



# De erythrocyt en transfusie: potentiële neveneffecten en uitdagingen

Auteur V.M.J. Novotný

Trefwoorden erythrocytentransfusie, neveneffecten, transfusietherapie

## Samenvatting

Transfusie van erythrocyten kan gepaard gaan met diverse bijwerkingen. Infectie-overdracht is een potentieel risico bij elk getransfundeerd bloedproduct. Naast secundaire hemochromatose (ijzerstapeling) en allo-immunisatie zijn minder bekende bijwerkingen van erythrocytentransfusie beschreven. Dit zijn auto-immunisatie, immuunmodulerende werking, effecten op de microcirculatie, inflammatoire en trombogene effecten. Deze neveneffecten behoeven nadere evaluatie. Tijdens het bewaren van erythrocyten veranderen deze. Complexe metabole

veranderingen en veranderingen van de structuur van de erythrocyt liggen ten grondslag aan het zogenoemde erythrocytenstorage-lesion. Stoffen die vrijkomen uit de erythrocyt tijdens het bewaren, spelen mogelijk een rol bij de neveneffecten. Inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de complexe veranderingen van de erythrocyt tijdens de opslag en de relatie met het optreden van diverse neveneffecten, vormen een belangrijke uitdaging voor transfusie anno 2008.

*(Tijdschr Bloedtransfusie 2008;1:5-10)*

## Inleiding

Een van de eerste bloedtransfusies met humaan bloed vond plaats in de 17<sup>e</sup> eeuw onder supervisie van de bekende Britse vrouwenarts dr. James Blundell. Al in die tijd waarschuwde hij bloedtransfusie alleen toe te passen in geval van uiterste nood.<sup>1</sup> In de beginjaren van transfusie lagen donor en patiënt zij aan zij. Het bloed van de donor liep direct via een slangensysteem in de patiënt. In deze jaren was transfusie nog een hachelijke zaak. In de 19<sup>e</sup> eeuw volgden vele ontdekkingen en de veiligheid van transfusie werd duidelijk beter. Hiermee nam ook de toepassing van transfusie als therapeutisch ondersteunende behandeling toe. De veiligheid van transfusie werd verhoogd na de ontdekking van belangrijke bloedgroepsystemen, zoals het ABO-systeem in 1901 en later het resussysteem. Daarnaast maakten agglutinatietechnieken het compatibiliteitsonderzoek mogelijk. Hiermee verbeterde de selectie van een geschikt volbloedproduct zoals destijds nog werd gegeven.

Met de ontdekking van de werking van anticoagu-

lantia werd het mogelijk volbloed in de koelkast te bewaren alvorens te transfunderen aan de patiënt. Het beschikbaar komen van grote centrifuges waarmee volbloed kon worden gescheiden in componenten, maakte een eind aan het standaardgebruik van volbloed. Patiënten werden slechts met het benodigde bloedcomponent getransfundeerd: erythrocyten, trombocyten of plasma.

Filters voor het verwijderen van leukocyten uit erythrocyten en trombocyten, ter preventie van primaire HLA-immunisatie, werden geïntroduceerd. Diverse erythrocyten- en trombocytenbewaarmedia kwamen op de markt en werden gebruikt voor de verbetering van de kwaliteit van deze cellulaire producten tijdens het bewaren.<sup>2,3</sup>

Inzicht in het risico van overdracht van infecties via transfusie maakte ons in de jaren 80 van de vorige eeuw weer bewust van de noodzaak tot selectief transfunderen.<sup>2</sup> Donorbloed werd in de jaren die daarop volgden in toenemende mate getest op infectieziekten. Donoren worden thans met behulp van een uitgebreide vragenlijst geïnterviewd, waar-

**Tabel 1. Neveneffecten van erythrocyten-transfusie.**

Neveneffect	Mate van bewijsvoering
ijzerstapelingsgerelateerde orgaanschade	+
alloantistofvorming tegen erythrocyten	+
autoantistofvorming tegen erythrocyten	±
endotheelschade	±
nadelige effecten op de microcirculatie	±
inflammatoire/immunomodulerende effecten	±
trombogene effecten	±

+ = neveneffect bewezen, ± = neveneffect waarvoor aanwijzingen in de literatuur bestaan.

mee het risico op eventuele overdracht van infecties wordt nagegaan. Daarnaast wordt bij iedere donatie het donorbloed getest op de eventuele aanwezigheid van infecties zoals hepatitis B, C, hiv en humaan T-celleukemievirus (HTLV).

Klinisch transfusieonderzoek heeft de afgelopen tientallen jaren meer duidelijkheid gegeven over neveneffecten van transfusie, die op een ander vlak dan infectieoverdracht liggen.<sup>2</sup> Transfusies grijpen in binnen het immuunsysteem van de ontvanger. Het als lichaamsvreemd herkennen van bloedbestanddelen van het getransfundeerde bloedcomponent kan leiden tot een immuunrespons met antistofvorming en transfusiereacties. Bij patiënten met een sterk gestoorde afweer kunnen in de bloedproducten aanwezige lymfocyten van de donor reageren met cellen en weefsels van de patiënt: de zogenoemde 'transfusion associated graft-versus-host disease' (TA-GVHD). Dit kan worden voorkomen door bloedproducten te bestralen met  $\gamma$ -stralen, waardoor de donorcellen worden geïnactiveerd. Een van de nadelen van frequente erythrocyten-transfusies is ijzeroverbelasting, met ijzerstapeling en orgaanschade tot gevolg. Behalve ijzerstapeling suggereert de literatuur het bestaan van andere neveneffecten (zie *Tabel 1*). De getransfundeerde erythrocyt, veelal gezien als relatief saai dan wel onschuldige cel, lijkt betrokken te zijn bij veel neveneffecten.

### De erythrocyt en transfusie

Erythrocyten worden getransfundeerd voor het herstel of behoud van de zuurstofvoorziening van de

weefsels, zoals in situaties van groot bloedverlies of in geval van inadequate aanmaak door het beenmerg van de patiënt. Hemoglobine in de erythrocyt speelt een belangrijk rol bij het transport van zuurstof in de circulatie. Hemoglobine heeft tevens een zuurstofsensorfunctie en kan hypoxie registreren. Mede hierdoor kan de erythrocyt de bloedstroom in de weefsels reguleren, door het afgeven van vasodilatoren zoals stikstofoxide (NO) en adenosinetrifosfaat (ATP).<sup>4,5</sup>

Tijdens het bewaren van erythrocyten verandert de erythrocyt. Complexe metabole veranderingen en veranderingen van de structuur van de erythrocyt liggen ten grondslag aan het zogenoemde erythrocyten-storage-lesion.<sup>6-11</sup> Het transmembraaneiwit band 3 van de erythrocyt degradeert en speelt een centrale rol in het verouderingsproces van de bewaarde erythrocyten. Gedurende het bewaren verliezen erythrocyten kalium, adenosinedifosfaat (ADP) en ATP. Vrij hemoglobine en ijzer komen vrij uit de erythrocyt. Het membraan wordt meer rigide. Biologisch actieve lipiden en microvesikels worden gevormd.<sup>3</sup> De veranderingen aan de erythrocyt liggen mogelijk deels ten grondslag aan de diverse bijwerkingen. Stoffen die vrijkomen uit de erythrocyt tijdens het bewaren, spelen een rol bij neveneffecten, zoals veranderingen van de microcirculatie en de zuurstofvoorziening, endotheelschade en pro-inflammatie.<sup>2,4,10,12-14</sup>

Het inzicht in de veranderingen van de erythrocyt tijdens het bewaren en de relatie met de diverse beschreven bijwerkingen is nog beperkt en vraagt om nader onderzoek.

### Erythrocytenoverleving na transfusie

De erythrocytenoverlevingsduur is circa 120 dagen. Tijdens fysiologische erythrocytenveroudering degradeert band 3 en komen verouderingsantigenen op het membraan tot expressie, gevolgd door binding van autoloog IgG en fagocytose. Kupffercellen in de lever spelen hierbij een rol.<sup>11</sup>

Dagelijks wordt ongeveer 1% van de verouderde erythrocyten uit de circulatie verwijderd. Erythrocyten die zijn afgenomen bij een donor, overleven na transfusie veel korter. Veranderingen aan de erythrocyt tijdens het proces van de afname, de bewerking en het bewaren leiden tot een snelle klaring van circa 30% uit de circulatie binnen 24 uur na transfusie.<sup>15-18</sup> De oorzaak van dit snelle verlies van deze fractie na transfusie is niet bekend. Wel zijn er uit recent onderzoek aanwijzingen dat hieraan mogelijk een versnelling van het fysiologisch verou-



deringsproces van de erythrocyt ten grondslag ligt. Dit aanzienlijke verlies draagt bij tot een verhoging van de transfusiefrequentie, met meer blootstelling aan de diverse risico's van erythrocytentransfusie. Het voorkomen van hieraan ten grondslag liggende veranderingen van de erythrocyt is van belang. Hiervoor is onderzoek naar de verantwoordelijke mechanismen essentieel. Verbetering van erythrocytenbewaarmedia of het verwijderen van de erythrocytenfractie die versneld geklaard wordt, zijn mogelijke benaderingen.

### IJzerstapeling

Een eenheid erythrocyten bevat circa 200 mg ijzer. In een normaal dieet is circa 15 mg ijzer aanwezig, waarvan slechts 5-10% wordt opgenomen. De fysiologische capaciteit om ijzer weer uit te scheiden is zeer beperkt. De consequentie hiervan is dat vooral bij patiënten met een chronische erythrocytentransfusiebehoefte het risico op ijzerstapeling erg groot is. Meestal wordt de kritische grens na 100 erythrocytentransfusies bereikt. Bij ijzerstapeling wordt een overmatige depositie van ijzer in de weefsels van organen gezien. Het gevolg hiervan is orgaanschade en disfunctie van deze, vaak essentiële, organen zoals hart, lever en endocriene organen. Afhankelijk van de leeftijd waarop de ijzerstapeling ontstaat, ziet men groeivertraging, diabetes, hypothyreoïdie, hypogonadisme en decompensatio cordis. De opgetreden schade in de genoemde organen is veelal irreversibel. Het reduceren van de schade ten gevolge van ijzerstapeling door het toepassen van ijzerchelatietherapie is daarom van groot belang. Het vroegtijdig toepassen van ijzerchelatietherapie is essentieel voor de transfusieafhankelijke patiënt. Bij patiënten die meerdere transfusies ondergaan, wordt aanbevolen te starten met ijzerchelatie vanaf 10-20 erythrocytentransfusies en bij een ferritinegehalte  $>1.000 \mu\text{g/l}$ .<sup>19</sup> Hoewel van groot belang, kent ijzerchelatietherapie ook zijn beperkingen. Niet altijd is het mogelijk voldoende ijzer te verwijderen. Daarnaast kent chelatietherapie diverse bijwerkingen. Bij subcutane toediening ontstaan frequent irritatie en pijn op de plaats van toediening. Dit wordt door veel patiënten als onaangenaam ervaren, waardoor de therapietrouw niet altijd optimaal is. Daarnaast worden bij de orale chelatoren bijwerkingen zoals maag-darmklachten, lever- en nierfunctiestoornissen, gehoorstoornissen en visusafwijkingen gezien. Het streven naar reductie van de transfusiefrequentie door een verbetering van de erythrocytenoverleving na transfusie behoeft dus aandacht.<sup>19</sup>

### Allo- en autoimmunisatie

Door erythrocytentransfusie wordt de ontvanger blootgesteld aan meerdere bloedgroepantigenen. De immunrespons van de ontvanger kan resulteren in het ontstaan van erythrocytenantistoffen en hemolytische transfusiereacties. Het risico op het ontstaan van allo-immunisatie wordt geschat op circa 1 op 100 getransfundeerde eenheden.<sup>2</sup> Dit risico stijgt met een toenemend aantal erythrocytentransfusies en kan oplopen tot 20 tot 60% van de getransfundeerde patiënten.<sup>2,20</sup> Voor transfusieafhankelijke patiënten en vrouwen in de vruchtbare levensfase wordt geadviseerd te transfunderen met resus- en kellcompatibele erythrocyten, om antistofvorming tegen deze meest immunogene bloedgroepantigenen te voorkomen. In een muismodel toonden Hendrickson et al. aan dat wanneer sprake was van inflammatie bij de ontvanger, er makkelijker erythrocytenalloantistoffen werden gevormd.<sup>21</sup> Bij inflammatie werden erythrocytenantigenen in verhoogde mate door dendritische cellen gepresenteerd aan T-helpercellen, met als resultaat stimulatie van antistofvorming door B-lymfocyten. Onderzoek is nodig om na te gaan of dit ook geldt voor transfusie bij patiënten.

Het ontstaan van autoantistoffen tegen erythrocyten wordt bij circa 10% gemeld als neveneffect van erythrocytentransfusie. Zelfs ernstige auto-immuunhemolyse is beschreven na erythrocytentransfusie. De oorsprong van deze niet geringe bijwerking is onbekend. Een interactie met een veranderde erythrocyt tijdens het bewaren, met expressie van antigene structuren en de immunrespons dan wel inflammatie bij de ontvanger, ligt hier mogelijk aan ten grondslag.<sup>2,20-22</sup> Zimring et al. toonden het tot expressie komen van erythrocytenbloedgroepgeassocieerde peptiden tijdens het bewaren. De presentatie van deze peptiden door de dendritische cel aan T-cellen werd als mogelijke verklaring voor zowel de allo- als de auto-immunrespons tegen erythrocyten gegeven.<sup>22</sup>

### Inflammatie en immuunmodulatie

Transfusiegerelateerde immuunmodulatie wordt gedefinieerd als een immuunsuppressief dan wel (pro-) inflammatoir effect van bloedtransfusie met gevolgen voor het ziekteproces van de patiënt.<sup>12,13,21-23</sup> De invloed op het cytokineprofiel bij de ontvanger wordt gesuggereerd ten grondslag te liggen aan deze effecten. Zo worden een verhoging van IL-10 (een anti-inflammatoir cytokine) en een daling van

TNF- $\alpha$  (een pro-inflammatoir cytokine) beschreven, naast een versterkte humorale en verminderde cellulaire immuniteit. Deze effecten worden deels tenietgedaan door het verwijderen van leukocyten uit de erythrocyten.<sup>12</sup>

Het bewaren van erythrocyten heeft ook invloed op het proces van inflammatie bij de patiënt. Escobar et al. vonden een relatie tussen het bewaren van erythrocytenconcentraten en een verhoogde expressie van inflammatoire genen bij de patiënt.<sup>24</sup> Zij isoleerden RNA uit leukocyten van de ontvanger en vonden een verhoogde expressie van diverse met inflammatie samenhangende genen. Deze genen codeerden onder ander voor 'toll-like' receptoren, IL-8, complement en prostaglandinen. Al deze factoren spelen een belangrijke rol binnen de ontstekingscascade. Escobar et al. suggereerden dat deze geactiveerde genen kunnen bijdragen aan ontsteking en orgaanfalen. Het effect was beduidend minder sterk wanneer de leukocyten uit de erythrocyten verwijderd waren. Sparrow et al. analyseerden de expressie van diverse celadhesiemoleculen (CAM's) op de erythrocyt: glycoforine A (GPA), CD44, CD47, CD58, CD147. Oudere erythrocyten toonden een verlaagde expressie van deze CAM's. Dit was vooral het geval bij erythrocytenconcentraten waaruit de leukocyten niet waren verwijderd. Niet van alle CAM's is de functie op de erythrocyt bekend. Een verlaagde CD47- en GPA-expressie wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van erythrocyten. Sparrow et al. suggereerden dat de verlaagde expressie van CAM's tijdens het bewaren mogelijk van invloed is op de erythrocytenoverleving na transfusie. De consequenties van een veranderde expressie van deze CAM's voor het immuunsysteem van de ontvanger zijn niet bekend. Duidelijk is dat erythrocytentransfusies het immuunsysteem van de ontvanger kunnen beïnvloeden. Nader onderzoek naar de consequenties voor diverse patiëntenpopulaties, zoals de hemato-oncologische en de transfusieafhankelijke patiënt, is dus zeker geïndiceerd.

### Endotheelschade, microcirculatie en trombogene effecten

Tijdens het bewaren van de erythrocyt komen hemoglobine en ADP vrij uit de erythrocyt. Hemoglobine kan bij chronische blootstelling hieraan schade aan het endotheel geven. ADP kan trombocyten activeren en bijdragen aan het trombogene effect. Bij bewaren van erythrocyten daalt het gehalte NO. Het NO is een belangrijke flowregulator. Daling van het

NO-gehalte kan leiden tot een verminderde microcirculatie met gevolgen voor de zuurstofvoorziening van de betreffende weefsels. NO beschermt trombocyten tegen activering. Een vermindering van dit beschermende effect op zich kan weer bijdragen aan het trombogene effect van erythrocytentransfusies.<sup>4,12,25,26</sup>

Bij veroudering van de erythrocyten tijdens het bewaren worden microvesikels gevormd.<sup>11</sup> Tijdens de fysiologische veroudering worden deze microvesikels snel weggevangen uit de weefsels. Het is niet duidelijk of dit ook gebeurt met de vesikels die afkomstig zijn van de getransfundeerde erythrocyt. Wel is bekend dat microvesikels trombogeen kunnen zijn. Nader onderzoek naar de rol van erythrocytenvesikels is dus nodig om het risico hiervan te kunnen beoordelen. Een langere periode van inflammatie, zoals gezien kan worden bij een met chemotherapie behandelde hemato-oncologische patiënt, gaat gepaard met verhoogde CD40L-spiegels. CD40 is een TNF-receptor. Binding van CD40 en de ligand CD40L is van belang voor de interactie tussen T-helpercellen en B-cellen in de stimulatie van antistofvorming. CD40L komt vrij uit geactiveerde trombocyten. Transfusie met bloedcomponenten bleek het vrijkomen van CD40L uit trombocyten te kunnen induceren. Een verhoging van de interactie van CD40 met het CD40L stimuleert de expressie van weefselfactor op macrofagen, geeft aanleiding tot een vermindering van de fibrinolytische activiteit en draagt bij aan het potentiële trombogene effect van transfusies.<sup>12</sup>

### De erythrocytentransfusieafhankelijke patiënt

Patiënten met myelodysplasie, aplastische anemie of hemoglobinopathie zijn over het algemeen langdurig afhankelijk van erythrocytentransfusies. Zij worden via de frequente transfusies regelmatig blootgesteld aan de diverse potentiële risico's van erythrocytentransfusie.

Een transfusieafhankelijke patiënt met de diagnose myelodysplastische syndroom of met een hemoglobinopathie ontvangt gemiddeld 2 eenheden erythrocyten per 2 weken. Naast ijzerstapeling zijn er indicaties dat diverse andere erythrocytentransfusiegerelateerde factoren kunnen bijdragen aan orgaanschade. Erythrocytentransfusie heeft mogelijk invloed op het endotheel, de microcirculatie en heeft trombogene effecten.

Bij de met chemotherapie behandelde hemato-onco-



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Gedurende het afname- en preservatieproces van erythrocyten is sprake van complexe metabole en structurele veranderingen.
2. Veranderingen tijdens de erythrocytenpreservatie dragen mogelijk bij aan additionele neveneffecten van erythrocytentransfusie.
3. De transfusieafhankelijke patiënt wordt langdurig blootgesteld aan de neveneffecten van erythrocytentransfusie.
4. Erythrocytentransfusies dragen bij aan inflammatie.
5. De identificatie van patiënten met een verhoogd risico op inflammatoire effecten van erythrocytentransfusie is van belang.
6. Nader onderzoek naar de mogelijkheden van preventie van de nadelige effecten van erythrocytentransfusie is geïndiceerd.

logische patiënt en de patiënt die een stamceltransplantatie ondergaat is veelal reeds sprake van een inflammatoire conditie. Bij hen kunnen erythrocytentransfusies het inflammatoire proces versterken en de conditie van de patiënt nadelig beïnvloeden. Het verkrijgen van beter inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de neveneffecten van erythrocytentransfusie, is van groot belang. Daarnaast kan het reduceren van de transfusiefrequentie bijdragen aan de reductie van de neveneffecten. Dit betekent dat inzicht nodig is in de mechanismen die leiden tot verandering van de erythrocyt tijdens het afname- en bewaarproces en tot het verlies van 30% van de getransfundeerde erythrocyten binnen 24 uur na transfusie.

### Conclusie

Naast bekende bijwerkingen van erythrocytentransfusie zoals ijzerstapeling en allo-immunisatie, suggereert de literatuur andere neveneffecten. De invloed op de microcirculatie en het endotheel worden genoemd, naast trombogene en inflammatoire effecten. Veranderingen aan de erythrocyt tijdens het bewaren spelen mogelijk een rol.

Nader onderzoek naar de klinische consequenties van deze bevindingen is van groot belang en vormt een belangrijke uitdaging voor transfusie anno 2008.

### Referenties

1. Blundell J. Some account of a case of obstinate vomiting in which an attempt was made to prolong life by the injection of blood into the veins. *Med Chir Trans* 1818;10:310-2.
2. Klein HG, Spahn DR, Carson JL Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007;370:415-21.
3. Hess JR. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang* 2006;91:13-9.
4. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang* 2007;93:12-8.
5. Hogman CF, Meryman HT. Red blood cells intended for transfusion: quality criteria revisited. *Transfusion* 2006;46:137-42.
6. Bosman GC, Willekens FL, Werre JM. Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? *Cell Physiol Biochem* 2005;16:1-8.
7. Kay M. Immunoregulation of cellular life span. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:85-111.
8. Kay MM, Bosman GJ, Johnson GJ, Beth AH. Band-3 polymers and aggregates, and hemoglobin precipitates in red cell aging. *Blood Cells* 1988;14:275-89.
9. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of the fittest? - Survival of stored red blood cells after transfusion. *Cell Mol Biol* 2004;50:197-203.
10. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effect of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003;31(12 suppl):S687-97.
11. Willekens FL, Werre JM, Kruijt JK, Roerdinkholder-

Stoelwinder B, Groenen Dopp YA, Van den Bos AG, et al. Liver Kupffer cells rapidly remove red blood cell-derived vesicles from the circulation by scavenger receptors. *Blood* 2005;105:2141-5.

12. Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusion. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:167-74.

13. Kristiansson M, Soop M, Saraste L, Sundqvist KG. Cytokines in stored red blood cell concentrates: promoters of systemic inflammation and simulators of acute transfusion reactions? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:496-501.

14. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood* 2002;100:879-87.

15. Mollison PL. Methods of determining the posttransfusion survival of stored red cells. *Transfusion* 1984;24:93-6.

16. Mollison PL. Survival of fetal red blood cells. *Transfusion* 2005;45:1985.

17. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, De Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion; a comparison between red cell concentrates of different storage periods. Submitted for publication.

18. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber SM, et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem* 2005;15:195-202.

19. Barton JC. Optimal management strategies for iron overload. *Drugs* 2007;67:685-700.

20. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004;44:67-72.

21. Hendrickson JE, Desmarests M, Deshpande SS, Chadwick TE, Hillyer CD, Roback JD, et al. Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2006;46:1526-36.

22. Zimring JC, Spitalnik SL, Roback JD, Hillyer CD. Transfusion-induced autoantibodies and differential immuno-

genicity of blood group antigens: a novel hypothesis. *Transfusion* 2007;47:2189-96.

23. Vamkames EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality; an updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007;92:224-32.

24. Escobar GA, Cheng AM, Moore EE, Johnson JL, Tannahill C, Baker HV, et al. Stored packed red blood cell transfusion up-regulates inflammatory gene expression in circulating leukocytes. *Ann Surg* 2007;246:129-34.

25. Sparrow RL, Healey G, Patton KA, Veale MF. Red blood cell age determines the impact of storage and leukocyte burden on cell adhesion molecules, glycophorin A and the release of annexin V. *Transfus Apher Sci* 2006;34:15-23.

26. Messana I, Ferroni L, Misiti F, Girelli G, Pupella S, Castagnola M, et al. Blood bank conditions and RBCs: the progressive loss of metabolic modulation. *Transfusion* 2000;40:353-60.

Ontvangen 3 januari 2008, geaccepteerd 13 februari 2008.

## Correspondentieadres

Mw. dr. V.M.J. Novotný, internist-hematoloog/  
bloedtransfusiespecialist

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie  
Immunologie (469)  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
Tel.: 024 361 47 62  
E-mailadres: v.novotny@hemat.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.