

# Neonatale transfusies

## Neonatal transfusion practices

J.S. von Lindern

### Samenvatting

Op 27 oktober 2011 promoveerde mw. drs. J.S. von Lindern aan de Rijksuniversiteit Leiden op haar promotieonderzoek, getiteld: 'Neonatal transfusion practices', onder begeleiding van promotoren dhr. prof. dr. F.J. Walther en mw. prof. dr. A. Brand en co-promotor dhr. dr. E. Lopriore. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Ned Tijdschr Hematol 2013;10:158-61*)

### Summary

The 27<sup>th</sup> of October 2011, J.S. von Lindern defended her thesis entitled 'Neonatal transfusion practices' at the Leiden University under supervision of promoters prof. F.J. Walther, MD, PhD, and prof. A. Brand, MD, PhD, and co-promotor E. Lopriore, MD, PhD. The most important findings of her investigation are summarized in this report.

### Inleiding

In Nederland worden per jaar ongeveer 180.000 kinderen geboren, waarvan 2.500 kinderen zeer pre-matuur ( $\leq 32$  voltooide zwangerschapsweken). Deze kinderen worden opgevangen in 10 neonatale 'intensive care units' (NICU's). Bijna alle kinderen geboren na een zwangerschapsduur van  $\leq 28$  weken krijgen minimaal één rodebloedcel (RBC)-transfusie in verband met anemie. Eén van de belangrijkste redenen voor anemie is iatrogeen. Ondanks micro-analysetechnieken, kritisch prikken, laat afnavelen (30-120 seconden) en vroegtijdig starten met ijzersuppletie heeft nog een groot deel van deze kinderen een RBC-transfusie nodig. Tot 35% van de kinderen op een neonatale intensive care heeft trombocytopenie en een verhoogd risico op het krijgen van een (hersen)-bloeding. Trombocyten zijn het op één na meest gebruikte bloedproduct in de neonatologie. Er is noch voor erytrocyten, noch voor trombocyten, consensus over de transfusiegrens voor pasgeborenen.

### Navelstrengbloed

Als alternatief voor donor-RBC's onderzochten wij

of navelstrengbloed voor autologe bloedtransfusies kan worden gebruikt. Hiervoor keken wij of bij de geboorte al een inschatting kan worden gemaakt welk kind in de eerste levensmaand een RBC-transfusie nodig heeft. Een zwangerschapsduur  $< 32$  weken, het geboortegewicht en een Apgarscore  $< 6$  1 minuut na de geboorte waren onafhankelijk van elkaar geassocieerd met het risico op het nodig hebben van een RBC-transfusie.<sup>1</sup> Tevens onderzochten we de mogelijkheid navelstrengbloed te oogsten voor autologe RBC-transfusie. Voor 41% van de kinderen met een zwangerschapsduur  $\leq 32$  weken zou naar schatting het autologe navelstrengbloed voldoende zijn geweest om alle transfusies van de eerste 30 dagen te dekken.<sup>1</sup>

Het vervolgonderzoek betrof een gerandomiseerde studie om dit daadwerkelijk te onderzoeken. Als gevolg van het laag geogste volume en het bewerken van navelstrengbloed waren uiteindelijk voor slechts 27% van de kinderen met een transfusienoodzaak autologe RBC's beschikbaar. Binnen de houdbaarheid van het autologe RBC-product (21 dagen) betekent dit een dekking van 58% van de transfusies in deze groep.<sup>2</sup>

**Auteur:** mw. dr. J.S. von Lindern, kinderarts-neonatoloog, Groene Hart Ziekenhuis, locatie Jozef J-66, Postbus 1098, 2800 BB Gouda, tel.: 0182 50 50 50, e-mailadres: jeannette.von.lindern@ghz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: een deel van het onderzoek is gefinancierd door ZonMw. Onder andere Sanquin bloedvoorziening, het Willem Alexander Kinderziekenhuis Leiden en het Groene Hart Ziekenhuis Gouda hebben bijgedragen in de drukkosten van het proefschrift.

**Trefwoorden:** anemie, bloeding, navelstrengbloed, neonaten, prematuriteit, transfusie, trombocytopenie

**Key words:** anemia, hemorrhage, newborns, prematurity, thrombocytopenia, transfusion, umbilical cordblood

**Tabel 1.** Transfusie-indicaties.

Erythrocytentransfusiegrens	Hemoglobine in mmol/l
Beademing	8
Stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en extra O <sub>2</sub> -behoefte	7
Stabiele (premature) neonat, leeftijd <4 weken	6
Stabiel (prematuur) kind, leeftijd >4 weken	4,5
Trombocytentransfusiegrens	
<20 x 10 <sup>9</sup> /l	- altijd
<50 x 10 <sup>9</sup> /l	- <1.500 gram en <32 weken, ziek - manifeste bloeding - ingreep - na wisseltransfusie
<100 x 10 <sup>9</sup> /l	- extra corporele membraanoxygenatie - indien bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege transfusie geven
Indicaties bestraling	
Prematuren <32 weken en/of <1.500 gram tot 6 maanden na à terme	
Intra-uteriene transfusies, hierna tot 6 maanden na de à terme-datum	
Kinderen met een aangeboren gecombineerde immuundeficiëntie (SCID)	
Transfusie van eerste tot en met derde graad verwanten	
Wisseltransfusie bij kinderen <32 weken en/of <1.500 gram	
Indicaties Parvovirus B19 veilig	
Intra-uteriene transfusie (IUT)	
Na IUT tot 6 maanden na de à terme-datum	
Alle prematuren <32 weken en/of <1.500 gram	
Aangeboren of verworven hemolytische anemie zonder Parvovirus B19-antistoffen	
Cellulaire immuundeficiëntie zonder Parvovirus B19-antistoffen	
CMV-vrij alleen voor intra-uteriene transfusies.	
Transfundeer 15 ml/kg rode bloedcellen in 3 uur, zo mogelijk single-donorprogramma.	
Transfundeer 10 x 10 <sup>9</sup> /kg trombocyten, altijd leukocytengepleteerd, bij voorkeur afereseconcentraat van 1 donor.	

## Rode bloedcellen

Literatuuronderzoek liet zien dat er geen consensus is over RBC-transfusievolume en -grenzen.<sup>3</sup> Wij deden een prospectieve studie bij 2 groepen van

218 en 241 premature pasgeborenen (<32 weken zwangerschapsduur) opgenomen op 2 NICU's, met identieke RBC-transfusiegrenzen, maar een verschillend transfusievolume (15 versus 20 ml/kg). De ef-

**Aanwijzingen voor de praktijk**

1. Ter voorkoming van anemie bij pasgeborenen dienen maatregelen te worden genomen.
2. Alternatieven voor donor-rodebloedcel (RBC)-transfusies moeten verder worden onderzocht.
3. Een meer liberaal RBC- of trombocytentransfusiebeleid heeft geen voordelen boven een meer restrictief transfusiebeleid.
4. Korte- en langetermijneffecten van neonatale transfusies verdienen gerandomiseerd onderzoek.

fecten van dit verschillende volume op het aantal transfusies, totale transfusievolume en neonatale complicaties worden beschreven. In de subgroep kinderen met een zwangerschapsduur tussen 24 6/7 en 27 6/7 week werd een gelijk percentage kinderen getransfundeerd en ontvingen even vaak een transfusie. Dit leidde tot een significant verschil in totaal transfusievolume (77 ml/kg in de laagvolume-NICU versus 104 ml/kg in de hoogvolume-NICU;  $p < 0,01$ ). In de groep kinderen geboren met een zwangerschapsduur tussen 28 0/7 en 31 6/7 week was het totale transfusievolume vergelijkbaar, gegeven in 3 transfusies in de laagvolume-NICU tegenover 2 in de hoogvolume-NICU. Hierdoor was er in de laagvolume-NICU vaker blootstelling aan verschillende bloeddonoren, omdat er geen single-donorprogramma was. De samengestelde uitkomst van kortetermijneffecten was vergelijkbaar in de 2 groepen.<sup>4</sup> De overlevende kinderen geboren na een zwangerschapsduur van  $< 28$  weken zijn op de leeftijd van 24 maanden beoordeeld op de samengestelde uitkomst van neurologische ontwikkeling, doofheid, blindheid en overlijden na ontslag van de NICU. Er was geen significante relatie tussen deze uitkomst en het ontvangen RBC-transfusievolume tijdens de ziekenhuisopname.<sup>5</sup>

**Bloedplaatjes**

Wij onderzochten retrospectief het voorkomen van trombocytopenie en het risico hierbij op een intraventriculaire bloeding (IVH) bij een populatie van 1.727 pasgeborenen opgenomen op de NICU van het Leids Universitair Medisch Centrum. Het risico op trombocytopenie was 27%. Er was een significant verschil in het voorkomen van een IVH graad 2 of

meer bij pasgeborenen met trombocytopenie ( $< 150 \times 10^9/l$ ) vergeleken met pasgeborenen met een normaal aantal bloedplaatjes; 12% versus 5% ( $p < 0,01$ ). Er was geen correlatie tussen de ernst van de trombocytopenie en de ernst van de hersenbloeding.<sup>6</sup>

In het volgende onderzoek vergeleken we bij 2 NICU's zeer prematuur geboren met trombocytopenie die volgens een verschillende trombocytentransfusierichtlijn zijn behandeld. In de restrictieve transfusie-NICU werd een bloedplaatjestransfusie alleen gegeven bij een trombocytenaantal  $< 50 \times 10^9/l$  en een ernstige bloeding, ernstige hematomen of massale puntbloedinkjes van de huid, chirurgisch ingrijpen of de noodzaak van een invasieve procedure. In de liberale transfusie-NICU werd de transfusie-indicatie gesteld op het trombocytenaantal in combinatie met klinische kenmerken: 1)  $< 30 \times 10^9/l$  en stabiel, 2)  $< 50 \times 10^9/l$  en niet stabiel en/of geplande chirurgische ingreep, 3)  $< 100 \times 10^9/l$  bij pasgeborenen met een actieve bloeding en/of voorafgaand aan een wisseltransfusie. Het aantal kinderen dat een trombocytentransfusie kreeg was significant lager dan in de restrictieve transfusie-NICU (restrictief 15% (21/145) versus liberaal 31% (44/141);  $p = 0,001$ ). Ondanks het meer restrictieve transfusiebeleid was het aantal kinderen met een (ernstige) IVH vergelijkbaar ( $p = 0,38$ ). Onze conclusie is dan ook dat een meer liberaal transfusiebeleid het aantal bloedingen bij zeer prematuur geboren niet verlaagt.<sup>7</sup>

In 2 verschillende hoofdstukken beschrijven wij de RBC- en trombocytentransfusieprotocollen van de 10 Nederlandse NICU's naast de CBO-richtlijn 'Bloedtransfusie 2004' en de herziene CBO-richtlijn 'Bloedtransfusie 2011' en worden deze naast internationale richtlijnen gelegd. Transfusiegrenzen worden gegeven voor zowel RBC als trombocyten conform

de CBO-richtlijn 'Bloedtransfusie 2011' (zie *Tabel*, pagina 159). Ondanks een nationale richtlijn, heeft het merendeel van de 10 NICU's in Nederland een eigen transfusieprotocol voor bloedproducten, waarbij rekening wordt gehouden met de zwangerschapsduur en de mate van ziek zijn. In de internationale literatuur worden ook verschillende richtlijnen gehanteerd zonder eenduidige transfusiegrenzen.

## Conclusie

Maatregelen ter voorkoming van bloedarmoede dienen te worden genomen om het aantal RBC-transfusies te verminderen. Alternatieven voor donor-RBC-transfusies moeten verder worden onderzocht en geïmplementeerd. Er lijkt zowel voor RBC- als trombocyten-transfusies geen voordeel voor een liberaler boven een restrictiever transfusiebeleid, echter studies over (neurocognitieve) langetermijnontwikkelingen ontbreken. Het effect van bloedplaatjestransfusies op het risico van (hersens)bloeding is niet altijd duidelijk en vraagt om adequaat onderzoek. Transfusies of het onthouden hiervan kunnen (late) nadelige gevolgen hebben. Grote prospectieve gerandomiseerde studies naar veilige transfusiegrenzen voor erythrocyten en trombocyten met zowel focus op de kortetermijneffecten, maar vooral ook op de langetermijntekomen, zijn dan ook noodzakelijk.

## Referenties

1. Jansen M, Brand A, Von Lindern JS, et al. Potential use of autologous umbilical cord blood red blood cells for early transfusion needs of premature infants. *Transfusion* 2006;46:1049-56.
2. Khodabux CM, Von Lindern JS, Van Hilten JA, et al. A clinical study on the feasibility of autologous cord blood transfusion for anemia of prematurity. *Transfusion* 2008;48:1634-43.
3. Von Lindern JS, Brand A. The use of blood products in perinatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:272-81.
4. Khodabux CM, Hack KE, Von Lindern JS, et al. A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres. *Transfus Med* 2009;19:195-201.
5. Von Lindern JS, Khodabux CM, Hack KE, et al. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. *BMC Pediatr* 2011;11:48.
6. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, et al. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2011;11:16.
7. Von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Thrombocytopaenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F348-52.

*Ontvangen 30 juli 2012, geaccepteerd 9 oktober 2012.*