



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Neonatal transfusion practices

Lindern, J.S. von

### Citation

Lindern, J. S. von. (2011, October 27). *Neonatal transfusion practices*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17989>

Version: Corrected Publisher's Version

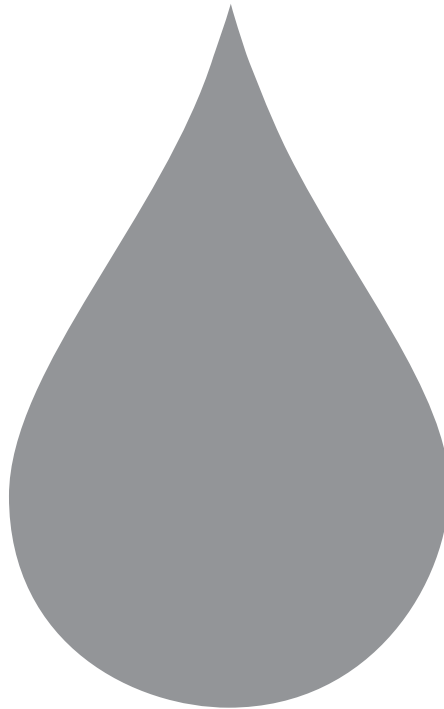
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17989>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 7

# Erythrocyten transfusie bij neonaten: huidige praktijk en gereviseerde landelijk richtlijn



Jeannette S. von Lindern, Anneke Brand, Enrico Lopriore,  
namens de werkgroep CBO-richtlijn bloedtransfusie 2011

*Submitted*

## Samenvatting

**Doel 1.** Inventariseren van de huidige protocollen met betrekking tot erythrocyten transfusies bij pasgeborenen in de 10 Nederlandse neonatale intensive care units (NICUs) en deze vergelijken met de huidige CBO (Centraal Begeleidings Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg) richtlijn bloedtransfusie 2004.

**2.** Samenvatten van de nieuwe gereviseerde CBO richtlijn 2011 en vergelijken met de internationale literatuur.

**Opzet** Inventariserend.

**Methoden** De lokale erythrocyten transfusie protocollen van de 10 NICUs werden opgevraagd en vergeleken met de huidige CBO 2004 richtlijn. Internationale richtlijnen en literatuur werden bestudeerd en vergeleken met de gereviseerde CBO richtlijn 2011.

**Resultaten** Slechts twee NICUs houden zich aan de CBO richtlijn 2004, al kan niet altijd aan de bestralingsindicatie worden voldaan. Alle 10 protocollen houden rekening met de zwangerschapsduur en geboortegewicht naast de mate van ziek zijn en (cardio-) respiratoire ondersteuning voor het vaststellen van de transfusiedrempel. De transfusievolumina variëren tussen de 10 en 20 ml/kg. Ook de internationale richtlijnen lopen uiteen zowel qua transfusiedrempel als volumina.

**Conclusie** Er is geen consensus over erythrocyten transfusies bij pasgeborenen. Een heldere gereviseerde richtlijn gebaseerd op (inter-)nationale studies zou uniformiteit kunnen geven. Tot die tijd kan een landelijke consensus zorgen voor uniformiteit in Nederland met de mogelijkheid voor deelname aan (inter-)nationale studies.

## Summary

This article describes the red blood cell (RBC) transfusion practices in the ten Dutch neonatal tertiary care intensive care units (NICUs) and compares them to the current Dutch consensus guideline 2004 (Centraal Begeleidings Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO)). In 2011 a revised CBO guideline will be published. This guideline has been summarized and compared to the international literature.

Only two NICUs comply with the national guideline 2004, although they cannot always adhere to the irradiation advice. All 10 NICUs take gestational age, birth weight and disease severity, including cardio-respiratory support, into account to establish the transfusion threshold. RBC volume per transfusion ranges from 10 to 20 mL/kg. International guidelines vary in transfusion threshold as well as transfusion volume, irradiation indication and Parvovirus B19 and cytomegalovirus safety of products.

In conclusion, there is no consensus in RBC transfusion practices in neonates. A clear, revised guideline based on (inter-)national evidence based studies could lead to uniformity. Until then a national consensus can lead to uniformity within the Netherlands and thus to the possibility of participating in international studies.

## Introductie

In Nederland worden jaarlijks 180.000 kinderen geboren waarvan 5000 prematuur (<37 weken zwangerschapsduur) en ruim 2000 zeer prematuur (<32 weken) en/of met een extreem laag geboorte gewicht (<1000 gram). De meeste a terme geboren hebben geen rode bloed cel (RBC) transfusie nodig. Fors (perinataal) bloedverlies, ernstige hemolyse door bijvoorbeeld bloed groep of Rhesus antagonisme, ernstige infecties of intra-uterien ontstane anemie kan reden zijn om deze groep kinderen wel een bloedtransfusie te geven in de neonatale periode. De zeer prematuur geboren kinderen ontvangen daarentegen frequent bloedtransfusies voor anemie van de prematuur (AOP). Van de kinderen met een geboorte gewicht onder de 1000 gram krijgt meer dan 90% minimaal één transfusie.<sup>1,2</sup>

De literatuur geeft echter weinig houvast voor consensus met betrekking tot transfusieprotocollen voor de pasgeborene. Wel houdt nagenoeg ieder protocol rekening met de klinische conditie van het kind, zoals zuurstofbehoefte of ademhalings-ondersteuning, groei en de leeftijd.

Recent is vanuit het Centraal Begeleidings Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) de landelijke richtlijn bloedtransfusies uit 2004 door een werkgroep herzien. Met dit artikel willen we de huidige transfusie praktijk in de tien Nederlandse neonatale intensive care units (NICUs) weergeven en vergelijken met de CBO richtlijn bloedtransfusie 2004.<sup>3</sup> Daarnaast werd de internationale literatuur geïnventariseerd. Dit artikel beoogt een breed draagvlak te creëren voor de gereviseerde richtlijn.

## Data en methoden

In 2008 zijn de 10 NICUs gevraagd hun lokale erythrocyten transfusie protocol op te sturen. Deze werden met elkaar en de CBO richtlijn bloedtransfusie 2004 vergeleken. Daarnaast maakten we door te zoeken op Pubmed en internet een inventarisatie van internationale richtlijnen en studies met betrekking tot erythrocyten transfusies bij neonaten.

## Resultaten

Van alle centra werd het protocol ontvangen. Nagenoeg elk centrum heeft een eigen protocol, deels aansluitend bij de landelijke richtlijn, deels op basis van de literatuur en op de lokale gewoonten.

## Transfusiegrenzen

Hemoglobine (Hb) of hematocriet waarde (Ht) worden beide gehanteerd als RBC transfusiegrenzen. De transfusiegrens wordt in alle centra bepaald aan de hand van de amenorroeduur, het geboortegewicht, de postnatale leeftijd en/of klinische parameters. Deze grens wisselt tussen de verschillende centra met als hoogste waarde een Hb van 9.0 mmol/l (Ht 0.47 l/l) voor een zieke neonat aan de beademing met zuurstof behoefte. De laagst gehanteerde grens voor een niet ziek kind, ouder dan 4 weken zonder enige symptomen is 4.5 mmol/l (Ht 0.23 l/l) (tabel 1). De uiterste grenzen die de CBO richtlijn aan geeft, zowel in 2004 als 2011, zijn 8.0 mmol/l voor een kind met respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing en 4.5 mmol/l voor een stabiel kind zonder symptomen, ouder dan 4 weken. De CBO transfusiegrenzen worden door slechts 2 NICUs volledig aangehouden.

In de gereviseerde CBO richtlijn is de drempel van 8 mmol/l die gold voor de eerste postnatale 24 uur losgelaten. Een laag Hb op dag 1 blijkt vrijwel altijd het gevolg van acuut bloedverlies, al of niet tengevolge van foetomaternale bloeding, of door reeds intra-uterien bestaande anemie (zoals bij Rhesus antagonisme of Parvovirus B19 infectie). De indicatie tot RBC transfusie is klinisch bepaald en niet zozeer aan de hand van het gemeten Hb op dag 1. Tabel 2 laat verschillende internationale richtlijnen zien. Er zijn enkele gerandomiseerde onderzoeken verricht naar hogere versus lagere RBC transfusiegrenzen. Hierbij varieert de hogere drempel van 7.5 tot 8.4 mmol/l (Ht 0.30–0.46 l/l) afhankelijk van de klinische situatie waarbij vooral respiratoire insufficiëntie en zuurstof behoefte genoemd worden.<sup>4-6</sup> De ondergrens varieert tussen een Hb van 4.3 mmol/l of een Ht van 0.20 l/l.<sup>6-10</sup> Twee gerandomiseerde studies, de studie van Brooks e.a.<sup>5</sup> en de PINT studie (Premature Infants in Need of Transfusion) door Kirpalani e.a.<sup>6</sup>, lieten zien dat een lagere transfusiedrempel op de korte termijn als veilig kan worden beschouwd. Een observationele studie vond zelfs dat een restrictievere RBC transfusiedrempel gepaard ging met een afname van het aantal intracraniale bloedingen.<sup>11</sup> Echter, een gerandomiseerd onderzoek door Bell en collega's (Iowa trial) laat een verhoogd aantal ernstige intracraniale bloedingen zien indien een meer restrictieve RBC transfusiegrens wordt gehanteerd.<sup>4</sup> De lange termijn uitkomst van de verschillende RBC transfusiegrenzen is tot nu toe alleen van de bovengenoemde PINT studie en van de Iowa trial bestudeerd. Hoewel er in de PINT trial geen significant verschil werd gevonden tussen beide groepen ten aanzien van de lange termijn psychomotorie ontwikkeling, was bij post hoc analyse de mentale ontwikkeling in de groep met een hogere Hb trigger beter.<sup>12</sup> Bij de kinderen uit de Iowa trial bleek op de leeftijd van 12 jaar juist de cognitieve uitkomst van de kinderen met de liberale transfusiegrens lager dan die van de kinderen uit de restrictieve transfusiegrens.<sup>13</sup>

**Tabel 1.** Transfusie gegevens erythrocyten NICUs en CBO

ziekenhuis	Hoogste grens Hb	Hb <7	Hb <6	laagste grens Hb	Dosis ml/kg	Tx snelheid (ml/kg/u)	bestralingsindicatie
1	Hb c 8 (Hb a 7): - 1e 24 uur indien verschijnselen <sup>1</sup> - ernstig zieke kinderen - beademing	- redelijk stabiele prematuren met cardio-respiratoire problemen: ODB, apneu's, BPD, extra zuurstof	- stabiele prematuren jonger dan 4 weken	Hb 4.5: - stabiele prematuren >4 weken mits afwezigheid van symptomen <sup>2</sup>	10-20	2,5-5	- >80ml/kg/24u én <1500 gram - na IUT - verdenking - immuundeficiënte - product van familielid 1e-3e graad
2	Hb 8: - beademing, ECMO	- afhankelijk van kliniek <sup>2</sup>	- nno	nno	?	?	- ?
3	Hb 8: - beademing	- <4 weken oud, niet beademd	- >4 weken oud mits geen problemen		10-20	2,5-10	- bij verdenking - immuundeficiënte
4	Hb 8: - beademing, - 1e 24 uur en klachten	- stabiele pasgeborene met cardio-pulmonale problematiek en O <sub>2</sub> -behoefte	- stabiele prematuur <4 weken oud	Hb 4.5: - stabiele prematuur >4 weken	15	2,5-7,5	- <1500 gram
5	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	- <32 weken of <1500 gram
6	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	CBO 2004	- CBO 2004 (niet altijd haalbaar)
7	Hb 9: - cyaanotisch cor vitium of ECMO Hb 8: - 1e 24 uur bij circulatie of ademhalingsstoornissen - PPHN - dag 2-28 bij beademing met FIO <sub>2</sub> >30%	- <4 weken oud beademing met FIO <sub>2</sub> < 30% - nCPAP (MAP >6cm H2O) - spontaan ademend met FIO <sub>2</sub> >35%	- >4 weken oud en beademd - nCPAP < 6 cm H2O - spontane ademhaling en FIO <sub>2</sub> 22-35% - klinische symptomen <sup>2</sup> - preoperatief iom anesthesist	Hb 5: - spontaan ademend met FIO <sub>2</sub> 21%	10-15	5	- IUT en na IUT tot 6 maanden na à terme datum - product van familielid (1e of 2 <sup>e</sup> graad) - ECMO - wisseltransfusie bij <1500 gram
8	Hb 8: - prematuur <36 weken met beademing en O <sub>2</sub> behoefte - instabiele pasgeborene met cardiopulmonale pathologie en O <sub>2</sub> behoefte	- stabiel met cardio-pulmonale pathologie - stabiel aan beademing met gering of geen extra O <sub>2</sub> - stabiel aan nasale IMV - prematuur <32 weken met symptomen <sup>2</sup>	- stabiele prematuur geboren voor 32 weken, <4 weken oud, geen symptomen - à terme neonaat met symptomen <sup>2</sup>	Hb 5: - a terme zonder symptomen - prematuur (geboren <32 weken) >4 weken oud zonder symptomen <sup>2</sup>	15-20	5-6,6 (max 10)	- en/of <32 weken - >80ml/kg/24u én <1500 gram - verdenking - immuundeficiënte - product van familielid 1e-3e graad



ziekenhuis	Hoogste grens Hb	Hb <7	Hb <6	laagste grens Hb	Dosis ml/kg	Tx snelheid (ml/kg/u)	bestraalingsindicatie
9	-direct postnataal indien $Ht_c < 0.47$ of $H_s < 0.43$	$Ht_c < 0.37$ of $Ht_s < 0.33$ : - CPAP of beademing met IMAP >6-8 cm $H_2O$ - >40% $O_2$	$Ht_c < 0.32$ of $Ht_s < 0.28$ : - CPAP of beademing met IMAP <6cm $H_2O$ - klinische symptomen <sup>2</sup> - preoperatief	$Ht_c < 0.27$ , $Ht_s < 0.23$	?	?	- ?
10	Hb 8: - respiratoire ondersteuning met extra $O_2$	- respiratoire ondersteuning zonder extra $O_2$	- prematuur <4 weken, a terme met symptomen <sup>4</sup>	Hb 5: - prematuur >4 weken, a terme zonder symptomen	15	5	- IUT en na IUT - <32 weken en/of <1500 gram - <1500 gram - wisselbloed voor prematuren <1500 gram en/of <32 weken - product van 1e-3e graad verwanten - IUT en na IUT tot 6 maanden na à terme - < 1500 gram en/of <32 weken tot 6 maanden na a terme - product van 1e-3e graad verwanten - IUT en na IUT tot 6 maanden na à terme - immuundeficentie
CBO 2004	Hb 8: - 1e 24 uur bij symptomen <sup>3</sup> , beademing	cardiopulmonale afwijkingen en zuurstofbehoefte	- stabiele prematuur <4 weken	Hb 4.5: - stabiele prematuur >4 weken	10-15	2,5-5	
CBO 2011	Hb8: - respiratoire insufficiëntie met beademing	- stabiel met cardiopulmonale afwijkingen en zuurstofbehoefte	- <4 weken	Hb 4.5: - >4 weken tenzij symptomen nno	15	max 5	

<sup>1</sup> tachycardie, extra zuurstof behoefte, apneu's, bradycardia, <sup>2</sup> tachycardie, apneu, tachypnoe, slecht groeien, slecht drinken, <sup>3</sup> tachycardie, bradycardie, apneu, <sup>4</sup> tachypnoe, tachycardie, slecht drinken en/of  $O_2$  behoefte, Hb in mmol/l, Ht in l/l, nno=niet nader omschreven,  $Ht_c$ =arterieel hematocriet,  $Ht_s$ =capillair hematocriet,  $Hb_c$ =capillair hemoglobine,  $Hb_s$ =veneus hemoglobine, PPHN=peristerende pulmonale hypertensie van de neonat, ECMO=extra corporele membraan oxygenatie, IMV=intermitterende mechanische ventilatie, MAP= mean airway pressure, (n)CPAP=(nasale) continuous positive airway pressure, IUT=intra uteriene transfusie

**Tabel 2.** Internationale erythrocyten transfusie grenzen

Studie	Endotracheale beademing	nCPAP/IF	Spontane ademhaling	Overig
Kirplani (PINT trial VS) 2006 <sup>6</sup>	<1 week oud, Hb 8.4/7.1 1-2 weken oud, Hb 7.5/6.2 >2 weken oud, Hb 6.2/5.2		<1 week oud, Hb 7.5/6.2 1-2 weken oud, Hb 6.2/5.3 >2 weken oud, Hb 5.3/4.3	
Miyashiro (Brazilië) 2005 <sup>5</sup>	MAP ≥8 cm H <sub>2</sub> O, Ht 0.40 MAP 6-8 cm H <sub>2</sub> O, Ht 0.35 MAP <6 cm H <sub>2</sub> O, Ht 0.30 Ht 0.40	FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> >35%, Ht 0.35 FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <35%, Ht 0.30	FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <35% met zuurstofkoepel, Ht 0.30 Geen extra O <sub>2</sub> en reticulocyten <2%, Ht 0.20	
Maier (Europa, epo studie) 2002 <sup>22</sup>			FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> >40%, Ht 0.40 FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <40% en <2 weken oud, Ht 0.35 3-4 weken oud, Ht 0.30 >4 weken oud, Ht 0.25	Levensbedreigende anemie Hypovolemie Chirurgie
Juul (Washington, VS) 2003 <sup>3</sup>	MAP >6 cm H <sub>2</sub> O en FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> >5%, Ht 0.35 MAP <6cm H <sub>2</sub> O en FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <35%, Ht 0.30	FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <35%, Ht <0.30	FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <35% of SoA/sepsis, Ht 0.30 Geen extra O <sub>2</sub> , Ht 0.20	
Bell (Iowa, VS) 2005(4)	Ht 0.46/0.34	Ht 0.38/0.28	Extra O <sub>2</sub> , Ht 0.38/0.28 Geen extra O <sub>2</sub> , Ht 0.30/0.22	
Harding (Nieuw Zeeland) 2003 <sup>14</sup>	Ziek (beademing, <1000 gram, problemen) Ht <0.40 Lage frequentie ventilator en O <sub>2</sub> ≤30%, Ht 0.30	O <sub>2</sub> ≤30%, Ht 0.30	O <sub>2</sub> >30%, matige longziekte, apneus en bradycardieën, Ht 0.35	Shock agv bloedverlies <6 weken, stabiel maar SoA, Ht 0.30 Chirurgie >6 weken en SoA, Ht 0.25
American Red Cross, naar Strauss (VS), 2010 <sup>10</sup>	Eerste cardiopulmonale ziekte Ht 0.40-0.45	Ht 0.30-0.35	Extra O <sub>2</sub> , Ht 0.30-0.35 Stabiel, Ht 0.20-0.30, tenzij SoA Chronisch O <sub>2</sub> gebruik Hb 6.8	Voor grote chirurgie, Ht 0.30-0.35 1 <sup>o</sup> 24 uur, Ht 0.36 Intensive care, Hb 7.5 Cumulatief bloed verlies in 1e week 10% + intensive care indicatie Acuut bloedverlies ≥10% Late anemie, stabiele patiënt, Hb 4.3
Gibson (Groot Britannië) 2004 <sup>18</sup>	Zeer ernstig ziek waarbij transfusie zuurstof transport naar vitale organen kan verbeteren, Ht 0.30-0.35 Ernstig ziek en/of beademing waarbij zuurstof afgifte in het gedrang is, Ht 0.20-0.30		Ht <0.20 met reticulocyten <100-150 x 10 <sup>9</sup> /l en SoA	Hypovolemische shock geassocieerd met acuut bloedverlies
Canadian Paediatric Society (Canada) 2002 <sup>7</sup>	Hb 8.0		Stabiel maar cardiopulmonale afwijkingen en extra O <sub>2</sub> , Hb 7 Stabiel <4 weken oud, Hb 6 Stabiel >4 weken oud, Hb 4.5	
CBO 2011 (Nederland)				

Hb = hemoglobine in mmol/l; Ht = hematocriet in l/l; SoA = tekenen van anemie (tachycardie, bradycardie, tachypneue, apneue, groei <10 g/dag); NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; IF = infant flow; MAP = mean airway pressure; RDS = respiratoir distress syndroom

## Transfusie volume en snelheid

De gebruikte RBC transfusie volumina in de Nederlandse NICUs variëren van 10 tot 20 ml/kg (tabel 1). In de CBO consensus 2004 wordt geadviseerd 10–15 ml/kg te transfunderen. De nieuwste richtlijn adviseert 15 ml/kg naar aanleiding van onderstaande studies.

In de literatuur worden volumina tussen de 5 en 20 ml/kg genoemd.<sup>14-16</sup> In een gerandomiseerd onderzoek door Paul e.a. werd 10 met 20 ml/kg vergeleken, waarbij een groter volume resulteerde in een significant hoger posttransfusie Hb, zonder nadelige effecten op de ademhaling.<sup>15</sup> Wong e.a. toonde aan dat door het geven van een groter RBC transfusie volume het aantal transfusies kon worden teruggebracht zonder nadelige effecten als gevolg van het grotere volume.<sup>16</sup> In een Nederlands vergelijkend onderzoek tussen 2 NICUs bleek het totaal getransfundeerd erythrocyten volume bij prematuren geboren voor 28 weken zwangerschapsduur bijna 50% hoger bij een volume per transfusie van 20 ml/kg dan van 15 ml/kg.<sup>17</sup>

De RBC transfusie snelheid in de Nederlandse NICUs varieert van 2,5 tot 10 ml/kg/uur. De CBO richtlijn 2004 en 2011 adviseren een transfusie snelheid van maximaal 5 ml/kg/uur. Internationale richtlijnen noemen een transfusiesnelheid van 5–10 ml/kg/uur.<sup>14,18</sup> Er is geen onderzoek verricht naar de gevolgen van hogere of lagere snelheid van transfusie.

## Product specificaties

Het door de nationale bloedvoorziening, Sanquin, geleverde standaard erythrocyten product, bedoeld voor zogenoemde top-up transfusies bij neonatale anemie heeft een Ht tussen 0.55 en 0.65 l/l. Eén volwassen RBC donoreenheid wordt verdeeld in 4 of 5 eenheden van ca 50 ml. Deze pedipacks kunnen worden gereserveerd voor 1 of 2 kinderen, het zogenaamde single donor programma. Dit houdt in dat wanneer meerdere RBC transfusies bij één patiënt in de neonatale periode te verwachten zijn, er pedipacks van dezelfde donor voor het kind gereserveerd worden om daarmee de donorexpositie te verlagen. Er zijn vier centra die dit single donor programma voor geselecteerde patiënten proberen toe te passen. Het single donor programma wordt voor premature neonaten door het CBO (2004 en 2011) geadviseerd. In de Westerse landen bestaat nagenoeg overal de mogelijkheid van single donor programma's. Ze worden echter niet overal gebruikt.<sup>19</sup>

Alle erythrocytenproducten geleverd door Sanquin zijn leukocyten gedepleteerd door filtratie en bevatten <10<sup>6</sup> leukocyten per (volwassen) donor eenheid.<sup>3</sup> Hierdoor is de transmissie van latente intracellulaire virussen zoals Cytomegalovirus (CMV) geminimaliseerd en worden deze producten als CMV veilig beschouwd.<sup>20-24</sup> In Nederland geeft één NICU aan prematuren <32 weken en/of <1500 gram bij voorkeur bloed wat tevens afkomstig van donoren die geen CMV hebben doorgemaakt. De CBO richtlijnen 2004 en 2011 adviseren anti-CMV serologisch negatief bloed alleen voor intra-uteriene transfusies. In Westerse landen wordt er zowel

leukogedepleteerd als CMV-antistof negatief bloed aan pasgeborenen gegeven.<sup>19</sup> Voor intra uteriene transfusies (IUTs) worden in buitenlandse richtlijnen, vaak bloedproducten geadviseerd die zowel serologisch anti-CMV negatief als leukogedepleteerd zijn. In sommige westerse landen worden extreme prematuren ook gezien als ernstig immuun gecompromitteerd en krijgen om deze reden ook CMV seronegatieve producten.

Parvovirus B19 (Parvo-B19) geeft risico op ernstige anemie indien intra-uterien opgelopen en kan hydrops foetalis veroorzaken.<sup>25</sup> Postnataal opgelopen, kan Parvo-B19 infectie met name bij ontvangers met een aangeboren of verworven hemolytische anemie ernstige en langdurige beenmerg depressie en aplasie geven.<sup>26</sup> In Nederland is het mogelijk Parvo-B19 veilig bloed te geven afkomstig van donoren met neutraliserende antistoffen. Twee van de tien klinieken geven aan bij prematuren jonger dan 32 weken en/of <1500 gram een Parvo-B19 veilig product te geven. Eén NICU zegt zo mogelijk aan alle kinderen Parvo-B19 veilig bloed te geven. In de richtlijn 2004 staan geen indicaties voor Parvo-B19 veilig bloed behalve voor vrouwen in de eerste 2 trimesters van de zwangerschap. De richtlijn 2011 geeft meer indicaties (tabel 3) waarbij de notitie van de Gezondheidsraad wordt gevolgd.<sup>27</sup> In de internationale richtlijnen is het beleid met betrekking tot Parvo-B19 nauwelijks beschreven. Een recente internationale “survey” suggereert dat alleen in Nederland rekening gehouden wordt met het Parvo-B19.<sup>19</sup> De bewaarduur van erythrocyten voor top-up transfusies is 35 dagen.

## **Bestralingscriteria**

Bestraling van cellulaire bloedproducten dient ter voorkoming van graft versus host-ziekte door immuun competente donorlymfocyten bij immuun gecompromitteerde ontvangers. De verschillende centra houden allemaal andere bestralingindicaties aan (tabel 1). Niet één kliniek handhaaft protocollair alle CBO 2004 criteria of kan aan alle criteria voldoen. De bestralingscriteria in de nieuwste richtlijn zijn uitgebreid ten opzichte van 2004 met kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken, tot 6 maanden na de a terme datum. De reden is dat deze kinderen gezien worden als immuun gecompromitteerd. Bloed voor postnatale transfusies bij kinderen die een IUT hebben ondergaan moeten bestraald worden tot 6 maanden na de a terme datum. Andere indicaties genoemd in de CBO 2011 zijn naast (extreme) prematuriteit, producten van familiedonoren of bij (vermoeden op) immuun deficiëntie. De bestralingsindicaties volgens de CBO richtlijn 2011 staan in tabel 3 vermeld. Internationale richtlijnen benoemen wisselende bestralingscriteria.<sup>18,19,28</sup> Bloed voor intra-uteriene transfusie wordt overal bestraald. De Verenigde Staten hanteren de meest ruime criteria, al verschilt dit per staat of ziekenhuis. Daar variëren de bestralingscriteria van alle kinderen <1250 gram tot alle kinderen in het eerste jaar, ongeacht een onderliggende aandoening.<sup>19</sup>

## Speciale indicaties

Voor massale transfusies ( $\geq 80$  ml/kg/24 uur) zoals bij wisseltransfusies, cardiochirurgie of extracorporele membraan oxygenatie worden in alle centra erythrocytenproducten gegeven die maximaal 5 dagen oud zijn in verband met de hyperkaliëmie die ontstaat na een langere bewaarduur. Dit is conform beide CBO richtlijnen.

Indicaties voor IUT zijn ernstige anemie met (dreigende) hydrops foetalis, meestal als gevolg van hemolyse door bloedgroep antagonisme of intra-uteriene infecties met Parvo-B19.<sup>29</sup>

Hiervoor mag het bloed niet ouder dan 3 dagen zijn en dient te worden bestraald. Deze transfusies worden in Nederland alleen in het Leids Universitair Medisch Centrum verricht. Bij acuut massaal bloedverlies bij de geboorte door bijvoorbeeld een ernstige foetomaternale transfusie is er de mogelijkheid een partiële wisseltransfusie uit te voeren met ongekruste O-Rhesus negatieve RBC om zo het Hb te verhogen zonder volume belasting.<sup>30</sup>

## Beschouwing

De meeste NICUs hebben hun eigen beleid met betrekking tot het geven van RBC transfusies. De literatuur geeft ook weinig houvast voor consensus. Gevolg is dat de klinische beoordeling een belangrijke rol speelt bij RBC transfusie-indicaties en dat dit leidt tot aanzienlijke verschillen in transfusiegebruik in de Nederlandse NICUs.

Hemoglobine of hematocriet waarde worden beide gehanteerd als transfusie grens; echter het Ht is mede bepaald door het hoge foetale MCV, wat afneemt met de postnatale leeftijd en als gevolg van transfusie. Een ander aspect, zelden bij de transfusiedrempel betrokken, is de betere zuurstofafgifte van foetaal HbF in vergelijking tot volwassen HbA.

Prematuur geboren kinderen hebben een relatief insufficiënte (hepatische) erythropoëtine productie, een korte levensduur van de rode bloed cellen, die voornamelijk foetaal hemoglobine (HbF) bevatten, en ondergaan veelvuldige bloedafnames voor diagnostiek. Nog altijd is deze iatrogene component het meest belangrijk in het ontstaan van transfusiebehoefte van de prematuur.

Het risico op overdracht van infecties door een bloedtransfusie is tegenwoordig zeer laag, echter het risico van RBC transfusies is niet volledig verwaarloosbaar. Elektrolyt stoornissen, volume belasting, (passieve) immunologische reacties en eventuele immunosuppressie met toegenomen gevoeligheid voor nosocomiale infecties behoren tot de mogelijke risico's.<sup>31,32</sup>

Een voordeel van een groter volume per transfusie kan zijn een afname in het aantal donorexposities, zeker indien een centrum geen single donor programma toepast.

Een aantal preventieve maatregelen verdienen nader onderzoek.

## Preventieve maatregelen

Studies hebben laten zien dat het hebben van een duidelijke richtlijn leidt tot afname in het aantal bloedtransfusies.<sup>33,34</sup> Alternatieven om het aantal RBC transfusies en de donor expositie terug te dringen zijn bijvoorbeeld single donor programma's, laat afnavelen, autologe navelstrengbloedtransfusies en erythropoëetine. De meeste consensus bestaat over terugdringen van de iatrogene component. Microanalyses hebben het benodigde volume voor laboratorium onderzoek al voor een deel gereduceerd, zo ook intravasale katheters met meetinstrumenten en transcutane methodes om bijvoorbeeld bilirubine, O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> te meten. Kritisch prikken, beoordelen of een bloedafname wel strikt noodzakelijk is, naast afnemen van het minimaal benodigde volume, blijft zeer belangrijk in de reductie van het afnamevolume en hiermee de noodzaak tot bloedtransfusie.

Laat afnavelen (minimaal 30 seconden tot maximaal 3 minuten wachten na de geboorte) of het 'melken' van de navelstreng is, ook voor prematuren, een veilige methode om de kans op een bloedtransfusie te verminderen zonder toename van het aantal kinderen met klinisch relevante polycythemie of hyperbilirubinemie.<sup>35-40</sup>

Het oogsten van navelstrengbloed voor autologe RBC transfusies bij ernstig prematuur geboren kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken is technisch mogelijk. Helaas leidt dit voor een onvoldoende aantal kinderen tot een significante reductie in het gebruik van donor bloed.<sup>1,41,42</sup> Bij a term geboren kinderen waar antenataal de noodzaak tot chirurgisch ingrijpen kort na de geboorte was vastgesteld, is in een aantal gevallen met succes autoloog navelstrengbloed geogst en getransfundeerd.<sup>43-45</sup>

Alle kinderen laten in de weken na de geboorte een dalend Hb zien waarbij de afbraak van HbF niet volledig gecompenseerd wordt door de aanmaak van HbA. Bij a terme kinderen daalt het Hb tot gemiddeld 6.8 mmol/l. Prematuur geboren kinderen hebben bij de geboorte, naast een lager Hb, een geringer ijzer voorraad dan a terme kinderen omdat zij minder kunnen profiteren van de transplacentaire ijzerverdracht in het derde trimester door de kortere zwangerschapsduur. Ook verliezen zij extra ijzer en erythrocyten door laboratorium diagnostiek. Ijzer suppletie kan al vroeg na de geboorte gegeven worden aan kinderen met een verhoogd risico op ijzergebreks anemie. Bij kinderen met een geboorte gewicht <1301 gram, resulteerde vroege ijzer suppletie (2–6 mg/kg/dag, gestart zodra enterale voeding minimaal 100 ml/kg/dag is) vergeleken met late ijzersuppletie (start na 2 maanden of bij ijzerdeficiëntie) in een reductie in het aantal bloedtransfusies na de tweede week.<sup>46</sup>

Het gebruik van erythropoëetine zowel kort na de geboorte als later geeft nauwelijks afname van het aantal bloedtransfusies bij prematuren kinderen, bij wie de grootste transfusiebelasting in de eerste weken na de geboorte ligt.<sup>8,47-50</sup> Daarnaast is er zorg over een verhoogd risico op retinopathie.<sup>51</sup> Er lijkt in de neonatologie geen routinematige plaats voor erythropoëetine, met uitzondering, misschien, voor de kinderen van Jehova getuigen ter voorkoming van de late anemie.

## Nieuwe richtlijn

De adviezen van de CBO richtlijn 2011 met betrekking tot de pasgeborenen zijn samengevat in tabel 3.

**Tabel 3.** CBO richtlijn erythrocyten transfusies bij neonaten

Transfusie grenzen	Hb (mmol/l)
Beademing	8
Stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en extra O <sub>2</sub> behoefte	7
Stabiele (prematuur) neonaat leeftijd < 4 weken	6
Stabiel (prematuur) kind leeftijd > 4 weken	4,5

Indicaties bestraling
Prematuren jonger dan 32 weken en/of kleiner dan 1500 gram tot 6 maanden na a terme
Intra-uteriene transfusies, hierna tot 6 maanden na de a terme datum
Kinderen met een aangeboren gecombineerde immuun-deficiëntie (SCID)
Transfusie tussen eerste tot en met 3e graads verwanten
Wisseltransfusie bij kinderen < 32 weken en/of < 1500 gram

Indicaties Parvovirus B 19 veilig
Intrauteriene transfusie (IUT)
Na IUT tot 6 maanden na de a terme datum
Alle prematuren jonger dan 32 weken en/of kleiner dan 1500 gram
Aangeboren of verworven hemolytische anemie zonder Parvovirus B19 antistoffen
Cellulaire immuundeficiëntie zonder Parvovirus B 19 antistoffen

Altijd leukocyten gedepleteerd
CMV-vrij alleen voor intrauteriene transfusies
Transfundeer 15 ml/kg, transfusiesnelheid maximaal 5 ml/kg/uur

De werkgroep concludeert dat:

1. Er meer bewustwording moet komen voor het voorkómen van erythrocyten transfusies door kritisch gebruik van diagnostische testen, micro analyse technieken en laat afnavelen (30 seconden tot maximaal 3 minuten na de geboorte).
2. Het vroeg starten met ijzer een gunstig effect heeft op de noodzaak voor erythrocyten transfusies. Er wordt dan ook geadviseerd met ijzer suppletie te starten (6 mg/kg/dag) in die kinderen die at risk zijn voor het ontwikkelen van anemie, zodra enterale voeding (>100 ml/kg) goed verdragen wordt.
3. Er nog steeds onbeantwoorde vragen zijn met betrekking tot de veiligheid op korte en lange termijn van restrictieve en liberale transfusie grenzen. Dit geldt eveneens voor het toedienen van grotere transfusie volumina per RBC transfusie.

4. Al bestaande opties zoals het single donor programma meer routine matig gebruikt moeten worden.

Het hebben van een landelijke richtlijn, die gedragen wordt door alle behandelaars van pasgeborenen, kan leiden tot een uniform transfusie beleid en een reductie in het aantal RBC transfusies. Met name het vergelijken van de indicaties en de resultaten van RBC transfusie ten aanzien van klinische verbetering, geeft een mogelijkheid tot het genereren van gegevens om vragen te kunnen beantwoorden over veiligheid en lange termijn gevolgen van RBC transfusie grenzen en transfusie dosis.



## Referenties

1. Jansen M, Brand A, von Lindern JS, Scherjon S, Walther FJ. Potential use of autologous umbilical cord blood red blood cells for early transfusion needs of premature infants. *Transfusion* 2006 Jun;46(6):1049-56.
2. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000 Feb;136(2):220-4.
3. Dutch Institute for Health and Improvement CBO Guideline Bloodtransfusion. *Guideline Bloodtransfusion*. 2004. Alphen aan den Rijn, van Zuiden Communications BV.
4. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):1685-91.
5. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999 Sep;104(3 Pt 1):514-8.
6. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006 Sep;149(3):301-7.
7. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health* 2002 Oct;7(8):553-66.
8. Juul SE. Enterally dosed recombinant human erythropoietin does not stimulate erythropoiesis in neonates. *J Pediatr* 2003 Sep;143(3):321-6.
9. Miyashiro AM, Santos N, Guinsburg R, Kopelman BI, Peres CA, Taga MF, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005 Feb;88(2):107-13.
10. NurJehan Quraishy, Richard J.Benjamin, Paul J.Eastvold, Corinne Goldberg, Courtney K.Hopkins, Lisa G.S.McLaughlin, et al. *A Compendium of Transfusion Practice Guidelines*. 1st edition, 34. 2010. American National Red Cross.
11. Meyer MP. Transfusion thresholds for preterm infants. *J Pediatr* 2007 Jun;150(6):e90-e91.
12. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):207-13.
13. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, et al. Long-term Outcome of Brain Structure in Premature Infants: Effects of Liberal vs Restricted Red Blood Cell Transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:443-50
14. Harding J. *Guidelines for Red Blood Cell Transfusion*. 2003. [www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/BloodProducts/RedCellTransfusion](http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/BloodProducts/RedCellTransfusion)
15. Paul DA, Leef KH, Locke RG, Stefano JL. Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 ml/kg. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 Jan;24(1):43-6.
16. Wong H, Connelly R, Day A, Flavin MP. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants. *Acta Paediatr* 2005 May;94(5):624-5.
17. Khodabux CM, Hack KE, von Lindern JS, Brouwers H, Walther FJ, Brand A. A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres. *Transfus Med* 2009 Aug;19(4):195-201.
18. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004 Feb;124(4):433-53.
19. New HV, Stanworth SJ, Engelfriet CP, Reesink HW, McQuilten ZK, Savoia HF, et al. Neonatal transfusions. *Vox Sang* 2009 Jan;96(1):62-85.

20. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfus Med Rev* 2001 Jan;15(1):1-20.
21. Kuhn JE. Transfusion-Associated Infections with Cytomegalovirus and Other Human Herpesviruses. *Infusionsther Transfusionsmed* 2000 May;27(3):138-43.
22. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion* 2001 Apr;41(4):560-9.
23. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-"safe" blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 2000 Apr;14(2):112-36.
24. Roback JD, Bray RA, Hillyer CD. Longitudinal monitoring of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. *Transfusion* 2000 May;40(5):500-6.
25. de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006 May;36(1):1-7.
26. Yu MY, Alter HJ, Virata-Theimer ML, Geng Y, Ma L, Schechterly CA, et al. Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples. *Transfusion* 2010;50(8):1712-21.
27. Signalement "Bloedproducten en Parvovirus B19" Gezondheidsraad 2002, publicatie nr. 2002/07. Gezondheidsraad; 2002. Report No.: 2002/07.
28. Australian Red Cross Blood Service, New Zealand Blood Service. Guidelines for Gamma Irradiation of Blood Components. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Inc, editor. 2003. [www.ansbt.org.au/publications](http://www.ansbt.org.au/publications)
29. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de HM. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008 May;48(5):941-52.
30. Naulaers G, Barten S, Vanhole C, Verhaeghe J, Devlieger H. Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion. *Am J Perinatol* 1999;16(4):193-6.
31. Fergusson D, Hebert PC, Barrington KJ, Shapiro SH. Effectiveness of WBC reduction in neonates: what is the evidence of benefit? *Transfusion* 2002 Feb;42(2):159-65.
32. Petaja J, Johansson C, Andersson S, Heikinheimo M. Neonatal exchange transfusion with heparinised whole blood or citrated composite blood: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2000 Jul;159(7):552-3.
33. Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH. Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions. *J Perinatol* 1998 Mar;18(2):92-7.
34. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A, et al. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang* 2008 Aug;95(2):106-11.
35. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena AG, Eguia-Liz CR, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 17;367(9527):1997-2004.
36. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1235-42.
37. Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, Hornig-Franz I, Schulze-Everding A, Harms E, et al. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000 Oct;159(10):775-7.
38. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003248.
39. Rabe H, Reynolds G, az-Rossello J. A Systematic Review and Meta-Analysis of a Brief Delay in Clamping the Umbilical Cord of Preterm Infants. *Neonatology* 2007 Sep 21;93(2):138-44.

40. van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr* 2004 Mar;24(1):3-16.
41. Eichler H, Schaible T, Richter E, Zieger W, Voller K, Leveringhaus A, et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000 Sep;40(9):1111-7.
42. Khodabux CM, von Lindern JS, van Hilten JA, Scherjon S, Walther FJ, Brand A. A clinical study on the feasibility of autologous cord blood transfusion for anemia of prematurity. *Transfusion* 2008 Aug;48(8):1634-43.
43. Brune T, Garritsen H, Hentschel R, Louwen F, Harms E, Jorch G. Efficacy, recovery, and safety of RBCs from autologous placental blood: clinical experience in 52 newborns. *Transfusion* 2003 Sep;43(9):1210-6.
44. Imura K, Kawahara H, Kitayama Y, Yoneda A, Yagi M, Suehara N. Usefulness of cord-blood harvesting for autologous transfusion in surgical newborns with antenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 2001 Jun;36(6):851-4.
45. Taguchi T, Suita S, Nakamura M, Yamanouchi T, Ogita K, Taguchi S, et al. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients. *J Pediatr Surg* 2003 Apr;38(4):604-7.
46. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):700-6.
47. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004868.
48. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004865.
49. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rhEPO Study Group. *J Pediatr* 1998 May;132(5):866-70.
50. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004863.
51. Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, Papacci P. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2011;87 Suppl 1:539-42.
52. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002 Jul;141(1):8-15.