incidentie gevonden bij de patiëntengroep die gefiltreerde RBC's ontvingen. De infectie-incidentie verschilde niet tussen de twee groepen en de gemiddelde verblijfsduur was 2,4 dag korter in de patiëntengroep die gefiltreerde RBC's had gekregen.

Alhoewel er geen verschil in ziekenhuismortaliteit werd gevonden in de totale studiepopulatie, was er wel een significant verschil in mortaliteit te zien bij patiënten met een GI oncologische maligniteit die een gefiltreerde of een niet-gefiltreerde transfusie kregen vanwege een chirurgische ingreep. Het verschil tussen de twee groepen had verklaard kunnen

Tabel 3. Ziekenhuismortaliteit onder gerandomiseerde gastro-intestinale oncologische patiënten, gedifferentieerd naar variabelen die gerelateerd zijn aan postoperatieve mortaliteit. Gelijke gefiltreerde en niet-gefiltreerde verdelingen van rodebloedcelconcentraten werden gevonden in de totale gastro-intestinale oncologische populatie. Ongelijke verdelingen werden gevonden bij gastro-intestinale oncologische patiënten die stierven in het ziekenhuis.

	GI	PC	LD	ziekenhuismortaliteit	
				PC	LD
totaal aantal patiënten	560	284	276	23	11
sex					
man	318	167	151	12	9
vrouw	242	117	125	11	2
leeftijd (jaar)					
<60	174	88	86	5	2
60-70	179	90	89	5	5
>70	207	106	101	13	4
RBC-categorieën (eenheden)					
0	303	147	156	5	3
1-3	137	75	62	6	1
4-10	90	44	46	7	3
>10	30	18	12	5	4
operatieduur (minuten)					
<120	172	81	91	6	3
120-179	162	87	75	9	2
180-239	115	59	56	3	2
240-359	76	37	39	4	4
≥360	35	20	15	1	0
type operatie					
bovenste GI chirurgie*	131	60	71	6	5
laparotomie	26	16	10	2	1
colectomie	118	64	54	5	1
rectale (sigmoid) resectie	285	144	141	10	4

*RBC=rodebloedcelconcentraten, LD='leucocyte depleted' (gefiltreerde rodebloedcelconcentraten), PC='packed cells' (niet-gefiltreerde rodebloedcelconcentraten), GI=gastro-intestinaal, *eusophagusresectie, gastrectomie, leverchirurgie, jejunectomie en pancreatico-duodenectomie.*

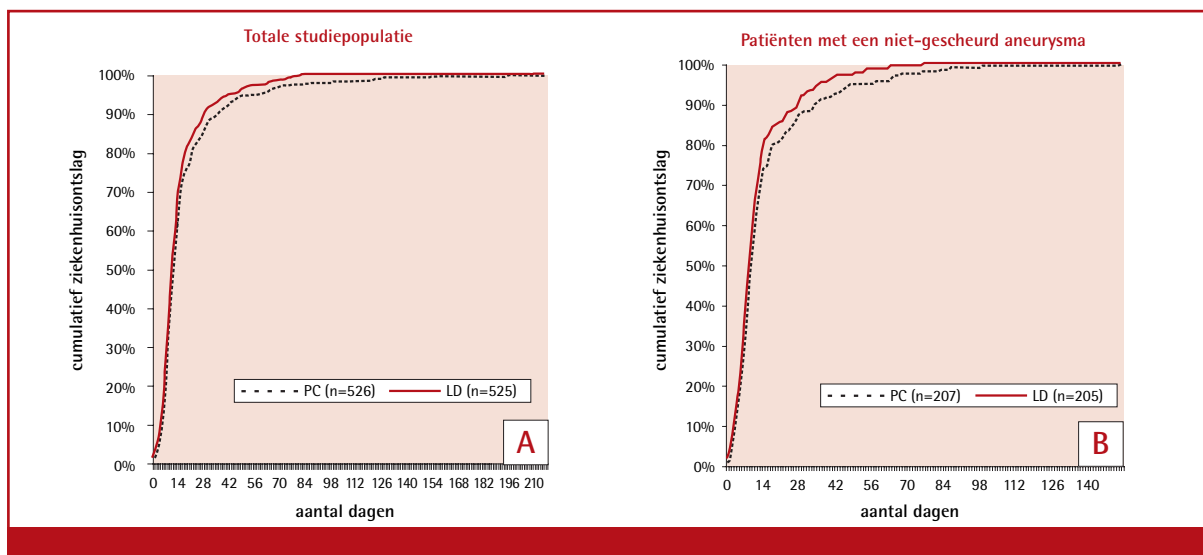
worden door de mogelijkheid van een ongelijke verdeling van de gerandomiseerde groepen. De verdeling van de randomisatie over verschillende subgroepen van GI-patiënten voor bekende risicofactoren voor postoperatieve mortaliteit was echter in balans. Een niet aantoonbaar verschil in mortaliteit binnen grote patiëntengroepen is in overeenstemming met recente uitkomsten van een Canadese observationele studie naar het effect van gefiltreerd bloed bij meerdere en heterogene patiëntengroepen.¹⁰

De studie heeft niet aangetoond dat het gebruik van gefiltreerde producten het risico van postoperatieve infecties vermindert voor patiënten die een grote

chirurgische ingreep ondergaan. In drie voorgaande studies in de cardiochirurgie werd een reductie in postoperatieve infecties bij die patiënten gevonden die meer dan drie eenheden RBC's hadden gekregen.^{6,11,12} Goris et al. rapporteerden al een correlatie tussen het aantal bloedtransfusies en de incidentie van MOF.¹³ In een eerdere non-cardiochirurgische multicenterstudie en in deze huidige studie werd maar een relatief klein aantal patiënten getransfundeerd met meer dan drie eenheden RBC's.⁶

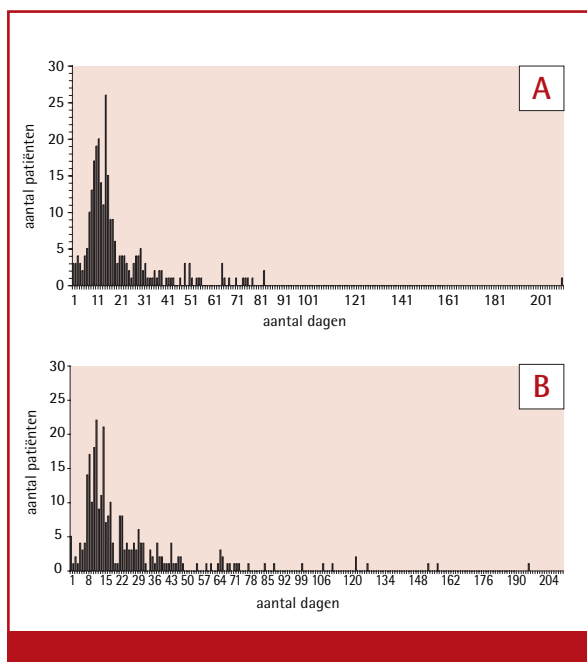
Economische evaluatie

Een ander voordeel van gefiltreerde RBC's in de hier



Figuur 2. Cumulatief ziekenhuisontslag van patiënten die een gefiltreerde en een niet-gefiltreerde transfusie met rodebloedcelconcentraten hebben ontvangen. A. de totale populatie; B. de aneurysmapatiënten. PC='packed cells' (niet-gefiltreerde rodebloedcelconcentraten), LD='leucocyte depleted' (gefiltreerde rodebloedcelconcentraten).

beschreven studie was, naast een reductie in MOF-incidentie, een verkorting van de gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis. De kortere verblijfsduur was deels toe te schrijven aan een kleiner aantal patiënten die gefiltreerde RBC's ontvingen en meer dan 90 dagen in het ziekenhuis verbleven (10 niet-gefiltreerd versus 1 gefiltreerd: zie *Figuur 3*). De



Figuur 3. Ziekenhuisverblijf van het aantal patiënten die gefiltreerde rode bloedcelconcentraten (A) en die niet-gefiltreerde rodebloedcelconcentraten (B) hebben ontvangen.

reductie van het ziekenhuisverblijf was aanwezig in alle patiëntengroepen, maar het meest duidelijk bij getransfundeerde patiënten die werden geopereerd aan een niet-gescheurd aneurysma. Twee Canadese interventiestudies laten ook een reductie van het ziekenhuisverblijf zien bij patiënten die gefiltreerde RBC's kregen.^{10,14}

Reductie van het ziekenhuisverblijf is dus een voordeel dat te verwachten is bij invoering van ALD. Wanneer dit voordeel geëxtrapoleerd wordt naar de gehele Nederlandse gezondheidszorg, met 16.300 aneurysma- en GI-operaties/jaar en een gemiddelde daling van 2,4 dagen in het ziekenhuis, kan ALD de ziekenhuiskosten verminderen met €29,5 miljoen per jaar. In Nederland zijn de jaarlijkse kosten van ALD 20 miljoen (aangenomen dat filtratie €40/eenheid kost). Het kortere ziekenhuisverblijf dat te verwachten is door filtratie van RBC's, kan voor een groot deel de extra kosten van filtratie compenseren. In andere landen waar volbloedtransfusie is vergeleken met gefiltreerde RBC's, lijkt invoer van filtratie kostenneutraal of kostenbesparend onder sommige omstandigheden.^{15,16}

Conclusie

Alhoewel de studie gestopt is vlak voordat het gewenste aantal patiënten was bereikt, werden bij sommige eindpunten significante verschillen gezien. Leukocytenfiltratie uit RBC's voor patiënten die grote chirurgische ingrepen ondergaan, reduceert de kans op postoperatief MOF en verkort het verblijf in het ziekenhuis. Deze resultaten dragen ook bij aan

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het gebruik van gefiltreerde rodebloedcelconcentraten leidt tot een korter ziekenhuisverblijf en een lagere incidentie van multiorgaanfalen bij patiënten die aneurysma- en GI-oncologische chirurgie ondergaan.
2. Gefiltreerde rodebloedcelconcentraten leiden tot een lager postoperatieve mortaliteit in het ziekenhuis bij patiënten die gastro-intestinale oncologische chirurgie ondergaan.

de discussie over kosteneffectiviteit van het gebruik van gefiltreerde RBC's.

Dankwoord

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de 'transfusion associated complications = transfusion induced complications? study' (TACTICS)-groep. De volgende leden van de TACTICS-groep worden bedankt voor deelname aan de studie: dr. M.S. Harvey, dr. R.A.E.M. Tollenaar (Leids Universitair Medisch Centrum); P.J. Geneste, dr. G.A.E. Ponjee (Reinier de Graaf Groep, Delft); drs. C.M.A. Bruijninx, H. Schonewille, dr. M.R.Schipperus (Leyenburg ziekenhuis, Den Haag); drs. J.C.A. de Mol van Otterloo, J.W.A. Swen, dr. W. Huisman (Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag); drs. J.F.W.B. Rijksen, dr. R.W.L.M. Niessen (Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp); drs. A.B. Bijnen (Medisch Centrum Alkmaar); drs. H. Rijna, C.H. Noordzij (Kennemer Gasthuis, locaties Elisabeth Gasthuis en Deo, Haarlem en locatie Zeeweg, IJmuiden); drs. Th. I.F.M. Bloemen, F.L.A. Willekens (ziekenhuis Rijnstate, Arnhem); drs. W.B. Barendregt MD, K. van Beugen (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen); drs. M.T.C. Hoedt, S.T. Ijma (Albert Schweitzer, locatie Dordwijk, Dordrecht); R.M. Weghorst (Medisch Spectrum Twente Enschede); drs. P.J.G. Jörning, drs. J.J.C.M. van der Leur (Isala Klinieken, locatie Sophia, Zwolle); drs. R.J.Th.J. Welten, dr. M.J.M. de Groot (Atrium Medisch Centrum Heerlen); drs. N.A. Foudraïne, J.M.W.H. van Gend (St. Maarten's Gasthuis, Venlo); dr. E.C.M. van Pampus (Academic Hospital Maastricht); F.J.L.M. Haas, drs. B. van Ramshorst, drs. F.L. Moll (St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein); drs. J.D. Blankensteijn, drs. A. Schuurhuis, dr. H.C. van Prooijen (Universitair Medisch Centrum Utrecht); drs. G.P. Gerritsen, C.J.H.F. Doensen-Ydema (Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg); G.W.T. Janssen (St. Joseph Ziekenhuis, Veldhoven).

Tot slot bedanken wij ook de medewerkers van de Sanquin-bloedbanken en de researchverpleegkundigen en leden van de datamonitoringscommissie van TACTICS.

Dit artikel is een, met toestemming van de BMJ Publishing Group, Nederlandstalige bewerking van Van Hilten JA, Van de Watering LM, Van Bockel JH, Van de Velde CJ, Kievit J, Brand R, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. BMJ 2004;328:1281-4.

Referenties

1. Rapaport FI, Dausset J. The possible role of leukocyte components in the production of the beneficial effects of blood transfusion in human transplantation. *Transplant Proc* 1983;15:952-5.
2. Collier A, Kalish LA, Busch MP, Gernsheimer T, Assman T, Lane TA. Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus infection. The viral activation transfusion study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1592-601.
3. Jensen LS, Anderson AJ, Christianson PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513-6.
4. Tartter PI, Mohandas K, Azar P. Randomised trial comparing packed red blood cell transfusion with and without leukocyte depletion in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998;176:462-6.
5. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B. Randomised comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
6. Houbiers JG, Brand A, Van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:573-8.
7. Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. Results of a double-blinded, randomised study. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:147-153.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985;202:685.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1985;16:128-40.
10. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz

A, Coyle D, et al. *Clinical outcomes following institutions of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions.* JAMA 2003;289:1941-9.

11. Bilgin, YM, Van de Watering LMG, Lorinser JE, Versteegh MIM, Eijssman L, Van Oers MHJ, et al. *The effect of prestorage-leukocyte-depletion of erythrocyte concentrates in cardiac surgery: a double-blind randomised clinical trial.* Blood 2001;98:828-9a.

12. Van de Watering, LM, Hermans J, Houbiers JG, Van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, et al. *A beneficial effect of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative mortality in patients under-going cardiac surgery: a randomised clinical trial.* Circulation 1998;97:562-8.

13. Goris RJA, Te Broekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbere JS. *Multiple organ failure: generalized autodestructive inflam-*

mation? Arch Surg 1985;120:1109.

14. Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, Walker CR, Barrington KJ, Joseph L, et al. *Clinical outcomes following institution of universal leukocyte depletion of blood transfusions for premature infants.* JAMA 2002;15:1950-6.

15. Blumberg, N, Heal JM, Cowles JW, Hicks GL Jr, Risher WH, Samuel PK, et al. *Leukocyte-reduced transfusions in cardiac surgery. Results of an implementation trial.* Am J Clin Pathol 2002;118:376-81.

16. Dzik WH, Anderson JK, O'Neill EM, Assmann SF, Kalish LA, Stowell PC. *A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction.* Transfusion 2002;42:1114-22.

Ontvangen 28 januari 2005, geaccepteerd 14 juni 2005.

Correspondentieadres

Dr. J.A. van Hilten, senior onderzoeker
Dr. L.M.G van de Watering, senior onderzoeker
Mw. prof. dr. A. Brand, internist-hematoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
 Afdeling Immunohematologie en
 Bloedtransfusiedienst en de Concernstaf,
 Stichting Sanquin bloedvoorziening
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Tel.: 071 568 50 60
 E-mail: j.a.van_hilten@lumc.nl

Prof. dr J.H. van Bockel, chirurg
Prof. dr. C.J.H. van de Velde, chirurg

Leids Universitair Medisch Centrum
 Afdeling heelkunde

**Prof. dr. J. Kievit, hoogleraar medische
 besliskunde**
Dr. W.B. van den Hout, gezondheidszorgeconoom

Leiden Universitair Medisch Centrum
 Afdeling medisch besliskunde

Dr. R. Brand, statisticus

Universiteit Leiden
 Afdeling medische statistiek

Dr. R.H. Geelkerken, chirurg

Medisch Spectrum Twente
 Postbus 50000
 7500 KA Enschede

Dr. R.M.H. Roumen, chirurg

Maxima medisch centrum, locatie St. Joseph
 Postbus 7777
 5500 MB Veldhoven

Dr. R.M.J. Wesselink, anesthesist

St. Antonius Ziekenhuis
 Postbus 2500
 3430 EM Nieuwegein

**Mw. dr. A.W.M.M. Koopman-Van Gemert,
 anesthesist**

Albert Schweitzer ziekenhuis, locatie Dordwijk
 Postbus 306
 3300 AH Dordrecht

Dr. J. Koning, chirurg

Reinier de Graaf Groep
 Postbus 5011
 2600 GA Delft

*Correspondentie graag richten aan de eerste
 auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: het onderzoek is onder-
 steund door het College voor Zorgverzekeringen
 (project OG99/023). De bloedproducten zijn
 geleverd door Sanquin-bloedbank.