

Revisie van de richtlijn 'bloedtransfusie'

VOOR PASGEBORENEN

Jeannette S. von Lindern, Anneke Brand en Enrico Lopriore

- Vooral zeer prematuur geboren kinderen en pasgeborenen met hemolyse ontvangen frequent 1 of meer transfusies met rodebloedcellen (RBC) (> 90%).
- Tot 35% van de pasgeborenen heeft een trombocytopenie (trombocytenaantal < 150 x 10⁹/l).
- Het volgen van een eenduidige richtlijn over bloedtransfusie leidt tot afname van het aantal transfusies.
- Door gebruik te maken van diagnostische testen, microanalysetechnieken en laat afnavelen (na de geboorte 30 s tot 3 min wachten), kan de noodzaak tot RBC-transfusies worden verminderd.
- Pasgeborenen na een zwangerschapsduur < 32 weken of een geboortegewicht < 1500 g dienen bestraalde én parvovirus-B19-veilige bloedproducten te ontvangen tot 6 maanden na de aterm datum.
- Het is nog onduidelijk of lagere Hb-waarden en trombocytenaantallen kunnen worden aangehouden als transfusiegrenzen zonder negatief effect op de (neurologische) langetermijuitkomsten en zonder toename van risico op intraventriculaire bloedingen.

In 2011 heeft een werkgroep van het CBO de landelijke richtlijn 'Bloedtransfusies' uit 2004 herzien. De volledige richtlijn is te vinden op de CBO-website (www.cbo.nl). Uit deze richtlijn haalden wij de belangrijkste punten voor pasgeborenen om deze onder de aandacht brengen bij de behandelaren van pasgeborenen. Hiermee willen we een uniform transfusiebeleid in Nederland bewerkstelligen voor zowel neonatologen in en buiten de neonatale intensive care units (NICU's) als voor algemeen kinderartsen.

Blijkens een landelijke enquête gehouden in 2009 onder 10 NICU's, werd de vorige richtlijn door geen enkele NICU volledig nageleefd. De redenen die de NICU's hiervoor opgaven varieerden. Zo vonden sommigen het onmogelijk de richtlijn te volgen; andere NICU's voerden bewust een ander beleid. De resultaten van de enquête hebben weinig bijgedragen aan bijstelling van het beleid. Wij willen centra met een beleid dat afwijkt van de richtlijn daarom aanmoedigen om onderzoek te doen naar hun aanpassingen op de richtlijn en hierover te rapporteren.

In Nederland worden jaarlijks 180.000 kinderen geboren, van wie 13.000 prematuur (< 37 weken) en ruim 2500 zeer prematuur (< 32 weken of een geboortegewicht < 1000 g). De meeste aterm geboren hebben geen transfusie nodig, tenzij er sprake is van fors perinataal bloedverlies of ernstige hemolyse zoals bij resusantagonisme of trombocytopenie door maternale antistoffen. Van de zeer prematuur geboren kinderen ontvangt bijna 90% bloedtransfusie wegens anemie. Van alle pasgeborenen heeft 1-5% een trombocytopenie (< 150 x 10⁹/l). Bij pasgeborenen die op een NICU verblijven loopt dit op tot 35%. De

Groene Hart Ziekenhuis,

afd. Kindergeneeskunde, Gouda.

Dr. J.S. von Lindern, kinderarts-neonatoloog.

Sanquin Bloedvoorziening Regio ZW, Leiden.

Prof.dr. A. Brand, internist-hematoloog.

Leids Universitair Medisch Centrum,

Willem-Alexander kinderziekenhuis,

afd. Neonatologie, Leiden.

Dr. E. Lopriore, kinderarts-neonatoloog.

Contactpersoon: dr. J.S. von Lindern

(Jeannette.von.Lindern@ghz.nl).

belangrijkste oorzaken van trombocytopenie bij pasgeborenen zijn prematuriteit, dysmaturiteit, asfyxie en sepsis.

TRANSFUSIEGRENZEN EN INDICATIES

De CBO-richtlijn uit 2004 gaf de aanbeveling om een rodebloedcel(RBC)-transfusiegrens aan te houden van 8 mmol/l op dag 1 van de pasgeborene. Een laag Hb op dag 1 is echter vrijwel altijd het gevolg van acuut bloedverlies of bloedafbraak, al dan niet ten gevolge van foetomateriale transfusie, of door al intra-uterien bestaande anemie, zoals bij resusantagonisme. De indicatie tot RBC-transfusie wordt dus op geleide van de kliniek bepaald en niet zozeer aan de hand van de gemeten Hb-waarde op dag 1. De transfusiegrens van 8 mmol/l op dag 1 wordt dan ook in de gereviseerde transfusierichtlijn niet meer aangeraden.

De Hb-waarde waarbij een RBC-transfusie wordt aangeraden is afhankelijk van de klinische situatie, waarbij vooral respiratoire insufficiëntie en zuurstofbehoefte van belang zijn. Internationale studies laten zien dat een restrictievere transfusiedrempel ofwel een lage Hb-waarde op de korte termijn als veilig kan worden beschouwd. De langetermijntkomsten van liberale versus restrictieve transfusiegrenzen (hoge vs. lage Hb-waarde) tonen geen eenduidig beeld; met name is er twijfel over een nadelig effect van anemie op de cognitieve ontwikkeling. Ook werd er recent gewezen op mogelijke associaties tussen RBC-transfusies en necrotiserende enterocolitis. De transfusiegrenzen voor RBC's in de gereviseerde richtlijn worden weergegeven in tabel 1.

Bij pasgeborenen met een te laag aantal trombocyten zijn er 2 indicaties voor behandeling met trombocytentransfusies: wanneer er sprake is van een bloeding (therapeutische transfusie) of wanneer er een risico bestaat op een ernstige bloeding (preventieve transfusie). Vaak is er spontane normalisering van het trombocytenaantal of wordt deze bereikt na behandeling van de onderliggende

oorzaak van de trombocytopenie.

De transfusiegrens voor trombocyten varieert – ook in internationale richtlijnen – van 20-100 x 10⁹/l en is afhankelijk van vermeende risicofactoren op een bloeding, waar bij prematuriteit, een laag geboortegewicht, een ernstige bloeding of ziek zijn een hogere drempel wordt aangehouden. Er zijn sinds de richtlijn uit 2004 geen gerandomiseerde studies verricht naar een veilige ondergrens voor het trombocytenaantal. In verschillende retrospectieve studies wordt geen statistisch significant verschil in mortaliteit of ernstige bloeding gezien tussen kinderen met een trombocytenaantal < 50 x 10⁹/l en die met een trombocytenaantal ≥ 50 x 10⁹/l. Een andere, prospectieve observationele studie laat zien dat 91% van de neonaten met een trombocytenaantal < 20 x 10⁹/l geen ernstige bloeding ontwikkelde. Een terughoudender beleid met betrekking tot trombocytentransfusies is waarschijnlijk niet risicovoller dan een meer liberaal beleid; dit vereist echter nader onderzoek. De trombocytentransfusiegrens volgens de CBO-richtlijn 2011 staat in tabel 2.

TRANSFUSIEVOLUME EN SNELHEID

In de vorige richtlijn werd bij RBC transfusies aan pasgeborenen een transfusievolume aanbevolen van 10-15 ml/kg. In de gereviseerde richtlijn is het aanbevolen volume 15 ml/kg standaard erytrocytenproduct, met een Ht-waarde tussen 0,55 en 0,65 l/l dat gegeven wordt met een transfusiesnelheid van maximaal 5 ml/kg/h. Eén volwassen RBC-donoreenheid wordt verdeeld in 4 of 5 eenheden van ca. 60 ml, zogenoemde 'pedi-packs'. Wanneer meerdere RBC-transfusies bij 1 patiënt in de neonatale periode te verwachten zijn, kunnen er pedi-packs van dezelfde donor voor de patiënt gereserveerd worden om daarmee de donorexpositie te verlagen, het zogenaamde 'single-donor'-programma. Dit programma wordt voor premature neonaten door de CBO-richtlijn (2004 en 2011) geadviseerd. De eerder genoemde enquête vermeldde echter dat dit slechts door 4 NICU's werd nageleefd.

Voor trombocytentransfusies wordt er door de nationale bloedbank Sanquin een (deel van een) afereseproduct van 1 donor geleverd. Dit kan een hyperconcentraat opgelost in 5-10 ml plasma zijn, of een 50 ml oplossing in plasma of bewaarvloeistof. De CBO-richtlijnen uit 2004 en 2011 adviseren een dosering van minimaal 10 x 10⁹ trombocyten/kg lichaamsgewicht, maar doen geen uitspraak over het volume noch over het product zelf.

VIRUSVEILIGHEID

Sinds 1985 worden in Nederland leukocyten zoveel mogelijk weggefilterd uit alle bloedproducten voor pasgeborenen. Door filtratie bevat het gedepleteerde bloed < 10⁶ leukocyten per volwassen donoreenheid. Leukode-

TABEL 1 Transfusiegrenzen voor het geven van transfusies met rodebloedcellen* bij pasgeborenen tot de leeftijd van 3 maanden

klinische situatie	grenswaarde Hb (mmol/l)
beademing	8
stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en extra O ₂ behoefte	7
stabiele (premature) neonaat leeftijd < 4 weken	6
stabiel (premaatur) kind leeftijd >4 weken	4,5

* Altijd leukocyten gedepleteerd, transfundeer 15 ml/kg erytrocyten, transfusiesnelheid maximaal 5 ml/kg/uur.

TABEL 2 Transfusiegrenzen voor het geven van trombocytentransfusies* bij pasgeborenen in de 1e levensmaand

patiëntengroepen	grenswaarde trombocyten
geboortegewicht < 1500 g en < 32 weken	
stabiel	20 x 10 ⁹ /l
ziek	50 x 10 ⁹ /l
manifeste bloeding/ingreep	50 x 10 ⁹ /l
geboortegewicht ≥ 1500 g of ≥ 32 weken	
ziek of niet ziek	20 x 10 ⁹ /l
manifeste bloeding/ingreep	50 x 10 ⁹ /l
bijzondere omstandigheden	
wisseltransfusie (WT)**, voor WT	100 x 10 ⁹ /l
tijdens extracorporele membraanoxygenatie	100 x 10 ⁹ /l

* Altijd leukocyten gedepleteerd, bij voorkeur afereseconcentraat van 1 donor. Transfundeer 10 x 10⁹/kg trombocyten.

** Indien vóór de WT het trombocytenaantal < 100 x 10⁹/l bedraagt, dan halverwege de WT een trombocytentransfusie geven. Indien na de WT het trombocytenaantal < 50 x 10⁹/l bedraagt, dan eveneens een trombocytentransfusie geven.

pletie wordt gezien als een methode om intracellulaire virussen, zoals cytomegalovirus (CMV), te minimaliseren en zo veilige producten te produceren. De CBO-richtlijnen uit 2004 en 2011 adviseren cellulaire bloedproducten van CMV-seronegatieve donoren alleen voor intra-uteriene transfusies. Voor alle andere patiënten voor wie een CMV-infectie middels transfusie ongewenst is wordt leukodepletie als afdoende gezien. Uit internationale publicaties blijkt dat het parvovirus-B19, indien intra-uterien opgelopen, ernstige anemie en hydrops foetalis tot gevolg kan hebben. Postnataal opgelopen parvovirus-B19-infectie kan langdurige beenmergdepressie met aplasie geven. Gehoor gevend aan een publicatie van de Gezondheidsraad 'bloedproducten en parvovirus B19'(2002), zijn de indicaties voor het geven van parvovirus-B19-veilige producten ten opzichte van de CBO-richtlijn uit 2004 uitgebreid (tabel 3). Betrof het in 2004 alleen producten die gegeven werden aan vrouwen in het 1e en 2e trimester van hun zwangerschap, sinds 2011 worden deze producten ook gegeven aan foetussen en ernstig prematuren tot 6 maanden na de atermen datum.

BESTRALING VAN CELLULAIRE BLOEDPRODUCTEN

Bestraling van cellulaire bloedproducten dient ter voorkoming van 'graft-versus-host'-ziekte door immunocompetente donorlymfocyten bij immunogecompromiteerde ontvangers. De bestralingscriteria in de nieuwste richtlijn zijn uitgebreid ten opzichte van 2004. Volgens deze criteria moeten nu ook kinderen geboren

na een zwangerschap < 32 weken, tot 6 maanden na de atermen datum bestraalde bloedproducten krijgen. Deze kinderen worden namelijk gezien als immunogecompromiteerd (zie tabel 3).

PREVENTIEVE MAATREGELEN

Prematuur geboren kinderen zijn frequent anemisch ten gevolge van fysiologische en iatrogene oorzaken. Bloedafname is nog altijd een belangrijke iatrogene factor voor het ontstaan van transfusiebehoefte van de prematuur.

Studies hebben laten zien dat het volgen van een duidelijke richtlijn leidt tot een afname in het aantal bloedtransfusies voor zowel RBC-transfusies als trombocytentransfusies. Kritisch prikken, beoordelen of een bloedafname wel strikt noodzakelijk is en het afnemen van het minimaal benodigde volume, blijven alle belangrijk in de reductie van het afnamevolume en hiermee de noodzaak tot RBC-bloedtransfusie. Microbloedanalyses hebben het benodigde volume voor laboratoriumonderzoek al voor een deel gereduceerd, net als intravasale katheters met meetinstrumenten en transcutate methodes om bijvoorbeeld bilirubine, O₂ en CO₂ te meten. Laat afnemen (minimaal 30 s wachten na de geboorte tot maximaal 3 min) is ook voor prematuren een veilige methode om de kans op een RBC-bloedtransfusie te verminderen.

Prematuur geboren kinderen hebben bij de geboorte, naast een lagere Hb-waarde, een geringere ijzer voorraad dan atermen kinderen, omdat zij minder hebben kunnen profiteren van de transplacentaire ijzeroverdracht in het

TABEL 3 Indicaties voor het geven van parvovirus-B19-veilige producten, bestraalde producten en CMV-vrije producten

indicaties parvovirus-B19-veilig bloedproduct
prematuuren < 32 weken en/of < 1500 g
ongeboren bij intra-uteriene transfusies
na intra-uteriene transfusie tot 6 maanden na atermen datum
zwangeren (alleen bij transfusie tijdens de zwangerschap)
patiënten met aangeboren of verworven hemolytische anemie zonder
aantoonbare parvovirus B19 antistoffen
patiënten met cellulaire immunodeficiëntie zonder aantoonbare parvovirus
B19 antistoffen
bestralingsindicaties
prematuuren < 32 weken en/of < 1500 g tot 6 maanden na atermen datum
intra-uteriene transfusies
na intra-uteriene transfusies tot 6 maanden na atermen datum
kinderen met (vermoeden op) een aangeboren gecombineerde
immunodeficiëntie
transfusie tussen 1e tot en met 3e graads verwanten
wisseltransfusie bij kinderen < 32 weken en/of < 1500 g
CMV-vrij
alleen voor intra-uteriene transfusies

3e trimester. Ook verliezen zij extra ijzer en erythrocyten door laboratoriumdiagnostiek. Ijzersuppletie kan al vroeg na de geboorte gegeven worden aan kinderen met een verhoogd risico op ijzergebreksanemie. Bij kinderen met een geboortegewicht < 1301 g, resulteert vroege ijzersuppletie (6 mg/kg/dag, gestart zodra enterale voeding minimaal 100 ml/kg/dag is) in een reductie van het aantal RBC-transfusies na de 2e levensweek.

De premature kinderen krijgen in de 1e weken na de geboorte de meeste transfusies. Het gebruik van erythropoëtiene zowel kort na de geboorte of later, geeft nauwelijks afname van het aantal RBC-transfusies bij premature kinderen. Daarnaast zijn er zorgen over een verhoogd risico op retinopathie. Er is in de neonatologie geen routinematige plaats voor erythropoëtiene. Met uitzondering, misschien, voor de kinderen van Jehova's getuigen ter voorkoming van late anemie.

BESCHOUWING

Het risico van bloedtransfusies bij neonaten is niet volledig verwaarloosbaar. Elektrolytstoornissen, volumebelasting, immunologische reacties en eventuele immunosuppressie met toegenomen gevoeligheid voor nosocomiale infecties behoren tot de mogelijke risico's. Er is een mogelijk verhoogd risico op necrotiserende enterocolitis na RBC-transfusies. Daarnaast is er ondui-

delijkheid over de effecten van anemie en transfusies op de psychomotorie ontwikkeling.

De vorige CBO-richtlijn werd nauwelijks gevolgd bij pasgeborenen. Wij pleiten ervoor om de huidige richtlijn te gebruiken om op deze manier een eenduidig landelijk beleid te voeren. Het hebben van een landelijke richtlijn, die gedragen wordt door alle behandelaars van pasgeborenen, kan leiden tot een uniform transfusiebeleid en een reductie in het aantal transfusies.

Er moet wel rekening mee worden gehouden dat de huidige aanbevelingen voor een RBC- of trombocytentransfusie vrijwel nergens op klinisch onderzoek met voldoende bewijskracht zijn gebaseerd. Om de veiligheid en langetermijngevolgen van transfusiegrenzen en transfusiedoses beter te kunnen beoordelen, is het belangrijk dat er verder onderzoek wordt gedaan naar indicaties en resultaten van zowel RBC-transfusie als trombocyten-transfusies.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 maart 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4795

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)