



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

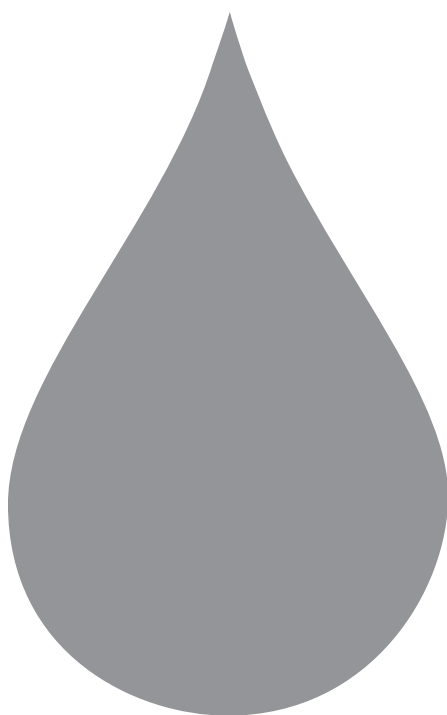
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

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

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

Chapter 13

Samenvatting



In Nederland worden per jaar ongeveer 180.000 kinderen geboren. Circa 7% wordt prematuur (te vroeg) geboren, dat wil zeggen voor 37 voltooide zwangerschapsweken. Er zijn ongeveer 2500 kinderen die zeer prematuur (na minder dan 32 weken zwangerschapsduur) worden geboren. Bij de behandeling van zeer prematuur geborenen worden vaak rode bloed cel (RBC) transfusies gegeven als zij een te laag hemoglobine (Hb), of te wel anemie, hebben. Erytrocyten (=rode bloed cellen) bevatten Hb wat verantwoordelijk is voor het transport van zuurstof en kooldioxide door het lichaam van en naar de longen. Bijna alle kinderen geboren na een zwangerschapduur van 28 weken of minder krijgen minimaal één RBC transfusie. Een van de belangrijkste redenen voor een te laag Hb is iatrogeen. Dat betekent dat de anemie veroorzaakt is doordat er bloed bij de kinderen is afgenomen voor laboratorium onderzoek. Daarnaast groeit een prematuur relatief snel waardoor de aanmaak van rode bloedcellen te kort kan schieten. Ook heeft een zeer prematuur geboren kind minder ijzerreserve bij de geboorte doordat dit pas de laatste 3 maanden van de zwangerschap via de placenta van moeder aan kind wordt doorgegeven. Een pasgeborene heeft ongeveer 80 ml/kg bloed. Tegenwoordig worden RBC transfusies als vrij veilig beschouwd. We weten echter nog onvoldoende over het effect van RBC transfusies van bloed donoren op het afweer systeem van prematuren wat nog volop in ontwikkeling is. Alternatieven voor donor bloed worden onderzocht en manieren om de hoeveelheid bloedtransfusies aan deze kinderen te verminderen blijven een 'hot topic'.

Trombocyten (=bloedplaatjes) zijn het op één na meest gebruikte bloedproduct in de neonatologie. Bij trombocytopenie (= een te laag aantal bloedplaatjes, $<150 \times 10^9/l$) is er een verhoogd risico op het krijgen van een (hersen) bloeding. Trombocytopenie heeft verschillende oorzaken zoals groeivertraging van de foetus of ernstige infecties. Bij trombocyten transfusie is er meer zorg over eventuele besmetting met ziekmakende bacteriën of virussen. Bloedplaatjes zijn nodig voor de stolling (=het stoppen van een bloeding).

Er is, noch voor erytrocyten, noch voor trombocyten, consensus over de transfusiegrenzen voor pasgeborenen. Er is nog steeds discussie over de effecten van een liberaal of meer terughoudend transfusie beleid.

In **hoofdstuk 1** van het proefschrift wordt het vraagstuk van het gebruik van bloedproducten in de neonatologie uiteen gezet. De opzet van het proefschrift wordt beschreven en de uitgevoerde studies worden geïntroduceerd. In **hoofdstuk 2** wordt een literatuur overzicht gegeven van de verschillende bloedproducten die gebruikt worden voor het ongeboren of pasgeboren kind (=de perinatologie). De verschillende transfusie grenzen worden besproken, zo ook de nog uitstaande onderzoeksvragen op dit gebied.

Deel I Navelstrengbloed

In dit deel van het proefschrift wordt het gebruik van navelstrengbloed voor autologe bloedtransfusies beschreven. (Autoloog= afkomstig van de persoon zelf). Hierbij wordt bij de geboorte van een zeer prematuur geboren kind direct na het afnavelen het bloed, wat nog in de navelstreng en placenta zit, verzameld en vervolgens bij de bloedbank bewerkt tot een RBC transfusieproduct. Het kan enkele weken worden bewaard tot het kind een RBC transfusie nodig heeft, waarbij het doel was het kind zijn of haar eigen rode bloed cellen uit navelstrengbloed terug te geven. In **hoofdstuk 3** staat de studie beschreven waarbij gekeken werd in hoeverre bij de geboorte al een inschatting gemaakt kan worden welk kind in de eerste levensmaand een RBC transfusie nodig heeft. Gegevens van 288 kinderen geboren tussen de 24 en 36 weken zwangerschapsduur werden verzameld. Een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en een Apgar score 1 minuut na de geboorte <6 waren onafhankelijk van elkaar geassocieerd met het risico op het nodig hebben van een RBC transfusie in de eerste 30 levensdagen. Bij de kinderen jonger dan 32 weken zwangerschapsduur bij de geboorte was het geboorte gewicht ook een factor die bijdroeg in het risico op de noodzaak voor een RBC transfusie.

We onderzochten ook de mogelijkheid navelstrengbloed te oogsten. De hoeveelheid geoogst bloed werd vergeleken met de totale hoeveelheid toegediend donor bloed bij deze kinderen om te beoordelen of de transfusiebehoefte gedekt had kunnen worden met autologe RBCs. Van de afnames was 63% voldoende groot om te bewerken en was 61% geschikt als potentieel transfusie product. Voor 41% van de kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken was het autologe navelstrengbloed product voldoende geweest om alle transfusies van de eerste 30 dagen te dekken.

Hoofdstuk 4 beschrijft het onderzoek dat tot doel had de helft van alle donor RBC transfusies te vervangen door autologe navelstrengbloed transfusies. Bij 90% van de 195 geboortes werd een poging gedaan om navelstrengbloed te oogsten. In 57% van de gevallen was het verkregen volume voldoende groot (≥ 15 ml) om tot een autoloog RBC transfusie product te verwerken. Uiteindelijk waren er 64 eenheden autologe RBCs (36% van de totale populatie). Als gevolg van het laag geoogste volume en daardoor kleine transfusie producten waren er uiteindelijk voor slechts 27% van de kinderen met een transfusie noodzaak autologe RBCs beschikbaar. Binnen de houdbaarheid van het autologe RBC product (30 dagen) betekent dit een dekking van 58% van de transfusies in deze groep kinderen.

Deel II Rode bloedcellen

Hoofdstuk 5 beschrijft een prospectieve studie bij 2 groepen van 218 en 241 premature pasgeborenen (<32 weken zwangerschapsduur) opgenomen op twee neonatale intensive care units (NICUs). Deze NICUs hanteerden identieke RBC transfusie grenzen maar gaven een verschillend volume erythrocyten per transfusie (15 versus 20 ml/kg). De effecten van het volume per transfusie op het aantal transfusies, totale transfusie volume en neonatale complicaties worden beschreven. In de NICU met het lagere transfusie volume werd een significant lager percentage kinderen getransfundeerd dan in de hoog-volume NICU (59% versus 77%, $p<0.001$). In de subgroep kinderen met een zwangerschapsduur tussen de 24 6/7 en 27 6/7 week werd een gelijk percentage kinderen getransfundeerd en kregen ze even vaak een transfusie. Dit leidde in de hoog-volume transfusie NICU tot een significant hoger totaal transfusie volume (77 ml/kg in de laag-volume NICU versus 104 ml/kg in de hoog-volume NICU, $p<0.01$). In de groep kinderen geboren met een zwangerschapsduur tussen 28 0/7 en 31 6/7 week was het totale transfusie volume vergelijkbaar, gegeven in 3 transfusies in de laag-volume NICU tegenover 2 in de hoog-volume NICU. Hierdoor was er in de laag-volume NICU een grotere blootstelling aan verschillende bloeddonoren omdat er geen zogenaamd single-donor programma was. Single-donor programma houdt in dat een volwassen donatie eenheid RBCs van één donor verdeeld wordt in 4-5 pediatrische eenheden die dan gereserveerd zijn voor één kind zodat een vervolg transfusie van dezelfde donor eenheid komt. De samengestelde uitkomst van korte termijn effecten, te weten: chronische longziekte, intraventriculaire bloeding (IVH,=hersenbloeding), prematuren retinopathie (stoornis in de uitgroei van de bloedvaten in het netvlies) en overlijden, was vergelijkbaar in de 2 groepen. De conclusie is dat er geen nadelige korte termijn gevolgen gevonden zijn van een verschillend RBC transfusie volume per transfusie.

In **hoofdstuk 6** worden de lange termijn effecten geëvalueerd in een subgroep van de kinderen uit hoofdstuk 5. De kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken werden op de leeftijd van 24 maanden na de a terme datum (=24 maanden na de uitgerekende datum) beoordeeld op de samengestelde uitkomst van neurologische ontwikkeling, doofheid, blindheid en overlijden na ontslag van de NICU. In beide NICUs werd een gelijk percentage kinderen getransfundeerd. Zij kregen gemiddeld 5,5 transfusies. Door het verschil in RBC volume per transfusie (15 ml/kg in NICU A en 20 ml/kg in NICU B) kregen de kinderen in NICU A significant minder bloed toegediend dan in NICU B (79 ± 47 ml/kg, respectievelijk 108 ± 47 ml/kg, $p=0.02$). Er was geen significante relatie tussen de samengestelde uitkomst op de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden en het ontvangen RBC transfusie volume tijdens de ziekenhuis opname.

Hoofdstuk 7 laat zien dat, ondanks een nationale richtlijn, het merendeel van de 10 NICUs in Nederland een eigen RBC transfusieprotocol heeft waarbij rekening wordt gehouden met de zwangerschapsduur en de mate van ziek zijn. In de internationale literatuur worden ook verschillende richtlijnen gehanteerd zonder eenduidige transfusie grenzen. De nieuwe nationale richtlijn 2011 met transfusie grenzen wordt gepresenteerd. Wij adviseren om 15 ml/kg per RBC transfusie toe te dienen. Indicaties voor bestraling van het bloedproduct (ter vermindering van het risico op afweer reacties) en Parvovirus B19 veilig bloed worden eveneens gegeven.

Deel III Bloedplaatjes

Het voorkomen van trombocytopenie en het risico hierbij op IVH wordt in **hoofdstuk 8** beschreven. Het is een retrospectief onderzoek dat 3 jaar beslaat (2006–2008) waarin 1727 pasgeborenen werden opgenomen op de NICU van het LUMC, Leiden, Nederland. Het risico op trombocytopenie, gedefinieerd als een bloedplaatjes aantal meer dan eenmaal gemeten van minder dan $150 \times 10^9/l$, was 27% (422 pasgeborenen). Dit aantal is vergelijkbaar met de frequentie gerapporteerd in internationale publicaties. Er was een significant verschil in het voorkomen van een IVH graad 2 of meer bij pasgeborenen met trombocytopenie 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. In **hoofdstuk 9** wordt een vergelijkend onderzoek beschreven tussen 2 groepen zeer prematuur geboren met trombocytopenie die volgens een verschillende trombocyten transfusie richtlijn werden behandeld. In de restrictieve transfusie NICU werd een bloedplaatjes transfusie alleen gegeven bij een bloedplaatjes aantal $< 50 \times 10^9/l$ en een ernstige bloeding (IVH > graad 2, slijmvlies-, long- of maagdarmbloeding), ernstige hematomen (bloeduitstortingen) of massale puntbloedinkjes van de huid, chirurgisch ingrijpen of de noodzaak van een invasieve procedure (bv. ruggenprik). 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. In de restrictieve transfusie NICU was het aantal kinderen dat een trombocyten transfusie kreeg significant lager dan in de liberale transfusie NICU (15% (21/145) versus 31% (44/141), $p = 0.001$). Ondanks het meer restrictieve transfusie beleid was het aantal kinderen met een (ernstige) IVH vergelijkbaar ($p = 0.38$). Onze conclusie is dan ook dat een meer liberaal transfusie beleid het aantal bloedingen bij zeer prematuur geboren niet verlaagd.

Hoofdstuk 10 beschrijft het verschil in de trombocyten transfusie richtlijnen in de 10 Nederlandse NICUs ondanks een nationale richtlijn. Deze richtlijnen werden vergeleken met de huidige nationale richtlijn uit 2004. De internationale richtlijnen worden besproken en de gereviseerde nationale bloedtransfusie richtlijn 2011 wordt gepresenteerd. Internationaal is er geen veilige ondergrens voor bloedplaatjes transfusie vastgesteld. Wij stellen voor alle pasgeborenen met een trombocytenaantal $<20 \times 10^9/l$ te transfunderen. Een transfusie grens van $<50 \times 10^9/l$ wordt geadviseerd voor zieke neonaten jonger dan 32 zwangerschapsweken of met een gewicht <1500 gram, of voor neonaten met een actieve bloeding, met de noodzaak voor chirurgisch ingrijpen of een invasieve procedure of na afloop van een wisseltransfusie. Voorafgaand aan een wisseltransfusie of bij kinderen aan de extracorporele membraan oxygenatie (hart-long machine) wordt een trombocytenaantal geadviseerd van minimaal $100 \times 10^9/l$. Het geconcentreerde transfusie product, verkregen via aferese van één donor moet minimaal $10 \times 10^9/kg$ trombocyten bevatten. Indicaties voor het bestralen van de bloedproducten en Parvovirus B19 veilig bloed zijn vergelijkbaar met de indicaties voor rode bloed cellen.

Samenvattend dienen maatregelen ter voorkoming van bloedarmoede genomen te worden om het aantal RBC transfusies te verminderen. Alternatieven voor RBC transfusies van donoren moeten verder onderzocht worden en worden geïmplementeerd. Het effect van bloedplaatjes transfusies op het risico van bloeding is niet altijd duidelijk en vraagt ook om verder onderzoek.

Zowel voor RBC als voor bloedplaatjes transfusies bij (premature) pasgeborenen zijn veilige transfusie grenzen nog steeds niet duidelijk. Transfusies kunnen (late) nadelige gevolgen hebben. Grote prospectieve gerandomiseerde studies naar veilige transfusie grenzen voor erytrocyten en trombocyten met zowel focus op de korte termijn effecten maar vooral ook op de lange termijn uitkomsten zijn dan ook noodzakelijk.

