

Bewaarduur van erythrocytenproducten

Storage time of red blood cell products

L.M.G. van de Watering

Samenvatting

De NEJM-publicatie van Koch et al. in 2008, waarin erythrocytentransfusies ouder dan 14 dagen zouden leiden tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit, heeft tot veel discussie geleid. Enerzijds over de bewaarduur van erythrocytenproducten, anderzijds over de gebrekkige kwaliteit van het bewaarduuronderzoek. De meeste observationele publicaties op dit terrein blijken te kort te schieten in het ontwerp en/of de analyse van de studie. Hierdoor zijn er weinig betrouwbare observationele gegevens om beleid op te baseren. De lopende 'randomised controlled trials' (RCT's) zullen pas over enkele jaren met resultaten komen. Hierbij dient tevens te worden bekeken of de resultaten van de Noord-Amerikaanse RCT's direct te vertalen zijn naar de Europese situatie. Kijkend naar de Europese studies, is er geen enkele indicatie om de maximale bewaarduur van erythrocytenproducten aan te passen.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:78-83)

Summary

The NEJM paper by Koch et al. in 2008, claiming red cell transfusions older than 14 days increased morbidity and mortality, led to extensive discussions. Some focussed on the storage time of red cell products, others on the lack of quality of storage time research. Most observational studies on this topic are hampered by shortcomings in the design and/or analyses. As a result there is hardly any reliable observational data available to formulate transfusion policies. Running randomised controlled trials will still take some years to report their results, and whether the results from the North-American studies also hold true for the European situation remains a mystery. Based on the European studies, there is no indication to reduce the maximum storage time of red cells.

Inleiding

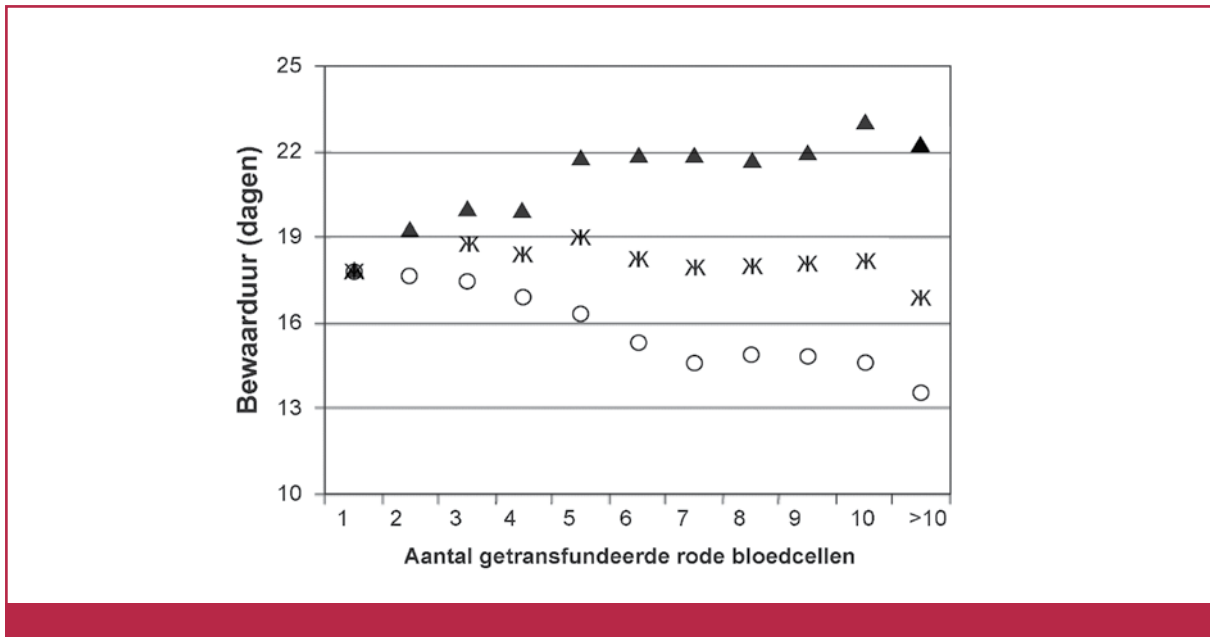
Tijdens het bewaren van erythrocyten voor transfusie vinden er verschillende veranderingen plaats in, op en om deze cellen. Deze veranderingen worden meestal omschreven als 'storage lesion'. De stijging van het extracellulaire kalium kan bij pediatrische patiëntjes klinische consequenties hebben, reden waarvoor bij hen, bij massale transfusie, in de 'CBO-richtlijn Bloedtransfusies' (update 2011) erythrocytenproducten van maximaal 5 dagen worden aangeraden. De meest besproken andere veranderingen van het erythrocytenproduct tijdens het bewaren zijn de afnemende con-

centraties 2,3-difosfoglyceraat (DPG) en adenosinetrifosfaat (ATP) in de erythrocyten; de toenemende rigiditeit van de erythrocyten en de accumulatie van metaboliëten en cytokines in het bewaarmedium. Al deze veranderingen zijn onomstotelijk aangetoond en staan dan ook niet ter discussie.¹ Wat nog wel uitgebreid wordt bediscussieerd is of deze veranderingen ook klinische consequenties tot gevolg hebben en of de huidige maximale bewaarduur, in Nederland 35 dagen, hierom moet worden ingekort. Na jaren met slechts sporadisch een publicatie over dit onderwerp is sinds het artikel van Koch et al. in 2008 de

Auteur: dhr. dr. L.M.G. van de Watering, senior-onderzoeker, Sanquin – Leids Universitair Medisch Centrum, Jon J. van Rood Centrum voor klinisch transfusiegeneskundig onderzoek, Plesmanlaan 1a, 2333 BZ Leiden, tel.: 071 568 50 66, e-mailadres: l.vandewatering@sanquin.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bewaarduur erythrocyten, complicaties, transfusiebeleid

Key words: complications, policy making, red cell storage time



Figuur 1. Het totaal aantal getransfundeerde rode bloedcellen gecorreleerd met de bewaarduur van (▲) de oudste eenheid, (○) de jongste eenheid en (Ж) het gemiddelde van alle eenheden bij 2.732 Nederlandse ‘coronary-artery bypass graft’-patiënten.

bewaarduur van erythrocyten ineens een ‘hot topic’ geworden.

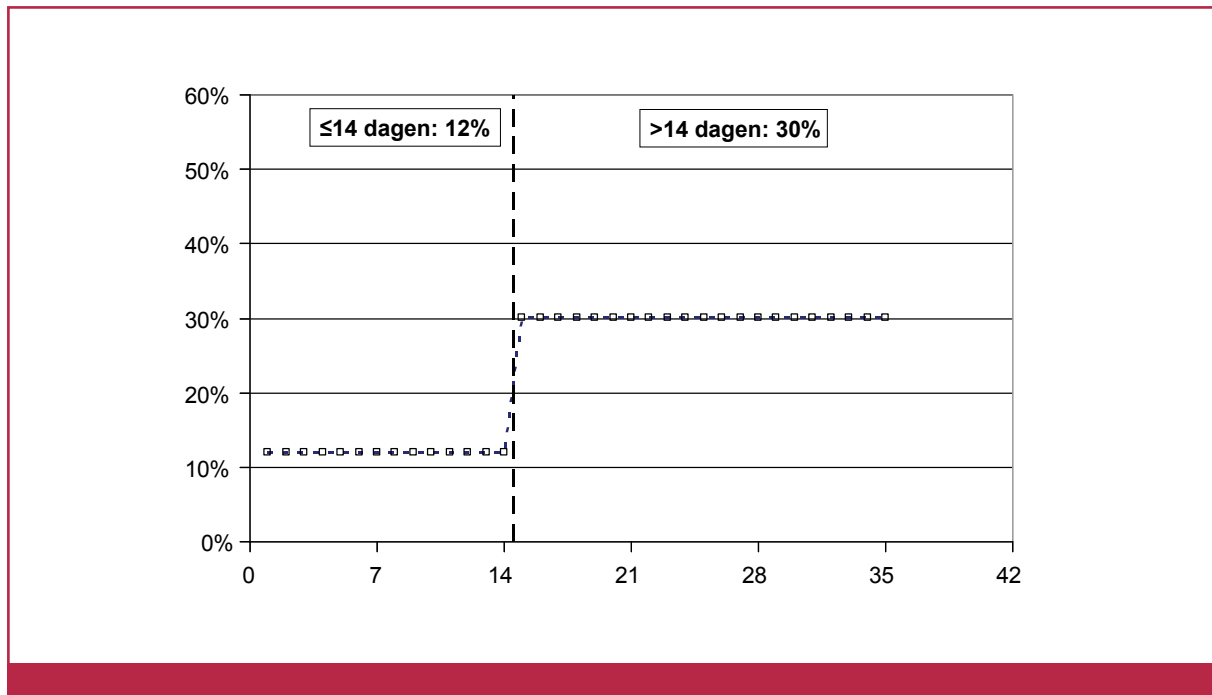
Observationele studies voor 2008

In 1994 rapporteerden Martin et al. in een abstract dat er een associatie was gevonden tussen een langer intensievecare(IC)-verblijf en de bewaarduur van erythrocytentransfusies.² In de daaropvolgende 14 jaren verschenen er verschillende artikelen die in-vitro veranderingen beschreven, maar slechts sporadisch artikelen die de associatie onderzochten van de bewaarduur met klinische eindpunten als mortaliteit, IC-verblijf, ziekenhuisverblijf, orgaanfalen en/of infecties. Behalve verschillende eindpunten werden in deze studies ook verschillende variabelen voor bewaarduur gebruikt, zoals de gemiddelde bewaarduur van alle rodebloedcelconcentraten (RBC), de bewaarduur van de oudste eenheid, het aantal eenheden ouder dan 14 of 21 dagen, enzovoort. Veelal betrof het kleine studies (<100 patiënten) met een relatief grote kans op een type-I-fout (vals-positief), waardoor ook publicatiebias een rol kan spelen.³⁻⁷ De resultaten van al deze studies kwamen totaal niet met elkaar overeen, waardoor geen consensus te bereiken was over mogelijke klinische effecten van ‘lang’ bewaarde erythrocytenproducten. In 2008 verschenen

er ineens 7 studies, variërend van 66 tot >6.000 patiënten, die de associatie van de bewaarduur met klinische eindpunten onderzochten. Hieronder waren ook de eerste publicaties van kleine studies die geen associatie met bewaarduur vertoonden. Wederom waren de resultaten van al deze studies conflicterend, maar het onderwerp stond wel ineens volop in de belangstelling.

Na 2008

De publicatie van Koch et al. in 2008 heeft de meeste discussies doen oplaaien.⁸ Natuurlijk is er over de bewaarduur van erythrocytenproducten gesproken, waarbij behalve in de medische literatuur ook in de lekenpers uitgebreid de resultaten en conclusies zijn gepresenteerd als nieuwe bevindingen welke tot veranderingen zouden moeten leiden. Minder zichtbaar, maar veel belangrijker, is de discussie over de gebrekkige kwaliteit van het bewaarduuronderzoek in het algemeen, en de Koch-studie in het bijzonder.⁹⁻¹¹ Veel studies vertonen gebreken in ontwerp en/of analyse wat tot een overschatting van het risico van langbewaarde erythrocyten heeft geleid en daarmee tot foutieve of ongefundeerde conclusies. Meestal zijn groepen vergeleken die, behalve in de bewaarduur van erythrocytentransfusies, verschilden in



Figuur 2. Gesuggereerde relatie tussen bewaarduur en percentage complicaties na een fictieve analyse gedichotomiseerd bij 14 dagen, 12% versus 30%. Hierbij lijkt een omslagpunt op dag 14 te bestaan.

veel meer belangrijke klinische factoren, zonder hiernaar te kijken. In de studie van Koch et al., met >6.000 patiënten, is hier echter wel naar gekeken. Tussen hun groepen cardiochirurgische patiënten met verse of oude RBC's werden onder andere significante verschillen gevonden in uitgangsparameters als leeftijd van de patiënt, linkerventrikelfunctie, NYHA-klasse en perifeer vaatlijden. Vervolgens zijn vrijwel alle analyses naar morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd en gerapporteerd (met imposante p-waarden en dramatische overlevingscurves) zonder te corrigeren voor de gevonden verschillen in uitgangsparameters.⁸ De ingezonden brieven kwalificeren dit onderzoek dan ook terecht als overinterpretatie van ongecorrigeerde gegevens.¹¹ Goed observationeel onderzoek naar de mogelijke effecten van langbewaarde erythrocytenproducten blijkt in de praktijk veel gecompliceerder dan de meeste auteurs, reviewers en lezers zich realiseren.⁹

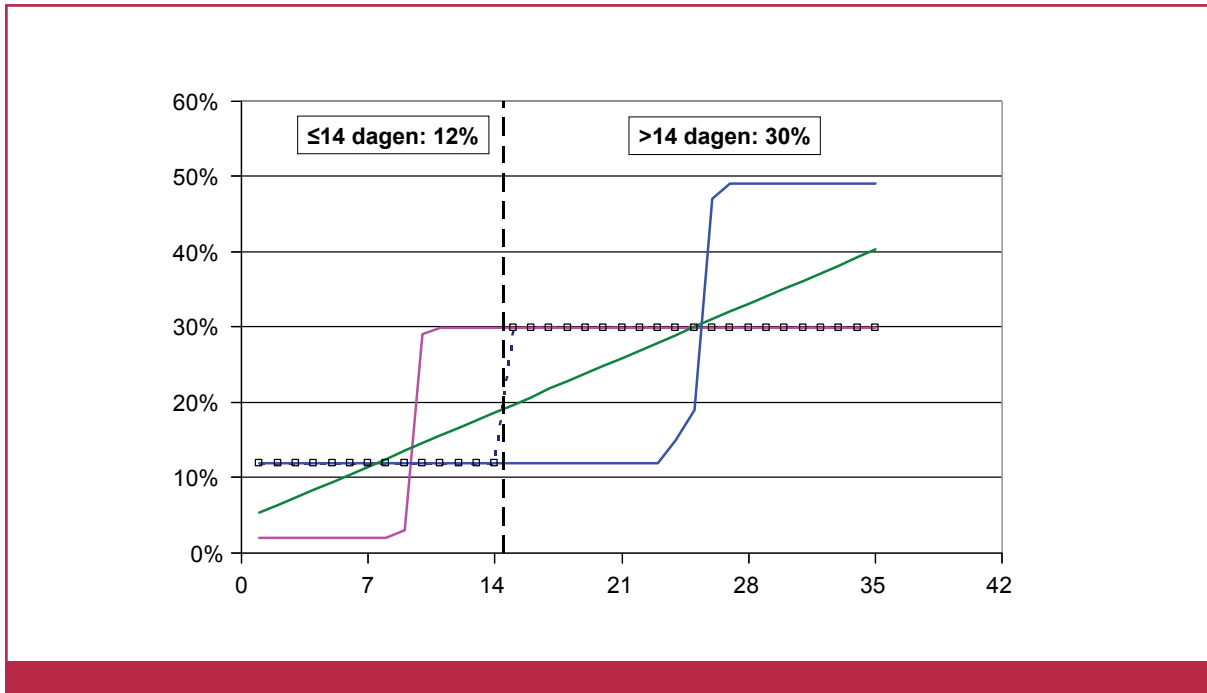
Ontwerp

Een elementaire ontwerpfout, die niet alleen in bewaarduurstudies voorkomt, betreft het gebruik van niet-getransfundeerde patiënten als controlegroep voor een getransfundeerde populatie. Deze controle-

groep zal gemiddeld in een betere klinische conditie zijn geweest dan de patiënten die wel transfusieondersteuning nodig hadden. Dit verschil zal bovenop een eventueel verschil door bewaren komen, en deze studies zullen daarom altijd het risico van bewaren overschatten.^{5,12}

Meerdere studies met een 'case-control'-ontwerp rapporteren significant oudere 'oudste' eenheden, of meer eenheden ouder dan x dagen, in de patiëntengroep met complicaties. Helaas hebben niet al deze studies ook gekeken naar het totale aantal eenheden wat is getransfundeerd aan iedere patiënt. De studies die dit wel deden, zagen dat de associatie met de bewaarduur vrijwel volledig werd verklaard door het verschil in het totale aantal getransfundeerde eenheden.^{6,7} De patiëntengroepen met complicaties hebben gemiddeld meer transfusies ontvangen en met meer transfusies wordt de oudste eenheid gemiddeld steeds ouder (zie *Figuur 1*, pagina 79).

In de meeste studies is informatie van alle getransfundeerde eenheden tijdens een ziekenhuisopname verzameld, waarna vervolgens de oudste eenheid, de jongste, de gemiddelde bewaarduur en/of het aantal eenheden ouder dan x dagen is bepaald voor verdere analyses.^{7,12,13} Hierbij hebben de meeste studies niet apart voor ieder eindpunt gecontroleerd of er ook



Figuur 3. Alternatieve relaties tussen bewaarduur en complicaties na een fictieve analyse gedichotomiseerd bij 14 dagen, met 12% versus 30%. Hieruit blijkt dat, puur gebaseerd op de gegevens, dag 14 niet speciaal hoeft te zijn en een omslagpunt zich nog steeds overal kan bevinden en niet eens noodzakelijk is.

transfusies zijn gegeven nadat de te analyseren complicatie zich al had ontwikkeld (infectie, IC-verblijf, diepe veneuze trombose, enzovoort). Transfusies gegeven na het ontwikkelen van een complicatie kunnen het verschil onterecht beïnvloeden. Deze transfusies zullen bij mensen met een complicatie de oudste eenheid onterecht ouder (nooit jonger) kunnen maken en het aantal eenheden ouder dan x dagen onterecht groter, nooit kleiner.

Bewaarduurvariabelen

In de literatuur zijn veel verschillende bewaarduurvariabelen gebruikt, alle met hun eigen voor- en nadelen. Het meest gebruikt is de bewaarduur van de oudste eenheid. Hierbij wordt het volledig klinische beloop geassocieerd aan 1 eenheid en zal de relatie met het aantal eenheden ongecorrigeerd tot overschatting leiden van de associatie tussen oudere erythrocyten en complicaties. Bij het gebruik van de jongste eenheid in de analyse is eveneens het volledig klinische beloop geassocieerd aan 1 eenheid, maar hier zal de relatie met het aantal eenheden ongecorrigeerd tot onderschatting leiden van een beschermend effect van jonge erythrocyten op complicaties.⁷ De gemid-

delde (of mediane) bewaarduur houdt rekening met alle eenheden, maar weer niet met de distributie van eventuele uitschieters. Al deze variabelen dienen bij voorkeur als continue variabelen te worden geanalyseerd, omdat dan de meeste informatie wordt gebruikt. Helaas wordt in veel studies een afkapwaarde van 14 dagen gebruikt.

Het aantal eenheden ouder dan x dagen heeft als grootste nadeel dat deze variabele zeer sterk geassocieerd is aan het totaal aantal eenheden.⁴ Dit is minder het geval wanneer het percentage eenheden ouder dan x dagen wordt gebruikt.¹⁴ Beide variabelen hebben het nadeel dat er vooraf een afkapwaarde wordt bepaald. Bij een vooraf gekozen afkapwaarde (dichotomisatie) maken veel auteurs een cirkelredenering door een gevonden verschil te interpreteren als bewijs dat de gekozen afkapwaarde een essentiële rol speelt in het onderliggende mechanisme (zie *Figuur 2*). Wanneer bij een afkapwaarde van 14 dagen meer complicaties worden gezien na ‘oude’ erythrocyten, zoals in de Koch-studie, wordt gesuggereerd om de maximale bewaarduur richting 14 dagen terug te brengen.⁸ Wanneer echter oudere erythrocytenproducten inderdaad meer complicaties zouden veroorzaken, dan zal bij een grote studie als gevolg van de dichotomisatie bij iedere

afkapwaarde een verschil worden gevonden, ongeacht waar een eventueel omslagpunt in het onderliggende mechanisme zich zal bevinden. Informatie over een mogelijk omslagpunt is alleen door het zoeken naar de optimumafkapwaarde te verkrijgen, nooit met het gebruik van 1 vooraf gekozen afkapwaarde (zie *Figuur 3*, pagina 81).⁹

Analyses

Veel van de observationele studies rapporteren de resultaten van univariate analyses. Hierbij is, per definitie, geen correctie uitgevoerd voor een disbalans in prognostische factoren tussen de vergeleken patiëntengroepen. Naast de eerder genoemde disbalans in aantal getransfundeerde eenheden, zal er meestal ook een disbalans in ABO-bloedgroepen bestaan. Erythrocytenproducten met bloedgroep 0 hebben nu eenmaal een hogere doorloopsnelheid. Hierdoor zullen patiënten met bloedgroep 0 veel vaker in de ‘verse’ groep terechtkomen en non-0-patiënten vaker in de ‘oude’ groep.⁸ Bij analyses naar ABO-geassocieerde eindpunten, zoals bijvoorbeeld trombo-embolische complicaties (en mogelijke gevolgen hiervan als opnameduur of mortaliteit), zal ook deze disbalans tot overschatting van de associatie met bewaarduur kunnen leiden.

Met multivariabele analyses en/of met behulp van ‘propensity scores’ kan worden gecorrigeerd voor een disbalans in risicofactoren. Hierbij corrigeert men natuurlijk alleen voor die factoren die zijn gemeten en geïncorporeerd in het model. Wanneer een bekende risicofactor als het aantal transfusies hierbij niet wordt meegenomen of zelfs expliciet buiten het model wordt gehouden, dienen er grote vraagtekens te worden geplaatst bij de conclusies van de betreffende analyses.^{4,15,16}

Gerandomiseerde studies

De tot nu toe gepubliceerde gerandomiseerde studies zijn allemaal haalbaarheidstudies of pilotstudies geweest.¹⁷⁻¹⁹ Hierbij is de studiegrootte te klein om tot een uitspraak over de klinische eindpunten te komen. Gecombineerd met de observationele studies hebben zij vormgegeven aan de lopende RCT’s.

Bij het bestuderen van de tientallen observationele studies die het bewaren van erythrocytenproducten hebben onderzocht, is het opvallend dat de Noord-

Amerikaanse studies (voornamelijk in de Verenigde Staten) vrijwel allemaal minstens 1 negatieve associatie met de bewaarduur rapporteren. Daarentegen rapporteren de niet-Noord-Amerikaanse studies (voornamelijk Europa) vrijwel allemaal dat er geen negatieve associatie met de bewaarduur is gevonden. In de Verenigde Staten is het productieproces van erythrocytentransfusies afwijkend van de Nederlandse (≈ Europese) situatie. De scheiding van het plasma vindt plaats na een ander centrifugeprotocol waarna de ‘buffy-coat’, met trombocyten en leukocyten, niet van het erythrocytenproduct wordt gescheiden. De samenstelling van de toegevoegde erythrocytenbewaardvloeistof is ook anders en er wordt langer, tot 42 dagen, bewaard. Ook is leukocytendepletie door middel van filtratie geen standaardprocedure voor Amerikaanse erythrocytenproducten. Deze gegevens worden extra belangrijk wanneer we ons realiseren dat de lopende RCT’s naar mogelijke effecten van bewaarde erythrocytenproducten (NCT00326924; NCT00458783; NCT00751322; NCT00991341; NCT01274390; ISRCTN44878718) allemaal in Noord-Amerika zijn opgestart. Of de resultaten van al deze studies straks ook van toepassing zijn in de Europese situatie is dus nog maar de vraag. Mede daarom is in de Canadese ABLE-studie (ISRCTN 44878718) tegenwoordig ook Europese participatie vanuit Frankrijk, en binnenkort ook vanuit Groot-Brittannië en Nederland. Daarnaast wordt er in Europa gewerkt aan een aantal nationale studies, onder andere NTR2662 in Nederland.

Conclusie

Veel van de observationele studies op dit gebied blijken door het studieontwerp en/of de analysevorm de risico’s van langer bewaarde erythrocytenproducten te overschatten. Het geobserveerde verschil in resultaten tussen de Noord-Amerikaanse en Europese observationele studies suggereert een mogelijke rol voor het productieproces. Dit dient straks tot voorzichtigheid te leiden bij het verwerken van de conclusies van de lopende Noord-Amerikaanse RCT’s naar de Europese situatie. Hoewel alle aangetoonde in-vitroveranderingen als kwaliteitsverlies van het erythrocytenproduct kunnen worden geïnterpreteerd, is er op dit moment geen klinische indicatie om in Nederland de maximale bewaarduur, van 35 dagen, voor erythrocytenproducten te reduceren.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. De meeste observationele studies hebben het risico van het bewaren van erythrocytenproducten overschat.**
- 2. De meeste studies met Nederlandse (of vergelijkbare) erythrocytenproducten vinden in de multi-variabele analyses geen nadelige resultaten met langer bewaren.**
- 3. Met uitzondering van massale transfusies bij kinderen, is er geen klinische indicatie voor het reduceren van de maximale bewaarduur van erythrocytenproducten tot minder dan 35 dagen.**

Referenties

1. Van de Watering L. Red cell storage and prognosis. *Vox Sang* 2011; 100:36-45.
2. Martin CM, Sibbald WJ, Lu X, Hebert P, Schweitzer I. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. *Clin Invest Med* 1994;17(Suppl 4):124.
3. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can.J.Anaesth* 1997;44:1256-61.
4. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:570-2.
5. Mynster T, Nielsen HJ. The impact of storage time of transfused blood on postoperative infectious complications in rectal cancer surgery. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:212-7.
6. Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL, Marin-Niebla A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003;98:815-22.
7. Van de Watering L, Lorinser J, Versteegh M, Westendorp R, Brand A. Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. *Transfusion* 2006;46:1712-8.
8. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihajevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-39.
9. Van de Watering L. Pitfalls in the current published observational literature on the effects of red blood cell storage. *Transfusion* 2011;51:1847-54.
10. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 2009;49:1384-94.
11. Benjamin RJ, Dodd RY. Red-cell storage and complications of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2840-1.
12. Vandromme MJ, McGwin G Jr, Marques MB, Kerby JD, Rue LW, III, Weinberg JA. Transfusion and pneumonia in the trauma intensive care unit: an examination of the temporal relationship. *J Trauma* 2009;67:97-101.
13. Spinella PC, Carroll CL, Staff I, Gross R, Mc Quay J, Keibel L, et al. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care* 2009;13:R151.
14. Dessertaine G, Hammer L, Chenais F, Remy J, Schwebel C, Tabah A, et al. [Does red blood cell storage time still influence ICU survival?]. *Transfus Clin Biol* 2008;15:154-9.
15. Offner PJ, Moore EE, Biffi WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002;137:711-6; discussion 716-7.
16. Keller ME, Jean R, LaMorte WW, Millham F, Hirsch E. Effects of age of transfused blood on length of stay in trauma patients: a preliminary report. *J Trauma* 2002;53:1023-5.
17. Schulman CI, Nathe K, Brown M, Cohn SM. Impact of age of transfused blood in the trauma patient. *J Trauma* 2002;52:1224-5.
18. Hebert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, Blajchman M, Martineau R, Clinch J, et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg* 2005;100:1433-8.
19. Bennett-Guerrero E, Stafford-Smith M, Waweru PM, Bredehoeft SJ, Campbell ML, Haley NR, et al. A prospective, double-blind, randomized clinical feasibility trial of controlling the storage age of red blood cells for transfusion in cardiac surgical patients. *Transfusion* 2009;49:1375-83.

Ontvangen 19 augustus 2011, geaccepteerd 5 januari 2012.