

Oud en nieuw anno 2010: De discussie rond de bewaarduur van RBC

De laatste jaren is de bewaarduur van rode bloedcelconcentraten (RBC) een hot topic geworden onder andere door de zeer wisselende conclusies van tientallen, meest observationele, studies. Bij een nauwkeurige inspectie van de betreffende publicaties blijken er opmerkelijk vaak tekortkomingen te zijn in studieontwerp en/of analyse, die meestal leiden tot overschatting van het risico van 'oudere' RBC. Omdat de resultaten van de lopende gerandomiseerde studies nog enkele jaren op zich laten wachten moet beleid voorlopig nog op de resultaten van het observationeel onderzoek worden gebaseerd. Een juiste inschatting van de waarde van de verschillende studies is hierbij van groot belang.

Het optreden van veranderingen in de eigenschappen van RBC tijdens het bewaren wordt samengevat onder de term 'storage lesion'. Deze veranderingen zijn uitgebreid beschreven maar of zij überhaupt klinische consequenties hebben is echter al jarenlang onderwerp van discussie. De eerste publicatie over een associatie van de bewaarduur van RBC met de prognose van de getransfundeerde patiënten is in 1994 verschenen¹. In de daaropvolgende jaren is er slechts sporadisch gepubliceerd over dit onderwerp, tot 2008. Met het artikel van Koch et al in NEJM kwam dit onderwerp opeens vol in de schijnwerpers van zowel vak- als lekenpers². Helaas kregen de ingezonden brieven die de tekortkomingen van deze studie bespraken aanzienlijk minder aandacht.³ Vanaf 2008 zijn er minstens veertien nieuwe observationele studies gepubliceerd met de bewaarduur van RBC als onderzoeksonderwerp. De belangrijkste valkuilen waar bij dit soort studies op gelet moet worden, worden hier toegelicht.

Het aantal getransfundeerde RBC

Veruit de belangrijkste valkuil betreft het aantal RBC dat aan een patiënt is toegediend. Om in een studie inzicht te verkrijgen in mogelijke effecten van de bewaarduur van RBC moeten andere variabelen, zoals het aantal RBC, zo min mogelijk verschillen. Dit blijkt in de praktijk op verschillende manieren mis te gaan.

Het duidelijkste voorbeeld betreft studies die patiënten zonder RBC transfusies als controlegroep gebruiken.⁴ De controlegroep is daarmee altijd in een betere klinische conditie dan de studiegroep waar iedereen ten slotte minstens één RBC nodig heeft gehad. Dit verschil in klinische conditie komt bovenop een eventueel verschil ten gevolge van de bewaarduur waardoor het risico van bewaren zal worden overschat.

Studies die 'de oudste RBC' analyseren lopen een vergelijkbaar risico door het sterke verband tussen het aantal RBC dat een patiënt heeft ontvangen en de bewaarduur van de oudste RBC. Bij iedere transfusie is er een kans dat de RBC ouder zijn dan 'x' dagen. Dit leidt er toe dat poly-transfusies veel vaker in de groep met een oudste RBC ouder dan 'x' dagen terecht zullen

komen. Poly-transfusies hebben gemiddeld een slechtere prognose dan patiënten die slechts een enkele RBC nodig hebben. Door de extra poly-transfusies in de groep met een oudste RBC ouder dan 'x' dagen zal ook hier het risico van bewaren van RBC worden overschat.

Sommige studies hebben het aantal RBC ouder dan 'x' dagen geanalyseerd. De valkuil bij dit ontwerp zit hem in het feit dat een extra RBC ouder dan 'x' dagen automatisch ook een extra RBC voor het totaal aantal RBC betekent. En het totaal aantal RBC is natuurlijk al jaren bekend als risicofactor voor allerlei eindpunten.

Er zijn verschillende methoden om te compenseren voor een verschil in aantal RBC waarmee de geschatte associatie met de bewaarduur tot een meer realistische waarde kan worden gecorrigeerd. Helaas blijken veel studies geen enkele correctie toegepast te hebben. Bij studies die wel enige vorm van correctie gebruikt hebben blijken significante invariante associaties sterk af te zwakken en vaak zelfs te verdwijnen^{2,5-9}.

ABO bloedgroep

De ABO bloedgroep van een patiënt is onder andere geassocieerd met het risico op coronair vaatlijden, trombo-embolische complicaties en post-infarct mortaliteit^{10,11}. Hierbij blijken patiënten met bloedgroep O een verminderd risico te hebben ten opzichte van non-O patiënten. De bredere compatibiliteit van bloedgroep O RBC leidt tot een hogere turnover binnen de ziekenhuisvoorraad. Patiënten met bloedgroep O ontvangen dan ook gemiddeld versere RBC, waardoor in een studiegroep met oude RBC de non-O patiënten oververtegenwoordigd zijn². Deze overmaat aan non-O patiënten leidt niet alleen tot een overschatting van het risico van oude RBC op trombo-embolische complicaties maar ook op de daaraan gerelateerde opnameduur en mortaliteit.

Studie-eindpunt eerder dan RBC transfusie

De meeste studies hebben bij het analyseren van de bewaarduur van de getransfundeerde RBC gebruik gemaakt van de data van alle RBC die tijdens de opnameperiode zijn toegediend. Bij analyses naar een associatie met mortaliteit of met ziekenhuisopnameduur geeft dit geen problemen. Vaak zijn er echter ook andere eindpunten/complicaties geanalyseerd zoals infecties, orgaanfalen of trombose. Bij deze analyses gaat het dan mis omdat er bij sommige patiënten RBC worden geanalyseerd die zijn toegediend nadat de complicatie al was opgetreden. Omdat door deze late RBC de variabele 'oudste RBC' wel ouder kan zijn geworden maar nooit jonger, worden enkele patiënten met complicaties onterecht geanalyseerd alsof zij oudere RBC zouden hebben ontvangen. Ook deze valkuil leidt daarmee tot overschatting van het risico van bewaren.

Dichotomisatie van bewaarduur (bijv. ≤ 14 dagen vs. >14 dagen)

Veel studies hebben in het studieontwerp al bepaald dat de bewaarduur gedichotomiseerd, als ouder of jonger dan 'x' dagen, wordt geanalyseerd^{2,12}. De afkapwaarde 'x' wordt daarbij gebaseerd op een hypothese over het onderliggende werkingsmechanisme (bijv. 'x' =14 dagen n.a.v. verdwijnen 2,3-DPG). Wanneer een significant verschil wordt gevonden is dan vaak de conclusie dat deze resultaten de hypothese ondersteunen dat dag 'x' een belangrijk omslagpunt is tijdens het bewaren. Door sommigen worden hier zelfs adviezen tot het wijzigen van het transfusiebeleid aan verbonden. Deze conclusies zijn echter volkomen ongegrond omdat een studie met dit ontwerp hier totaal géén informatie over verschaft.

Ter illustratie, twee vragen: 1) Wat zou het resultaat van deze studie zijn geweest wanneer het omslagpunt niet bij 'x', maar heel ergens anders zou liggen? 2) En wat, wanneer er sprake zou zijn van een continue verslechtering van RBC, zonder enig belangrijk omslagpunt? Antwoord: In beide gevallen zou wederom gevonden worden dat RBC ouder dan 'x' het gemiddeld slechter doen (zie figuur 1). Een dergelijk studieresultaat zegt dus totaal niets over de importantie van bewaarduur 'x' in het onderliggende werkingsmechanisme. Hiervoor zijn analyses nodig ter optimalisatie van een variabele afkapwaarde van de bewaarduur.

Publicatiebias

Zoals bij alle langlopende studieonderwerpen is ook hier de literatuur enigszins vertroebeld door publicatiebias. Doordat kleine studies onvoldoende power hebben om een associatie uit te kunnen sluiten zijn alleen die kleine studies gepubliceerd die wel een significante associatie hebben gevonden. Kleine studies die geen associatie vonden zijn mogelijk zelfs niet eens ingestuurd voor publicatie. Het feit dat tot 2008 alle klinische studies met minder dan 100 patiënten een significante associatie rapporteerden, maar wel allemaal een andere, is een duidelijk signaal dat er ook bij dit onderwerp sprake is van publicatiebias. De besproken valkuilen kunnen hierbij verklaren waarom met name nadelige associaties zijn gerapporteerd.

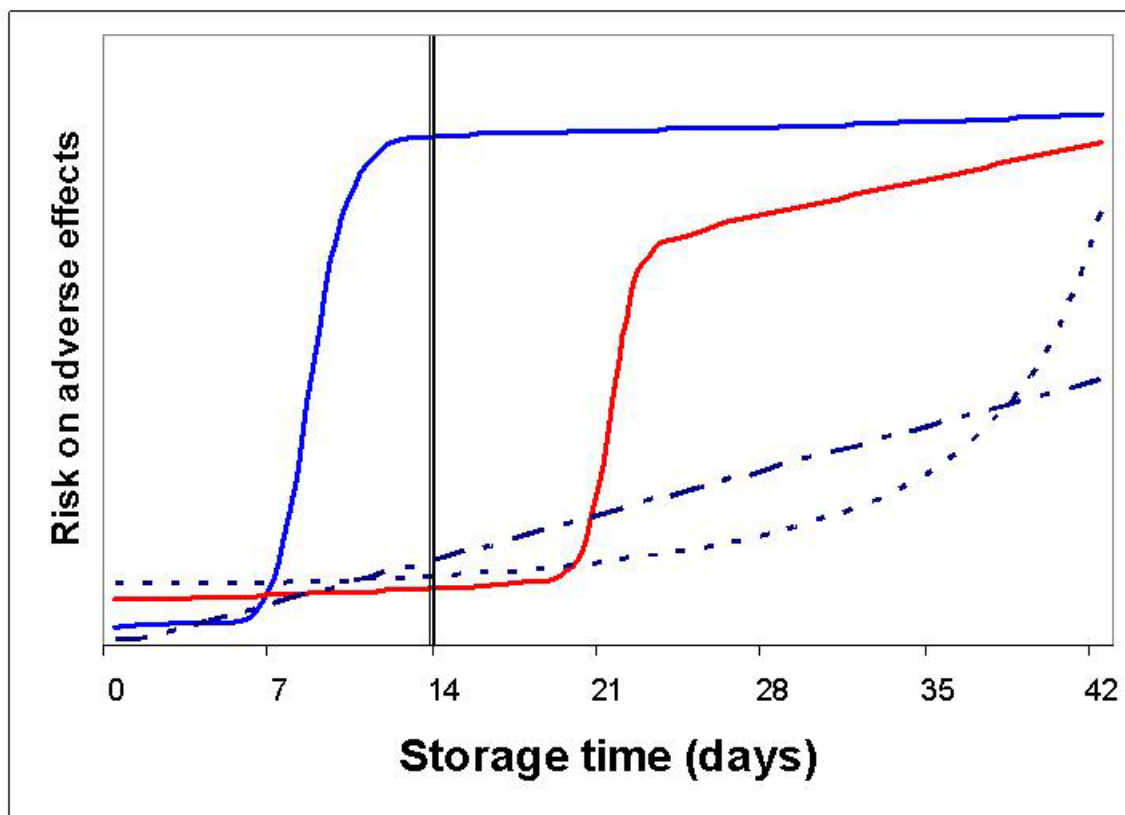
Epiloog

RBC bewaarduurstudies die significante associaties met de prognose rapporteren komen vrijwel uitsluitend uit Noord-Amerika. Hierbij werden meestal leukocyt-rijke RBC gebruikt, dus zonder leukocytenreductie in de vorm van buffy-coat verwijdering en/of filtratie. Van alle andere studies, uit Denemarken (3), Nederland (3), Spanje (2), Frankrijk, Zweden of Australië, concludeert er slechts één dat er een significante associatie is, en dat is een studie met niet-getransfundeerde controles⁴. Op de laatste AABB zijn drie nieuwe observationele studies uit de VS gepresenteerd, onder andere met gefiltreerde RBC, die alle drie als belangrijkste conclusie rapporteerden dat er géén associatie van de RBC bewaarduur met het primaire eindpunt was

gevonden. Deze nieuwe resultaten, gecombineerd met het initiële geografische verschil lijken dit hot topic wat af te koelen. In afwachting van de resultaten van de gerandomiseerde studies, waarin ook Nederland gaat participeren, kunnen we voorlopig concluderen dat na nauwkeurig bestuderen van de literatuur over RBC bewaarduur wij in Nederland ons geen zorgen hoeven te maken over 'oud en nieuw'.

Figuur 1

Enkele theoretische risicopatronen passend bij een gedichotomiseerde analyse, waarbij het gemiddeld risico van RBC bewaard ≤ 14 dgn significant groter is dan bij RBC bewaard <14 dgn.



Wanneer een significant hoger risico bij RBC ≤ 14 dagen wordt gevonden betekent dit niet direct dat dag 14 een belangrijk omslagpunt is. Ook wanneer een omslagpunt eerder is (blauwe lijn), later is (rode lijn) of totaal ontbreekt (blauw gestippelde lijnen) kan zo'n resultaat worden gevonden.

Referenties

1. 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.
2. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358(12):1229-39.
3. Benjamin RJ, Dodd RY. Red-cell storage and complications of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358(26):2840-1.
4. 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(2):212-7.
5. Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL, Marin-Niebla A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Loscertales J. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003; 98(4):815-22.
6. Vamvakas EC, Carven JH. Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion* 2000; 40(1):101-9.
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(10):1712-8.
8. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yui M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac. Surg* 2008; 86(2):554-9.
9. Dessertaine G, Hammer L, Chenais F, Remy J, Schwebel C, Tabah A, rasomohano C, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Barnoud D, et al. [Does red blood cell storage time still influence ICU survival?]. *Transfus Clin Biol* 2008; 15(4):154-9.
10. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, Heckbert SR, Psaty BM, Rice KM, Lumley T. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 7(2):263-9.
11. Carpeggiani C, Coceani M, Landi P, Michelassi C, L'abbate A. ABO blood group alleles: A risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. *Atherosclerosis* 2010; 211(2):461-6.
12. Karam O, Tucci M, Bateman ST, Ducruet T, Spinella PC, Randolph AG, Lacroix J. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14(2):R57.

Additionele publicaties

- Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44(12):1256-61.

- Edna TH, Bjerkeset T. Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(4):451-9.
- Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999; 39(7):701-10.
- Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, Denny C, Silliman CC. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178(6):570-2.
- Mynster T, Nielsen HJ. Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(7):955-64.
- Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002;137(6):711-6; discussion 716-7.
- 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(5):1023-5.
- Gajic O, Rana R, Mendez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, Moore SB. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44(10):1468-74.
- Hebert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, Blajchman M, Martineau R, Clinch J, Olberg B. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *AnesthAnalg* 2005; 100(5):1433-8.
- Murrell Z, Haukoos JS, Putnam B, Klein SR. The effect of older blood on mortality, need for ICU care, and the length of ICU stay after major trauma. *Am.Surg.* 2005; 71(9):781-5.
- Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Lieberman J, Finlay HE, Quah C, Kramer JH, Bostrom A, Toy P. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; 104(5):911-20.
- Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46(11):2014-27.
- Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103(1):15-20.
- Rothmann M, Braun MM, Ng TH. On the hazard ratios and corresponding confidence intervals that appear in Basran et al. (2006). *Anesth Analg* 2007; 104(6):1597.
- Basran S, Frumento R, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. Request for retraction. *Anesth Analg* 2009; 108(6):1991.

- Kneyber MC, Gazendam RP, Markhorst DG, Plotz FB. Length of storage of red blood cells does not affect outcome in critically ill children. *Intensive Care Med* 2009; 35(1):179-80.
- Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang* 2009; 96(2):93-103.
- 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(7):1384-94.
- Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010; 50(9):1902-13.
- Eikelboom JW, Cook RJ, Liu Y, Heddle NM. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J* 2010; 159(5):737-43.
- Edgren G, Kamper-Jorgensen M, Eloranta S, Rostgaard K, Custer B, Ullum H, Murphy EL, Busch MP, Reilly M, Melbye M, et al. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (CME). *Transfusion* 2010; 50(6):1185-95.