

N.B.: Om privacy-redenen kunnen niet alle abstracts hier worden weergegeven. Daardoor klopt de nummering niet overall.

1. Kan het triglyceridegehalte van donors een eventuele relatie tussen leefstijl en de mate van hemolyse verklaren?

Rosa de Groot¹, Jeroen Lakerveld², Johannes Brug³, Johan Lagerberg^{1,4}, Dirk de Korte^{1,4}, Wim de Kort^{1,3}, Katja van den Hurk¹

¹Sanquin Research, Amsterdam, ²VUMC, Amsterdam, ³UVA, Amsterdam, ⁴Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding Een ongezonde leefstijl, i.e. een gebrek aan lichamelijke activiteit, een hoge mate van sedentair gedrag en een ongezond voedingspatroon, is geassocieerd met een verhoogd triglyceridegehalte. Daarnaast is het triglyceridegehalte ook geassocieerd met de mate van hemolyse in rode-cel concentraten (RCC). Het is echter nog onduidelijk of leefstijl geassocieerd kan worden met de mate van hemolyse in RCCs en of deze samenhang gemedieerd wordt door het triglyceridegehalte.

Methode Data van 2552 donors, die deel hebben genomen aan Donor InZicht-III, zijn gebruikt voor de analyses. Van deze donors is het gemiddeld aantal minuten per dag in matige tot zware fysieke activiteit en sedentair gedrag van deze donors middels een vragenlijst bepaald. Bij 760 donors is fysieke activiteit gedurende zeven aaneengesloten dagen ook objectief gemeten met een accelerometer (GT3X-Actigraph). De consumptie van vis, noten, eieren en vlees is aan de hand van een voedselfrequentievragenlijst bepaald.

Bloedmonsters, afkomstig uit het monsterzakje, zijn verwerkt tot miniatuur RCC eenheden en gedurende 28 dagen bewaard bij een temperatuur van 2-6°C. Totaal hemoglobine is gemeten met de hematologie analyzer en vrij hemoglobine via spectrometrie. Hemolyse is uitgedrukt als het percentage vrij hemoglobine ten opzichte van het totaal hemoglobine na correctie voor de hematocriet waarde. Mediatie analyses met lineaire regressie zijn gedaan om te onderzoeken of er een associatie tussen leefstijl en de mate van hemolyse is, en of het triglyceridegehalte een mediator van die associatie is. Sensitiviteitsanalyses zijn uitgevoerd met de objectief gemeten fysieke activiteit en sedentair gedrag.

Resultaten De mediaan en interkwartielafstand van de mate van hemolyse in RCC en het triglyceridegehalte waren respectievelijk 1,42 % (1,00–1,66) en 1,29 mmol/L (0,93–1,81). Sedentair gedrag was significant geassocieerd met hemolyse in RCC ($\beta = -0,04$, 95%CI = -0,08; -0,01). Deze associatie bleef ook significant na toevoeging van het triglyceridegehalte. Er werd geen significante associatie gevonden van sedentair gedrag en triglyceridegehalte en als gevolg daarvan is er geen sprake van mediatie door triglyceriden. Ongeacht welke leefstijl onderzocht werd is er een significante associatie gevonden tussen het triglyceridegehalte en de mate van hemolyse in RCC (sedentair gedrag model $\beta = 14,50$, 95%CI = 10,63; 18,36). Ook in de sensitiviteitsanalyses zijn soortgelijke associaties gevonden ($\beta = 17,82$, 95%CI = 12,50; 23,14). De sensitiviteitsanalyses toonden geen significante associatie tussen sedentair gedrag en de mate van hemolyse in RCC.

Conclusies Triglyceridegehalte en hemolyse in RCC zijn sterk en consistent met elkaar geassocieerd. Sedentair gedrag was significant, maar niet consistent geassocieerd met hemolyse in RCC, er zijn geen aanwijzingen gevonden dat dit verband gemedieerd wordt door het triglyceridegehalte.

2. Waar, wanneer en door wie worden te vette donaties gedoneerd? Een baseline om beleid te evalueren

Rosa de Groot^{1,2}, Gitta Dijkshoorn-Hekker³, Femmeke Prinsze¹, Katja van den Hurk¹, Asghar Zeinali Lathori³

¹Sanquin Research, Amsterdam, ²VUMC, Amsterdam, ³Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding Jaarlijks worden er bij Sanquin 2000-3000 donaties afgekeurd omdat deze als 'te vet' worden geclassificeerd. Als gevolg hiervan is in 2017 642 liter volbloed en 1025 liter plasma vernietigd. Sinds medio 2018 voert Sanquin een beleid waarbij donors schriftelijk geïnformeerd worden over deze afkeur, met als doel om de afkeur van te vette producten te reduceren. Om op termijn het effect van dit nieuwe beleid te kunnen monitoren, is een baseline meting nodig. Echter, een actueel overzicht met eigenschappen van donors en donaties in relatie tot afkeur van te vette donaties ontbreekt nog. Doel van dit onderzoek is het verkrijgen van inzicht in de baseline situatie met betrekking tot 'te vette' donaties.

Methode Gegevens van alle volbloed en plasma donaties en donor informatie uit het jaar 2017 zoals geregistreerd in eProgesa zijn gebruikt voor de huidige analyses: leeftijd, geslacht, starttijd van de donatie, donatie soort (volbloed / plasma), afkeur vanwege te 'vette' donatie, donatiecentrum, bewerkingslocatie en rayon. De artsen zijn ingedeeld in acht rayons waarbij het beleid m.b.t. 'te vette' donaties niet uniform was. Starttijd van de donatie is ingedeeld in drie categorieën: ochtend (tot 12:29), middag (12:30-16:29) en avond (vanaf 16:30).

Resultaten In totaal zijn in 2017 721,338 volbloed en plasma donaties geregistreerd, waarvan er 2939 (0,41%) werden afgekeurd met als oorzaak 'te vet'. De overgrote meerderheid van de afgekeurde donaties waren afkomstig van mannen (86%) en werden gedoneerd in de avond (79%). Ter vergelijking: van alle donaties werd 55% gedoneerd door mannen en 47% gedoneerd in de avond. Er waren daarnaast grote verschillen in afkeurpercentages vanwege te vette donaties tussen beide bewerkingslocaties (0,27% en 0,54%) en tussen rayons variërend van 0,25% tot 0,60%.

Discussie Er zijn in Nederland grote verschillen in percentages afgekeurde te vette donaties. Met name donaties van mannen en van donors die 's avonds komen doneren worden afgekeurd vanwege 'te vet'. Er lijken echter ook verschillen te zijn tussen rayons en bewerkingslocaties, wat zowel door mogelijke verschillen in donorpopulaties als door verschillend beleid per rayon te verklaren kan zijn. Deze gegevens kunnen gebruikt worden om de effectiviteit van het nieuwe beleid te evalueren. Mogelijke oorzaken van deze verschillen moeten nog onderzocht worden.

3. Frequentie en karakterisering van RHD variant allelen in serologisch D-negatieve zwangere Surinaamse vrouwen

Rens Zonneveld^{1,2}, Humphrey H.H. Kanhai^{3,4}, Ingeborg Waas⁵, Ahmad Javadi⁶, Barbera Veldhuisen⁶, Margriet Lamers⁷, Anneke Brand⁸, Wilco C.W.R. Zijlmans^{1,3,9}, C. Ellen van der Schoot⁶, en Henk Schonewille⁶; on behalf of the Rhesus in Surinamese Neonates (RheSuN) study group

¹Scientific Research Center Suriname, ²Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Paramaribo, Paramaribo, Suriname, ³Faculteit der Medische Wetenschappen, Anton de Kom Universiteit van Suriname,

Paramaribo, Suriname, ⁴Afdeling Obstetrie, LUMC, Leiden, ⁵Hogeschool In Holland, Amsterdam, ⁶Afdeling Experimentele Immunohematologie Sanquin Research, Amsterdam, ⁷Medische Faculteit, Radboud Universiteit, Nijmegen ⁸Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC, Leiden, ⁹Afdeling Kindergeneeskunde, Diaconessenziekenhuis, Paramaribo, Suriname

Inleiding Het D-antigeen is zeer polymorf en >250 RHD varianten zijn beschreven. Er zijn drie typen varianten: zwakke D, Del en partieel D. Individuen met partieel D hebben D antigenen waarvan een of meerdere van de 30 D epitopen ontbreken, waardoor serologische D antigeen detectie bemoeilijkt kan worden. Karakterisering van RHD allelen, special in etnische groepen met beperkte mogelijkheden tot preventieve maatregelen, is van praktisch klinisch belang.

In Suriname wordt de D typering van zwangere vrouwen alleen serologisch bepaald en anti-D profylaxe voor vrouwen met risico op anti-D vorming is niet routinematig. De Surinaamse populatie is multi-etnisch, waarvan Hindoestanen, Creolen, Marrons en Javanen de meest voorkomende zijn. Onze vorige studies lieten zien dat 4.3% van de Surinaamse populatie D negatief is en dat anti-D werd gevonden in 12% van de vrouwen die meermalen zwanger waren geweest (Zonneveld, Transfusie, 2016 and 2017). In dit onderzoek is de frequentie van RHD varianten in D- zwangere Surinaamse vrouwen onderzocht.

Methoden Een cross-sectioneel onderzoek onder zwangere vrouwen in vier ziekenhuizen in Parimaribo. In Suriname wordt het D-antigeen bij zwangere vrouwen eenmalig getest met een directe agglutinatie slide methode. Van de D-vrouwen die participeerden in de RheSuN studie werd rest-bloed naar Nederland gestuurd voor RHD variant onderzoek. DNA werd geanalyseerd met qPCR op RHD exonen 5 and 7 en vervolgens met RH-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (RH-MLPA). Monsters waarbij exon 5 of 7 aanwezig was werden afzonderlijk en monsters waarbij beide exonen afwezig waren batch-gewijs getest met RH-MLPA.

Resultaten Er was DNA beschikbaar van 91 vrouwen. Bij 39 vrouwen was exon 5 of 7 aanwezig en bij 52 waren beide exonen afwezig. De RH-MLPA resultaten waren: 127 RHD deleties (RHD*01N.01) en 47 RHD variant allelen; 21 RHD*DIIIa-CEVS(4-7)-D (RHD*03N.01), 18 RHD*Pseudogenen (RHD*08N.01), twee RHD*807G (RHD*01N.18), twee RHD*DAR6 (RHD*09.06), één RHD*DAU0 (RHD*10.00), één Del (RHD*01EL.01) en twee varianten konden (nog) niet gekarakteriseerd worden. Bij zes vrouwen werden, ondanks D- serologie, een blijkbaar normaal RHD allel gevonden, die nog verder onderzocht worden. Anti-D was uitsluitend aanwezig bij elf vrouwen met D negatieve variant RHD genen (RHD deleties, RHD*DIIIa-CEVS(4-7)-D en RHD*Pseudogenen)

Conclusie De frequentie van variant RHD allelen in een cohort van 91 Surinaamse serologisch D- zwangere vrouwen was 26% (47/182), waarbij RHD*03N.01 en RHD*08N.01 87% van de variant allelen betrof. D antistoffen werden uitsluitend gevonden bij vrouwen met genotypen waarvan bekend is dat anti-D gevormd kan worden.

4. Bloedgroep specifieke uitgiftestrategieën om het voorraadmanagement van rode bloedcellen te verbeteren

Joost van Sambeek^{1,2,3}, Sem van Brummelen^{2,3,4}, Mart Janssen¹, Nico van Dijk^{2,3}

¹Department of Transfusion Technology Assessment, Sanquin Research, Utrecht, ²Centre for Healthcare Operations Improvement and Research, Universiteit van Twente, Enschede, ³Department of Stochastic Operations Research, Universiteit van Twente, Enschede, ⁴Department of Donor Studies, Sanquin Research, Amsterdam

Inleiding In de huidige CBO richtlijnen staat dat bepaalde patiëntengroepen voor een groot aantal antigenen gematcht dienen te worden om zo alloimmunisatie te voorkomen. In de praktijk blijkt echter dat het niet altijd eenvoudig is om passende bloedproducten direct uit voorraad te leveren. Momenteel worden de eenheden uitgegeven volgens een “first-in-first-out” principe, ongeacht de specifieke typering van de verschillende eenheden. Dit uitgifteteleid kan resulteren in een tekort aan zeldzame(re) eenheden. Zulke tekorten kunnen worden vermeden door zeldzamere erythrocyteneenheden langer op voorraad te houden. Daarom is het wenselijk om een uitgifteteleid te ontwikkelen waarin een afweging wordt gemaakt tussen de leeftijd en zeldzaamheid van de eenheden in voorraad.

Methodes Vanwege de specifieke kenmerken van erythrocyten, waaronder de compatibiliteit tussen verschillende bloedgroepen, kunnen traditionele voorraadmodellen niet worden toegepast. We hebben daarom een nieuw wiskundige model ontwikkeld om de uitgifte van de voorraad te optimaliseren. Daarbij is ook een nieuwe prestatie maat geïntroduceerd die de kwaliteit van een match aangeeft. Deze prestatie maat is afhankelijk van de zeldzaamheid en leeftijd van de eenheden in voorraad. Het wiskundige model is gevalideerd door middel van een uitvoerige simulatiestudie, waarbij gebruik is gemaakt van de werkelijke aanvraag van Nederlandse ziekenhuizen in de afgelopen jaren.

Resultaten Het wiskundig model is geëvalueerd op basis van verschillende simulaties. In deze simulaties is onderscheid gemaakt tussen de grootte van een voorraad, de preferentie van leeftijd versus zeldzaamheid en het aantal uitgiftemomenten per dag. De simulaties laten zien dat met het voorgestelde matchingsbeleid het aantal exacte matches enorm kan toenemen zonder dat de kans op het niet kunnen leveren van gematchte eenheden verandert.

Conclusie Met het voorgestelde uitgifteteleid kan voor een groot deel van alle aangevraagde erythrocyteneenheden een exacte match gevonden worden. Verder is er een aanzienlijke verlaging van het percentage verouderde eenheden. Momenteel worden de uit te geven eenheden handmatig geselecteerd. Wanneer er echter complexere eisen aan het matchen van rode bloedcellen worden gesteld (anders dan ABO, RhD), zal deze aanpak waarschijnlijk suboptimaal worden, omdat de voorraad van uitgebreid getypeerde erythrocyten zeer complex is. Een suboptimaal uitgifteteleid zal resulteren in extra inspanningen om te voldoen aan verzoeken voor erythrocyteneenheden met een complexe typering, die mogelijk vermeden hadden kunnen worden met een geavanceerd uitgifteteleid zoals toegepast in onze simulatie.

6. Handmatig invriezen en bewaren van erythrocyten bij -80°C ten behoeve van het adsorberen van (auto) antistoffen

M. Heemstra, H. Peters-van den Bovenkamp, C. Eijnsink, A.G van den Bos

Laboratorium voor Diagnostiek, RadboudUMC, Nijmegen

Inleiding Ten behoeve van het uitvoeren van adsorpties van (auto) antistoffen wordt gebruik gemaakt van een 3-cels panel met een uitgebalanceerde antigeen typering. In 2017 is het transfusielaboratorium verhuisd naar een andere locatie in het ziekenhuis, waar geen stikstof opslag beschikbaar is. Onderzocht is of opslag van adsorptiecellen bij -80°C een alternatief is.

Methoden Een eenheid erythrocyten werd in 2 delen gesplitst. Vervolgens werd één deel in ampullen ingevroren bij -80°C volgens de AABB methode. Het andere deel is ingevroren in de stikstof volgens de bestaande methode. Op T=2, 4, 8, 12, 26 en 52 weken zijn ampullen ontdooid uit de -80°C vriezer met behulp van de Sanquin methode, waarbij gebruikt wordt gemaakt van verschillende zoutconcentraties. De adsorptieampullen uit de stikstof zijn ontdooid met ontdooi vloeistof en gewassen met koud PBS. Na ontdoeien werd de expressie van de antigenen (kleine) c, (kleine) e, (grote) K, Fyb, Jkb, Leb, M, S en P1 gemeten met behulp van de titer. Op T=4, 12, 26 en 52 weken is tevens een adsorptie uitgevoerd met patiëntenserum met bekende allo-antistoffen (c, E, K, Fy(a)) en werd een eluaat van de adsorptie-erythrocyten na 1 keer adsorberen ingezet. Er is gekozen voor serum waar zowel een antistof in zit die er in het eluaat uit komt, als een antistof die in het adsorbaat achterblijft.

Resultaten De titers van de antigenen zijn vergeleken tussen de ampullen die ontdooid zijn uit de -80°C vriezer en de stikstof. Zowel tussen de twee methodes onderling als tussen de verschillende tijdstippen waren de verschillen < 2 titerstappen, zie tabel. Alle gemeten titers waren > 8, waarbij geen significante verschillen tussen de beide methodes werden gevonden. Na adsorptie werden in beide technieken alle geteste bekende allo-antistoffen aangetoond middels adsorptie/elutie.

Conclusie Aangezien er zowel bij de antigeen expressie als bij de antistofidentificatie na adsorberen geen verschillen te zien zijn tussen de 2 onderzochte invriestechnieken, is het handmatig invriezen van adsorptiecellen bij -80°C een prima alternatief voor het invriezen in stikstof.

7. Grootschalige in vitro productie van rode bloedcellen voor transfusie-doeleinden

Patrick Burger*^{1,2}, Esther Heideveld*¹, Steven Heshusius¹, Anna Visser¹, Marijke Thiel-Valkhof², Erica Sellink², Marieke von Lindern¹, and Emile van den Akker¹

¹Afdeling Hematopoiesis, Sanquin Research, Amsterdam, en Landsteiner Laboratorium, AMC, UVA, Amsterdam, ²Laboratorium voor Celtherapie, Sanquin Research, Amsterdam, en Landsteiner Laboratorium, AMC, UVA, Amsterdam

* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd aan het onderzoek

Inleiding Van donor afkomstige rode bloedcellen zijn de meest gebruikelijke vorm van cellulaire therapie. Deze bron is echter afhankelijk van de beschikbaarheid van de donor en draagt mogelijk een risico op alloimmunisatie en door bloed overgebrachte ziekten, vooral bij chronisch getransfundeerde patiënten. In vitro gekweekte, aanpasbare rode bloedcellen zouden deze zorgen teniet doen en een mate van gepersonaliseerde geneeskunde introduceren.

Methode en conclusie Grootschalige en kosten-effectieve productie is afhankelijk van het verminderen van cost-drivers en het optimaliseren van kweekomstandigheden. Hiertoe werd een aangepast gehumaniseerd serum / plasmavrij GMP-grade medium gegenereerd. Dit medium stond 3,4x10⁷ maal expansie toe van mononucleaire cellen uit perifeer bloed zonder voorafgaande CD34+ isolatie tot zuivere erythroïde culturen binnen 25 dagen, opbrengsten die vergelijkbaar zijn met niet-GMP commerciële media. Geëxpandeerde erythroblasten kunnen worden gedifferentieerd naar CD71 dimCD235a+CD44+CD117-

Abstract 6, tabel		
Jk(b)	titer	
Tijd (weken)	stikstof	-80°C vriezer
0	16	16
2	8	16
4	16	16
8	8	16
12	8	16
26	8	16
52	8	16

DRAQ5- gekweekte rode bloedcellen, met >90% enucleatie, volwassen hemoglobinisatie, vergelijkbare vervormbaarheid en zuurstofbindend vermogen tot in vivo reticulocyten, en correcte expressie van de bloedgroep. Dit proces was compatibel met opschaling met behulp van een bioreactor met een capaciteit van 5 l per reactor, wat de overgang naar klinische studies en toepassing mogelijk maakt.

8. Gerapporteerde donorreacties in de controlegroep van de EPISoDe-studie

Frank Hermans, Bas Romeijn, Elise van den Brekel, Tanneke Marijt-van der Kreek, Anne van Dongen, Johanna Wiersum-Osselton

Sanquin Research, Amsterdam

Introductie Om de motivatie van donors in stand te houden is het belangrijk de ervaring van het geven van bloed zo prettig mogelijk te maken. EPISoDe (Experience Success in

Donation) is een cluster gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar de effecten van drie interventies op het slagen van de donatie en de negatieve bijwerkingen bij jonge (< 30 jaar) volbloeddonors bij hun eerste, tweede, derde of vierde donatie. We presenteren in deze poster de resultaten van de controlegroep donors, die geen interventie hebben gehad, maar alleen een vragenlijst opgestuurd hebben gekregen.

Methode Binnen een week na donatie is naar de donors een online vragenlijst gestuurd. Hierin zijn donors gevraagd naar het voorkomen van 11 subjectieve fysiologische reacties die verband houden met de bloeddonatie, aan de hand van een 5-puntsschaal van 1=helemaal niet tot 5=extreem, met daarbij de vraag naar het tijdstip van optreden van de reactie. Deze controlegroep is sinds 1 juli 2015 toegevoegd aan de studie.

Resultaten Na het beëindigen van de inclusie van donors (september 2016) en het opschonen van de data zijn er 2165 donors geïncludeerd in deze controlegroep, van wie 1704 (78.7%) donors de vragenlijst hebben teruggestuurd. Van deze groep donors zijn de volgende reacties gerapporteerd: 53.7 % vermoeidheid tijdens of na de donatie, 43.3% duizeligheid of licht in het hoofd, 35.2% pijnlijke arm, 27.6 % hematoom, 22.7% bloeding bij de aanprikplaats, 18 % hoofdpijn, 13.1% tintelingen of uitstralende pijn, 10.5 % misselijkheid, 2.1% flauwvallen en 7.5 % nog andere symptomen. Van de donors die hebben gemeld te zijn flauwgevallen, heeft 66% aangegeven dat dit op de afnamelocatie was gebeurd. In totaal heeft 45.1% van alle donors vasovagale symptomen (duizeligheid, misselijkheid, collaps) gerapporteerd: 46.3% bij de eerste donatie van de donor en 44.3% bij de tweede, derde of vierde donatie. 12.6% van de donors heeft helemaal geen symptomen gerapporteerd.

Conclusie In de bestudeerde groep heeft 2,1% van de donors flauwvallen gerapporteerd. Een derde van de gerapporteerde flauwvalreacties is voorgevallen buiten de beschermde omgeving van de afnamelocatie.

- Na de eerste donatie worden meer vasovagale reacties gerapporteerd dan na de tweede, derde en vierde donatie.
- Veel jonge, onervaren bloeddonors uit deze controlegroep rapporteren symptomen, die echter meestal niet ernstig zijn.
- Verder onderzoek is nodig om de impact op het terugkomen van donors vast te stellen en om het effect van interventies op de klachten en het return-gedrag van donors vast te stellen.

9. Veranderingen in de transfusie behoefte tijdens cardiochirurgie na de implementatie van een ROTEM®-gebaseerd transfusie-algoritme op het bloedverbruik en de totale kosten

Gerhardus J.A.J.M. Kuiper^{1,2}, Lieve T. van Egmond³, Yvonne M.C. Henskens³, Paul M. Roekaerts⁴, Jos G. Maessen⁵, Hugo ten Cate^{2,6}, Wolfgang F. Buhre¹, Marcus D. Lancé¹
¹Afdeling Anaesthesiologie en Pijnbehandeling, MUMC, Maastricht, ²Laboratorium voor Klinische Trombose en Haemostase, Interne Geneeskunde, MUMC, Maastricht, ³Centraal Diagnostisch Laboratorium, Cluster Haemostase en Transfusie, MUMC, Maastricht, ⁴Afdeling Intensive Care, MUMC, Maastricht, ⁵Afdeling Cardiothoracische Chirurgie, MUMC, Maastricht, ⁶Afdeling Interne Geneeskunde, MUMC, Maastricht

Inleiding Transfusie algoritmes begeleid door middel van trombo-elastometrie (ROTEM®) bij cardiochirurgie hebben, in gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies, geleid tot minder bloedverlies en een reductie in transfusies. Door middel van de prospectieve cohortstudie HEROES-CS (Haemostasis Registry of Patients in Cardiac Surgery) werd, in een actuele ziekenhuissetting, het effect onderzocht van een ROTEM®-gebaseerd transfusie algoritme op het bloedverbruik en de totale kosten bij cardiochirurgie.

Methoden Twee dicht op elkaar volgende cohorten van cardio chirurgische patiënten werden prospectief gevolgd in het Maastricht UMC+. In het eerste cohort werd het klassieke protocol voor transfusie, gebaseerd op aPTT, trombocytenaantal, Clauss fibrinogeen gevolgd; in het tweede cohort werd een ROTEM®-gebaseerd transfusieprotocol gevolgd. Primaire eindpunten waren: het gebruik van rode (RBC) bloedproducten, plasma (FFP), trombocyten concentraten (TC) en hemostase medicatie. Secundaire eindpunten waren: de hoeveelheid rethoractomieën, ligduur en 30-dagen mortaliteit. Kosten en potentiële besparingen werden berekend.

Resultaten 204 patiënten werden geïncludeerd in het eerste cohort (klassiek) en 151 patiënten in het ROTEM® cohort. De basis karakteristieken toonden geen verschillen tussen de cohorten. Bloedverlies was significant lager (p < 0.005) in cohort 2 (ROTEM). De reductie (ROTEM-groep) voor het verbruik van RBC is 11 % (p=0,041); FFP 11 % (p = 0.003 en TC 7 % (p = 0.121). In de ROTEM-groep werd meer tranexamine zuur en fibrinogeen concentraat gebruikt terwijl er minder DDAVP (desmopressine) werd toegediend. Duur van de ziekenhuisopname was 2 (mediaan) en 3 (gemiddelde) korter in de ROTEM-groep (p<0,001). Mortaliteit en re thoracotomie aantal was ongewijzigd.

Potentiele besparingen werden geschat op 3400 Euro per patiënt (zie Tabel 1).

Conclusies Implementatie van een ROTEM®-gebaseerd transfusieprotocol bij cardio chirurgische patiënten leidt, volgens prospectieve registratie, tot een verlaagd verbruik van bloedproducten, minder bloedverlies, gewijzigde ziekenhuisverblijfsduur en minder kosten. Effecten op mortaliteit en rethoractomieën werden niet aangetoond.

Abstract 9, tabel: Schatting van kosten en besparingen per patiënt t.g.v. een ROTEM-gebaseerd transfusie-algoritme

Kosten - Euro per patiënt*	Klassiek	ROTEM-	Besparing
Bloedproducten - totaal			
Rode bloedcel concentraten	570.46	341.01	229.45
Plasma	190.14	75.69	114.45
Trombocyten concentraten	254.30	152.58	101.72
Hemostase medicatie - totaal			
Tranexamine zuur	18.74	18.01	0.73
Protamine	0.04	0.04	0.00
DDAVP	9.00	0.33	8.67
Fibrinogeen concentraat	137.50	189.13	-51.63
RecVlla	62.52	0.00	62.52
Calcium gluconaat	0.29	0.10	0.19
Laboratorium testen - totaal			
ROTEM	20.53	97.98	-77.45
aPTT	8.75	6.27	2.48
INR	3.51	1.63	1.88
Fibrinogeen	13.98	11.80	2.18
Trombocyten telling	18.05	15.95	2.10
Secundaire eindpunten - totaal			
Rethoracotomie bloeding**	809.17	572.62	236.55
ICU ligduur	6195.79	4022.77	2173.02
Non-ICU ziekenhuisverblijf	2890.11	2260.27	629.84
Eindtotaal			3436.70

* Gebaseerd op gemiddelden van cohort en NZa tarieven

** Eindpunt: re thoracotomie voor tamponade, thorax drain bloeding, of gemengde redenen

10. Fibrinolyse in patiënten met trombopenie door chemotherapie en het effect van trombocytentransfusies

Floor Moenen¹, Patricia Nelemans², Paul Verhezen³, Rick Wetzels³, Harry Schouten¹, Yvonne Henskens³, Erik Beckers¹

¹Afdeling Interne Geneeskunde-Hematologie, MUMC, Maastricht, ²Afdeling Epidemiologie, Universiteit Maastricht, ³Centraal Diagnostisch Laboratorium Haemostase en Transfusie, MUMC, Maastricht

Inleiding Trombocyten transfusies worden profylactisch toegediend aan patiënten met tijdelijke hypoproliferatieve trombopenie lager dan 10 x 10⁹/L. Voor een adequate hemostase is niet alleen het bloedplaatjes aantal van belang, maar ook de vorming en behoud van een stabiel stolsel. Het optreden van bloedingen bij trombopenie wordt mogelijk beïnvloed door fibrinolytische veranderingen.

Doel Onderzoeken of stolselsterkte en gevoeligheid voor tPA induced clot lysis, zoals gemeten door de tPA-ROTEM test, zijn veranderd in patiënten met trombopenie door chemotherapie. tPA-ROTEM uitkomsten als LOT en LT werden beoordeeld en vergeleken met plasma determinanten van fibrinolyse. Ook het effect van trombocytentransfusies werd met tPA-ROTEM geanalyseerd.

Methoden tPA-ROTEM resultaten voor, 1 en 24 uur na trombocyten transfusie werden bepaald en vergeleken met gezonde individuen. tPA-ROTEM parameters waren: (CT), clot

formation time (CFT), α-angle (α), maximum clot firmness (MCF), lysis onset time (LOT), lysis time (LT) and delta lysis speed (delta LS). Multivariate lineaire regressie werd toegepast om onafhankelijke determinanten (fibrinogeen, FII, FVIII, FXIII, plasminogeen, a2AP, tPA, PAI-1, TAFI, Hb, trombocytenaantal en leukocytenaantal) van de uitkomst variabelen LOT, LT and delta LS te identificeren. Logistische regressie werd toegepast om predictoren van hyperfibrinolyse aan te tonen.

Resultaten In 72 patiënten werden 204 tPA-ROTEM verricht: 97 metingen voor; 59 metingen 1 uur na en 48 metingen 24 uur na trombocytentransfusie; en vergeleken met 40 gezonden. CT en CFT waren significant verlengd en MCF lager in patiënte. Trombopene patiënten hadden lagere PAI-1 en TAFI waardes, maar hogere FVIII, fibrinogeen, VWF activiteit and antigeen uitslagen. tPA-ROTEM LOT was verkort in 53% van de patiënten en LT korter in 38%, hetgeen in de multivariate analyse geassocieerd was met hogere plasminogeen waardes, duidend hyperfibrinolyse. Hogere leukocyten aantal en hogere waardes voor TAFI en a2AP waren gecorreleerd met een verlengde LT. Alle resultaten pasten in ons model van verwachte veranderingen in fibrinolytische eiwitten, geassocieerd met hyper- en hypofibrinolyse. Delta LS als maat voor afbraaksnelheid bleek normaal in de meeste patiënten en daardoor niet onderscheidend.

Post-trombocytentransfusie analyse tPA-ROTEM parameters waren sterk verbeterd 1 uur na trombocytentransfusie, zonder dat normalisatie optrad; dit effect hield aan 24 uur na transfusie.

Conclusies Trombopene patiënten hadden een langzamer en zwakkere stolselvorming, die minder resistent was voor fibrinolyse. Trombocytentransfusies verbeterden significant de stolselvorming. tPA ROTEM LOT en LT parameters zijn geassocieerd met fibrinolytische activiteit. De waarde van tPA ROTEM monitoring bij profylactische trombocytentransfusies in relatie met bloedingen moet in toekomstige studies nog worden vastgesteld.

11. Late anemie in alloimmun hemolytische ziekte van de pasgeborene: incidentie en risicofactoren

I.M.C. Ree^{1,2}, R.A. Middelburg^{2,5}, J.G. van der Bom^{2,5}, M. de Haas^{2,3,4}, E. Lopriore¹

¹Afdeling Kindergeneeskunde, Neonatologie, LUMC, Leiden, ²Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Leiden, ³Afdeling Immuno-hematologie en Bloedtransfusie, LUMC, Leiden, ⁴Department of Immunohematology Diagnostics, Sanquin, Amsterdam, ⁵Afdeling Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden

Inleiding Neonaten met hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) door erythrocyten alloimmunisatie tegen Rhesus en Kell antigenen, hebben vaak erythrocyten transfusies nodig gedurende de eerste drie levens maanden om late anemie te behandelen. Ons doel was om de transfusiebehoefte te kwantificeren in neonaten die behandeld zijn met intra-uteriene transfusies en om een risicomodel te vormen om late anemie te voorspellen.

Methoden Observationale studie aan de hand van de medische dossiers van alle 311 neonaten geboren ≥ 35 weken zwangerschapsduur met HZFP door maternale erythrocyten alloimmunisatie die zijn opgenomen in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) tussen januari 2006 en December 2017. Behandeling met postnatale transfusies, het aantal transfusies en het aantal dagen tussen geboorte en de eerste transfusie zijn nagezocht, als ook behandeling met wisseltransfusie en labuitslagen horend bij potentiële risicofactoren.

Resultaten Van de neonaten die behandeld zijn met één of meer intra-uteriene transfusies, heeft 88% (168/191) ook na de geboorte transfusies ontvangen, vergeleken met 61% (65/106) neonaten die niet behandeld zijn met intra-uteriene transfusies ($p < 0.001$). Het mediane aantal transfusies per neonaat was hoger in de groep zonder intra-uteriene transfusies: 2 (IQR 1-3), vergeleken met 2 (IQR 2-3) in de groep met intra-uteriene transfusie ($p = 0.036$). De mediane tijd van geboorte tot de eerste transfusies was 16.0 dagen in de intra-uteriene transfusie groep, vergeleken met 9.0 dagen zonder intra-uteriene transfusie ($p = 0.096$). In ons multivariate predictiemodel waren behandeling met intra-uteriene transfusie (OR 6.62, 95-CI 2.72-16.13, $p < 0.001$) en behandeling met wisseltransfusie (OR 0.12, 95-CI 0.05-0.32, $p < 0.001$) de sterkste voorspellers van postnatale transfusie.

Conclusie Behandeling met intra-uteriene transfusie was sterk geassocieerd met een verhoogd risico op late anemie en postnatale transfusies in kinderen met HZFP. Wisseltransfusie was sterk geassocieerd met een lager risico op postnatale transfusie.

12. In vitro functionaliteitstest van serum oogdruppels

Jos Lorinser¹, Stéphanie Groot¹, Anne-Marieke van Stalborch², Jaap van Buul², Pieter van der Meer¹, Dirk de Korte¹

¹Afdeling Product- en Proces Ontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ²Afdeling Plasma Eiwitten, Moleculaire Celbiologie Lab, Sanquin, Amsterdam

Inleiding Humane serumoogdruppels (SEDs) worden gebruikt bij behandeling van extreem droge ogen. De hypothese is dat actieve ingrediënten van serum, zoals groeifactoren een helende werking hebben op droge ogen doordat de onderlinge adhesie van de cellen in de cellagen van het oog verstevigen, waardoor de barrière functie wordt verbeterd. Echter tot nu toe is er geen in vitro model om de effectiviteit van SEDs te testen. Het doel van dit onderzoek is het ontwikkelen van een gestandaardiseerd in vitro systeem om de helende werking van SEDs op humane endotheel/epitheel cellen, die de cellagen van het oog representeren, te testen. Tevens onderzoeken bij welke concentratie serum het helende effect optimaal is.

Methode Twee hitte-geïnactiveerde serumpools werden getest op cellagen van Human Umbilical Vein Endothelial Cells of humane longepitheelcellen H292 en A549. Het meten van de weerstand over de cellagen heen, veroorzaakt door de verbeterde onderlinge adhesie van de cellen, werd voor elke serumpool in triplo uitgevoerd in 8-wells Electric Cell-substrate Impedance Sensing (ECIS) arrays met 1.0×10^6 cellen per well. Na vorming van een 'mono-layer' cellen werd per well in duplo 200 μ l serum gepipetteerd, met 10, 20 en 40% eindconcentratie en als 0% serumcontrole 200 μ l EGM-2 groeimedium. Resultaten werden berekend en genormaliseerd vanaf het tijdstip van serum toevoegen tot een meettijd van 16 uur.

Resultaten Met de diverse cellijnen en serumpools zijn goed reproduceerbare resultaten gemeten. Voor endotheelcellen werd met 10% serum het hoogste weerstandsverschil gemeten, wat duidt op een versterking van de barrière van de cellaag en onderlinge adhesie van de cellen. Het effect voor de diverse concentraties was vrijwel gelijk en bleef de volledige meettijd in stand. Voor epitheelcellen werd met 40% serum het hoogste weerstandsverschil gemeten, met een dose-response relatie. Met 40% serum werd een lange werkzaamheid gemeten, terwijl de overige verdunningen na een initieel effect binnen de 16 uur meettijd weer terug kwamen bij het niveau van 0% serum.

Conclusie Met ECIS is een reproducebaar in vitro model ontwikkeld om serumpools te testen met de gebruikte endotheel en epitheel cellen. Er is een directe en reproduceerbare werkzaamheid gemeten bij alle verdunningen. Voor endotheelcellen blijft de verbeterde onderlinge adhesie voor alle concentraties gedurende de volledige meettijd aanwezig. Voor epitheelcellen is dit alleen het geval bij 40% serum. ECIS is zeer geschikt om vervolgonderzoek te doen waarbij schade (verwonding) kan worden toegebracht aan de cellaag, om het maximaal helende effect van SEDs vast te kunnen stellen.

13. Dosis-responseeffecten van Ibuprofen op aggregatie van trombocyten tijdens bewaren

Stéphanie Groot, Ido Bontekoe, Davina Sijbrands, Pieter van der Meer, Johan Lagerberg, Dirk de Korte

Afdeling Product- en Procesontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding / doel Buffycoats (BCs) van donors die pijnstillers

zoals Aspirine en Ibuprofen hebben gebruikt worden afgekeurd. Deze pijnstillers werken als trombocyten aggregatie remmers door remming van het enzym cyclo-oxygenase-1 waardoor synthese van tromboxaan A2 uit arachidonzuur (AA) wordt geblokkeerd. Minimale in-vitro afwijkingen werden gevonden in trombocytenconcentraten (TC) in plasma, afkomstig van donors die ibuprofen gebruikten. Dit werd verklaard door de snelle (<24 uur) verdwijning van ibuprofen uit de bloedsomloop en reversibele binding aan trombocyten. De concentratie ibuprofen in de TC was <10 mg/l. Het doel van deze studie was om effecten van verschillende ibuprofen concentraties op in-vitro kwaliteit en aggregatie-eigenschappen van TC in PAS-E te onderzoeken.

Methoden Op dag 1 werden TC (n=3) bereid van 5 BC en 300 ml PAS-E en verdeeld in 4 eenheden van 70 ml. Aan 3 eenheden werd 1 ml ibuprofen (Sandoz, granulaat) oplossing toegevoegd, aangepast om eindconcentraties van 5, 10 of 20 mg/l te bereiken. Aan 1 controle-eenheid werd 1 ml NaCl 0,9% toegevoegd. De TC werden 8 dagen schuddend bewaard bij $22 \pm 2^\circ\text{C}$ in een 600 ml zak en op dag 2, 5 en 8 bemonsterd voor bepaling van in-vitro kwaliteit. Aggregatie testen met AA werden tevens gedaan op dag 1; 15, 60 en 240 minuten na toevoeging van ibuprofen. Een ANOVA met Dunnetts post-test werd toegepast voor statistische analyse.

Resultaten Tijdens bewaren werden geen verschillen in pH, lactaatproductie, CD62P-expressie, Annexine A5-binding, swirl of MPV tussen de groepen waargenomen (gegevens niet getoond). Aggregatie met AA werd reversibel geremd bij lage concentraties ibuprofen: met 5 mg/l was er volledige herstel na 60 minuten, met 10 mg/l was er bijna volledig herstel na 24 uur ($> 80\%$, $p < 0,05$). In TC met 20 mg/l werd tijdens de gehele bewaartijd geen herstel van de aggregatie waargenomen ($< 5\%$).

Conclusie/discussie De bewaareigenschappen van de TC in PAS-E met ibuprofen waren vergelijkbaar met de controle TC, wat eerdere resultaten bevestigt. Aggregatie met AA toonde duidelijke dosis-respons effecten, variërend van bijna onmiddellijke en volledig herstel met 5 mg/l ibuprofen, tot volledige remming gedurende 8 dagen met 20 mg/l. Omdat verwachte concentraties in BC van donors die ibuprofen gebruiken <10 mg/l zijn, wordt het gebruik van BCs, verkregen van ibuprofen gebruikers, haalbaar voor gepoolde BC, dankzij de verdunning met PAS-E. De in-vitro kwaliteit van TC in PAS-E zal verder worden onderzocht met samengevoegde TC in een 'best-case'-scenario met 1 van de 5 BC verkregen van een donor die ibuprofen gebruikt(e).

14. LyoPlas (gevriesdroogd plasma) vs Q-Plasma (Fresh Frozen Plasma)

Stéphanie Groot, Pieter van der Meer, Johan Lagerberg, Dirk de Korte

Afdeling Product- en Procesontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding / doel Op verzoek van trauma afdelingen van ziekenhuizen onderzoekt Sanquin of in Nederland gevriesdroogd plasma beschikbaar kan worden gesteld. LyoPlas is een product dat door het Duitse Rode Kruis (DRK) wordt gemaakt en verkregen uit 1 donatie (single-donor Q-plasma). Het voordeel van LyoPlas is dat het gevriesdroogd plasma 15 maanden bij $+2^\circ\text{C}$ - $+25^\circ\text{C}$ kan worden bewaard en binnen enkele minuten (ca. 2-5) op te lossen is met 200 ml water. Ontdooien van Fresh Frozen Plasma (FFP) duurt langer en tevens moet het bevroren opgeslagen en vervoerd

worden. Het doel was om ervaring op te doen met LyoPlas en om de stabiliteit van de stollingsfactoren onder verschillende condities na resuspending te bepalen.

Methoden 10 LyoPlas flessen werden geresuspendeerd en gesplitst over 50 ml buizen bewaard bij $2-6^\circ\text{C}$ of kamertemperatuur. Als controle werden 10 FFPs ontdooid en op dezelfde wijze bewaard. Stollingsfactoren en stollingstesten werden uitgevoerd op verschillende momenten (o.a. na oplossen/ontdooien, na 24 uur kamertemperatuur en na 144 uur bij $2-6^\circ\text{C}$). Tevens werd er een deeltjestelling uitgevoerd vanwege eerder waargenomen naaldachtige structuren in LyoPlas.

Resultaten Resuspending van LyoPlas was compleet in 5-8 min. In LyoPlas werden deeltjes in het trombocyten- en leukocytenkanaal gedetecteerd. Het FFP was vrij van deeltjes.

PT (sec) en de APTT (sec) van LyoPlas waren iets langer dan van FFP. Door zeer geringe variatie waren de verschillen wel significant ($p < 0,05$). Tijdens bewaren namen PT en APTT waarden iets toe, maar bleven wel binnen de normaalwaarden.

De FV, FVII en FVIII (IE/ml) waarden waren vergelijkbaar voor LyoPlas en FFP en namen gedurende bewaren iets af. De vWF (IE/ml) waarden waren significant ($p < 0,05$) lager in LyoPlas. Gedurende bewaren bij $2-6^\circ\text{C}$ was een kleine daling te zien bij zowel LyoPlas als FFP monsters. De proteïne C, proteïne S (IE/ml), fibrinogeen (g/l) en totaal eiwit (TE) waarden waren vergelijkbaar en gedurende de bewaartijd stabiel.

De trombine-anti-trombine complex (TATc, <42 ng/ml) en plasminogeen-anti-plasminogeen complex (PAPc, <30 ng/ml) waren in LyoPlas en FFP negatief, ook tijdens bewaren.

De activatie van trombinevorming (TGA) met plaatjes-arm-plasma, 1 of 5 pM tissue factor en $4\mu\text{M}$ fosfolipiden waren ook vergelijkbaar. Tijdens bewaren nam de tijd tot trombinevorming iets toe.

Conclusie / discussie In tegenstelling tot FFP, geeft LyoPlas bij de celtelling aan dat er deeltjes aanwezig zijn, mogelijk de naaldachtige structuren. Stollingsfactoren en andere stollingstesten waren over het algemeen voor zowel FFP als LyoPlas redelijk stabiel en vergelijkbaar, alleen vWF was significant lager in LyoPlas.

15. Leeftijd van donor is geassocieerd met bewaareigenschappen van trombocyten

Ido Bontekoe¹, Davina Sijbrands¹, Pieter van der Meer¹, Johan Lagerberg¹, Arthur Verhoeven², Dirk de Korte¹

¹Afdeling Product en Procesontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ²Tytgat Instituut, AMC, Amsterdam

Inleiding Uit eerder onderzoek is gebleken dat onderscheid kan worden gemaakt in trombocyten donors waarvan de trombocyten (PLT) goed, gemiddeld of slecht te bewaren zijn. De PLT vertoonden vooral verschil in metabole activiteit waardoor tijdens bewaren de 'slechte' trombocytenconcentraten (TC) sneller verzuurden. Er zijn aanwijzingen dat de kwaliteit van mitochondriën hiervoor bepalend is en dat dit geassocieerd is met leeftijd en leeftijd-gerelateerde ziektes zoals Type 2 diabetes. Het doel van dit onderzoek was om na te gaan of PLT van jonge donors betere bewaareigenschappen hadden dan van oudere donors.

Methoden Volbloed donaties van 15 donors <30 jaar en van 11 donors >45 jaar werden geselecteerd. De volgende dag werd hieruit een single-donor TC (sTC) in plasma bereid. Deze werden 8 dagen schuddend bewaard bij $22 \pm 2^\circ\text{C}$ in een 600

ml PVC-DEHP zak en regelmatig bemonsterd voor bepaling van de in vitro kwaliteit. De diabetes marker HbA1c werd bepaald uit de rode cellen en het lipidspectrum uit plasma.

Resultaten De donors waren 24±3 respectievelijk 60±7 jaar. De oudere donors hadden hogere bloeddruk, hogere HbA1c (38.6±4.9 vs 34.1±3.3 mmol/mol), totaal cholesterol (4.2±0.7 vs 3.4±0.6) en LDL-cholesterol (2.3±0.6 vs 1.8±0.5) dan jonge donors. HbA1c van jonge donors was normaal (20-42 mmol/mol) maar 2/11 oudere donors hadden HbA1c>42 mmol/mol, indicatief voor diabetes. De sTC hadden een vergelijkbaar volume (71±3 vs 72±2 mL) en aantal PLT (73±8 vs 74±11x10⁹). Op dag 8 was in de sTC van jonge donors de lactaatproductie lager en de pH hoger (6.84±0.15 vs 6.40±0.48, p<0.01). In de oudere donor groep was de pH in 5 sTC beneden de limiet van 6.3, waartoe ook de 2 donors met hoge HbA1c behoorden. Ook swirl, CD62P-expressie en hypotone shock respons vertoonden betere kwaliteit in de jonge donor groep dan in de oudere groep. Er werden geen verschillen gemeten in mitochondriaal membraan potentiaal (JC-1 ratio).

Conclusie Single-donor TC bereid uit bloed van jonge donors, vertoonden betere bewaareigenschappen dan die van oudere donors. Dit zou consequenties kunnen hebben voor donorselectie ten behoeve van PLT productie, met name voor single-donor aferese TCs. De hogere glycolyse activiteit in PLT van een deel van de oudere donors komt mogelijk doordat mitochondriën meer pyrUVAat nodig hebben of door partieel mitochondriële dysfunctie ten gevolge van leeftijd en/of (pre) diabetes.

16. Metabolomics analyse van rode bloedcellen bewaard in 5 verschillende bewaarvloeistoffen

Herbert Korsten¹, Angelo D'Alessandro³, Robin van Bruggen², Julie A. Reisz³, Rachel Culp-Hill³, Dirk de Korte^{1,2}
¹Afdeling Product en Proces Ontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ²Afdeling Bloed Cel Research, Sanquin Research, Amsterdam, ³Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver, Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

Inleiding Voortdurende ontwikkelingen op het gebied van bewaarvloeistoffen voor rode bloedcellen heeft wereldwijd van transfusie van rode bloedcel concentraten(RCC) een veilige en effectieve methode gemaakt. Tijdens bewaren van RCCs treedt de zogenoemde 'storage lesion' op, waarbij allerlei kwaliteitsparameters geleidelijk achteruit gaan. Deze 'storage lesion' kan verminderd worden door bewaren in nieuwe bewaarvloeistoffen, zoals alkalische bewaarvloeistoffen. Deze alkalische bewaarvloeistoffen zijn met name ontwikkeld om het 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG) en het energieniveau (ATP-gehalte) van RBC tijdens bewaren beter te handhaven. Behoud van een hoog 2,3-DPG-gehalte vergemakkelijkt de zuurstofafgifte terwijl een hoog ATP-gehalte noodzakelijk is voor het functioneren en overleven van RBC in vivo. Op deze alkalische bewaarvloeistoffen werd nooit eerder een vergelijkende metabolische karakterisering (metabolomics) uitgevoerd.

Doel Vergelijken van metabolomics-analyse (Mass Spectrometry) van bewaarde rode bloedcellen in verschillende commercieel verkrijgbare en experimentele bewaarvloeistoffen.

Methoden In deze gepaarde studie werden 5 overnacht bewaarde volbloed eenheden gepoold en gesplitst in 5 gelijke volumes voor verschillende bewaarvloeistoffen. De

volbloed eenheden werden op de standaard manier bewerkt tot gefiltreerde RCCs in bewaarvloeistof. De RBCs in SAGM (controle) werden vergeleken met RBCs in PAGGS-M (Fresenius Kabi) en de alkalische bewaarvloeistoffen; PAG3M (Sanquin Research), Erythrosol-4 (Fresenius Kabi) en Sol-X (AS-7, Haemonetics). De RCCs werden gedurende 8 weken bewaard bij 2-6°C en op dag 1, 21, 35 (einde van de houdbaarheid in Nederland) en 56 dagen bemonsterd voor metabolomics-analyse.

Resultaten De resultaten van de metabolomics analyse wezen erop dat alkalische bewaarvloeistoffen (vooral PAG3M) beter 2,3-difosfoglyceraat en adenosinetriphosfaat (ATP) handhaven, in combinatie met een verlaagde concentratie hypoxanthine, een afbraakproduct van ATP. Hypoxanthine leidt tot vorming van peroxide wat weer leidt tot hemolyse en morfologische veranderingen. Dit kan bijdragen aan de gevonden hogere hemolyse in RCCs in SAGM en PAGGS-M vergeleken met de RCCs in alkalische bewaarvloeistoffen. De aanwezigheid van guanosine in PAGGS-M en PAG3M leidde tot verhoogde ATP-synthese door verschuiving van het rode cel metabolisme naar de pentosefosfaatroute. Ondanks de vele voordelen die werden waargenomen in het purine- en redoxmetabolisme, was er in de alkalische bewaarvloeistoffen ook ophoping van vrije vetzuren en geoxideerde bijproducten waargenomen. Dit zou opgelost kunnen worden door antioxidanten, zoals vitamine C of E, toe te voegen aan deze alkalische bewaarvloeistoffen.

Conclusie Alkalisch maken van RCCs kan met e bewaarvloeistoffen die op verschillende manieren zijn gemaakt (vervanging van chloride-anionen, hoog bicarbonaat, hoog citraat/fosfaat of gluconaat). De geteste vloeistoffen PAG3M, Erythrosol en SOL-X geven verschillende metabolische uitkomsten, in alle gevallen beter dan de huidige bewaarvloeistoffen SAGM en PAGGS-M.

17. Bepalen van de sO2 middels externe meting met Resonantie Raman Spectroscopie voor ruim 1300 verse RCCs

Herbert Korsten¹, Tatsuro Yoshida², Dirk de Korte¹
¹Afdeling Product en Proces Ontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ²New Health Sciences Inc., Bethesda, MA, USA

Inleiding Het bedrijf New Health Sciences, Inc. heeft een zuurstofsaturatie (sO2) analyse apparaat ontwikkelt waarbij non-invasief via Resonantie Raman Spectroscopie (RRS; blauwe laser), door de wand van de bewaarzak sO2 van erythrocytenconcentraten (RCCs) kan worden gemeten. Dit bedrijf werkt aan verbetering van erythrocyten door producten bij lage zuurstofspanning (pO2) te bewaren. In een kleine studie werd grote variatie in sO2 gevonden bij verse eenheden. Voor nadere analyse van deze bevinding werd een groot aantal verse RCCs bij Sanquin Bloedbank doorgemeten op sO2 met het RRS-laser apparaat, dat snel kan meten.

Doel Bepalen van de variatie in sO2 middels externe zuurstof saturatie meting met RRS van >1300 verse RCCs (direct na bereiding).

Methoden Van 1337 verse RCCs werd de sO2 geanalyseerd met RRS-laser apparaat. Dit apparaat werd gevalideerd door van 12 RCCs naast sO2 metingen ook op een gekwalificeerde Bloedgasanalyzer (Radiometer ABL90 FLEX) de sO2 te analyseren.

Verder werd onderzocht of lage of hoge sO2 waarden effect hadden op de houdbaarheid van RCCs door RCCs op dag 1

en 35 te analyseren op een bloedgasanalyzer, celtellingen te doen met een hematologieanalyzer (Sysmex XT2000) en hemolyse en ATP te bepalen.

Resultaten De resultaten van de sO2 metingen met het RRS-laser apparaat kwamen overeen met de sO2 metingen op de bloedgasanalyzer met een verschil van 0,3% ± 1,5% . De sO2 data van 1337 donors werden vergeleken met donor gegevens (bloeddruk; tijdstip donatie; donatieduur; gewicht donor, lengte donor; BMI donor (berekend); leeftijd donor; Hb en geslacht). De sO2 data van de 1337 RCCs lieten een binominale verdeling zien, met twee pieken, te verklaren door een verschil in sO2 waarden tussen mannen en vrouwen (tabel). De overige donorparameters lieten geen duidelijke effecten ten opzichte van sO2 zien. Celtellingen, hemolyse en ATP lieten normale waarden zien voor RCCs op dag 1 en 35 (tabel), ongeacht of de sO2 waarde hoog of laag was.

Conclusie De sO2 resultaten van het RRS-laser apparaat komen overeen met sO2 resultaten gemeten op een bloedgasanalyzer. Het gebruik van het RRS-laser apparaat heeft geen nadelig effect op de in vitro kwaliteit van erythrocyten tijdens bewaren in een kleine testgroep van 12 RCCs en er is geen verband tussen in vitro kwaliteit en sO2 waarde direct na afname. De gemiddelde waarden voor sO2 voor vrouwelijke donors is lager dan bij mannelijke donors. Dit kan niet verklaard worden op basis van beschikbare donorgegevens. Nader onderzoek is nodig om dit verschil te verklaren.

18. Herformulering van rode cel bewaarvloeistof: de effecten van bicarbonaat en guanosine

Herbert Korsten, Pieter F. van der Meer, Johan Lagerberg, Dirk de Korte
 Afdeling Product en Proces Ontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding Erythrocyten vertonen afname van ATP en 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG) bij bewaren onder bloedbank omstandigheden. Hierdoor hebben erythrocyten een hogere zuurstofaffiniteit, resulterend in slechtere zuurstofafgifte aan weefsels. Hoewel ATP en 2,3-DPG binnen 24 uur na transfusie worden hersteld, zou het voor onmiddellijke zuurstofafgifte (om een algemeen betere kwaliteit te hebben) gewenst zijn dat ATP- en 2,3-DPG-concentraties tijdens bewaren dicht in de buurt blijven van waarden van vers volbloed. Ontwikkeling van experimentele erythrocyten bewaarvloeistof Sol-X (fosfaat, adenine, bicarbonaat, glucose, mannitol en zonder chloride, pH = 8,5) heeft geleid tot verdere optimalisatie van de kwaliteit van erythrocyten tijdens bewaren. Sleutel tot optimale erythrocyten

Abstract 17, tabel

(dag 1; n=12)	RRS Laser-apparaat vs ABL90 FLEX	
Δ sO2 (%)	0,3 ± 1,5	
(n=12)	RCCs bewaren	
bewaardag	1	35
hemolyse (%)	0,09 ± 0,02	0,36 ± 0,22
ATP (μmol/g Hb)	5,69 ± 0,43	3,19 ± 0,48
(n=1337)	Vrouw	Man
geslacht (%)	44	56
sO2 (%)	52,7 ± 18,6	65,0 ± 16,0

bewaren is handhaven van interne pH > 7,2. Boven deze pH blijft het enzym fosfoglyceraat-mutase actief en is in staat 2,3-DPG te synthetiseren zonder ATP te verlagen. Dit kan worden bereikt door hoge externe pH en afwezigheid van chloride. Een bewaarvloeistof zonder chloride leidt ertoe dat chloride uit de rode cel komt. Om de elektrolytische balans te handhaven komt waterstof de cel binnen, waardoor de interne pH wordt verhoogd (chloride shift). Extra bicarbonaat kan als extra buffer dienen, waardoor daling van interne pH wordt voorkomen. Guanosine verschuift het rode cel metabolisme naar de pentosefosfaatroute, resulterend in synthese van 2,3-DPG en ATP.

Doel Bestuderen van effect van toevoeging van extra bicarbonaat en/of guanosine aan Sol-X op de in vitro kwaliteit van bewaarde erythrocytenconcentraten.

Methoden Een leuko-gereduceerde erythrocyten concentraat (nog zonder bewaarvloeistof) werd in 4 gelijke delen gesplitst. Aan elk deel werd 24 ml Sol-X toegevoegd; variant A: standaard samenstelling (26 mM bicarbonaat); variant B: plus 26 mM bicarbonaat, variant C: plus 1,44 mM guanosine en variant D: plus 26 mM bicarbonaat en 1,44 mM

Abstract 18, tabel

	A	B	C	D
Bicarbonaat, mM	26 mM	52 mM	26 mM	52 mM
Adenine/Guanosine, mM	2,0/0	2,0/0	2,0/1,4	2,0/1,4
pHextern				
Dag 1	6,89±0,03	7,01±0,01*	6,99±0,02*	7,00±0,01*
Dag 35	6,47±0,04	6,57±0,02*	6,40±0,03*	6,44±0,06
Dag 56	6,27±0,04	6,36±0,03*	6,16±0,03*	6,19±0,04*
pHintern				
Dag 1	7,03±0,03	7,11±0,01*	7,03±0,02	7,07±0,01
Dag 35	6,52±0,05	6,63±0,04*	6,36±0,03*	6,41±0,04*
Dag 56	6,26±0,05	6,34±0,03*	6,12±0,03*	6,15±0,04*
ATP, μM/L				
Dag 1	5,0±0,9	5,4±0,9*	5,3±0,7*	5,2±0,7*
Dag 35	4,3±0,6	5,0±0,6*	6,1±1,1*	5,4±1,5*
Day 56	3,4±0,6	3,9±0,7*	4,7±1,0*	4,1±0,9*
2,3-DPG, μM/L				
Dag 1	10,2±0,6	10,6±0,5*	11,9±0,3*	11,9±0,4*
Dag 35	1,0±0,5	1,5±0,7*	20,1±8,6*	18,7±8,8*
Dag 56	0,8±0,4	1,2±0,4	7,2±4,0	6,8±4,1

*p<0.05 versus groep A; standaard samenstelling van SOL-X

guanosine. De concentraten werden gedurende 56 dagen bewaard en wekelijks bemonsterd om verschillende in vitro kwaliteitsparameters te bepalen.

Resultaten De resultaten staan samengevat in de tabel. Toevoeging van extra bicarbonaat leidde tot een verhoogde externe pH (6,89→7,01) en interne pH (7,03→7,11). Dit had echter geen effect op 2,3-DPG-concentratie en had een gering effect op de ATP-concentratie. Aanwezigheid van guanosine naast adenine leidde tot een significante toename van ATP (5,0→5,3) en 2,3-DPG (10,2→11,9) tijdens bewaren, waarbij de toevoeging van bicarbonaat geen voordelig en zelfs een enigszins schadelijk effect had.

Conclusie Toevoeging van extra bicarbonaat aan Sol-X verhoogde de pH, maar had geen effect op ATP- of 2,3-DPG-concentraties tijdens bewaren. Toevoeging van guanosine verhoogde ATP en 2,3-DPG tot waarden die zelfs op dag 56 voldeden aan acceptatiecriteria voor bewaarde erythrocytenconcentraten.

19. Validatie van trombocytenconcentraten bereid uit buffy-coat en samengevoegd in PAS-E bewaarmedium

Rob Hoenderdaal, Johan W. Lagerberg, Gwen Mast, Dirk de Korte
Afdeling Product en Proces Ontwikkeling, Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding Sanquin Bloedbank bereidde voorheen Trombocyten Concentraten (TCs) uit 5 buffy-coats (BC) samengevoegd in plasma of PAS-C (Fresenius) bewaarmedium. Per april 2018 worden uitsluitend nog TC gemaakt in PAS-E bewaarmedium, een verbeterde versie van PAS-C. Voor introductie van PAS-E is een validatiestudie uitgevoerd om te onderzoeken of TCs bereid uit samengevoegde buffy-coats in PAS-E tijdens bewaren voldoen aan de richtlijnen van Sanquin Bloedbank en vergelijkbaar zijn met TCs in plasma.

Methode Voor deze studie zijn 2 groepen TCs van 5 BC in PAS-E getest (ieder n=50).

A: TCs gemaakt uit BC, bereid uit minimaal 4 uur bewaard

volbloed, die overnacht bij 20-24°C bewaard zijn voor bereiding.

B: TCs gemaakt uit BC, bereid uit overnacht bewaard (in de middag/avond afgenomen) volbloed, die 1 uur bij 20-24°C zijn bewaard voor bereiding. Per groep zijn 8 TCs gesplitst in twee eenheden waarvan 1 eenheid is meegenomen in deze studie. Hiermee werd onderzocht of PAS-E ook voor gesplitste TCs (±150 mL; voor kinderen >3 maanden) gebruikt kan worden. De TCs zijn 7 dagen schuddend bewaard bij 22°C en op dag 2, 6 en 8 bemonsterd voor analyse van in vitro kwaliteitsparameters.

Resultaten De resultaten staan samengevat in de tabel.

De TCs van groep A en B voldeden aan de Sanquin richtlijnen voor volume, trombocytenconcentratie en minimaal aantal trombocyten. 5 TC's hadden een trombocyten-aantal >4,2x10¹¹ (bovengrens in richtlijn) en geen van de TCs in PAS-E was visueel rood. Tijdens bewaren van (gesplitste) TCs in PAS-E werden de gebruikelijke veranderingen in trombocyt kwaliteitsparameters waargenomen: lichte afname trombocytenconcentratie, verbruik van glucose, productie van lactaat en toename percentage geactiveerde trombocyten. De gevonden waarden op dag 8 komen overeen met die voor TCs in plasma en zijn beter dan voor TCs in PAS-C. Aan het eind van de bewaartermijn voldeden alle TCs aan de eisen voor pH en swirling. Alle TCs bevatten nog glucose aan het eind van de bewaartermijn (met uitzondering van twee TCs met >4,6x10¹¹ plt/E). Activatie, gemeten als % CD62P of Annexine A5 positieve cellen, was iets hoger in de gesplitste producten, maar bleef aan de streefwaarde voldoen.

Conclusie Uit dit onderzoek blijkt dat TCs in PAS-E, bereid uit BC van zowel ochtend als middag/avond afnames, gedurende 7 dagen bewaren voldoen aan de richtlijnen van Sanquin Bloedbank, zoals die ook golden voor samengevoegde TCs in plasma.

20. Impact van behandeling met ijzerchelatietherapie op patiënten met een laag-risico myelodysplastisch syndroom die

deelnemen aan de Europese MDS registratie

Marlijn Hoeks^{1,2}, Ge Yu³, Saskia Langemeijer⁴, Simon Crouch³, Louise de Swart⁴, Pierre Fenaux⁵, Argiris Symeonidis⁶, Jaroslav Čermák⁷, Eva Hellström-Lindberg⁸, Guillermo Sanz⁹, Reinhard Stauder¹⁰, Mette Skov Holm¹¹, Moshe Mittelman¹², Krzysztof Mądry¹³, Luca Malcovati¹⁴, Aurelia Tatic¹⁵, Antonio Medina Almeida¹⁶, Ulrich Germing¹⁷, Aleksandar Savic¹⁸, Njetočka Gredelj Šimec¹⁹, Dominic Culligan²⁰, Raphael Itzykson⁵, Agnes Guerci-Bresler²¹, Borhane Slama²², Corine van Marrewijk⁴, Jackie Droste⁴, Nicole Blijlevens⁴, Marian van Kraaij²³, David Bowen²⁴, Theo de Witte²⁵ en Alex Smith³

¹Centre for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Leiden, ²Afdeling Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden, ³Epidemiology and Cancer Statistics Group, Department of Health Sciences, University of York, York, ⁴Verenigd Koninkrijk, ⁵Afdeling Hematologie, RadboudUMC, Nijmegen, ⁶Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris and Université Paris, Parijs, ⁷Frankrijk, ⁸Department of Medicine, Division of Hematology, University of Patras Medical School, Patras, Griekenland, ⁹Department of Clinical Hematology, Inst. of Hematology and Blood Transfusion, Praag, Tjechië, ¹⁰Department of Medicine, Division of Hematology, Karolinska Institutet, Stockholm, Zweden, ¹¹Department of Haematology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spanje, ¹²Department of Internal Medicine V (Haematology and Oncology), Innsbruck Medical University, Innsbruck, Oostenrijk, ¹³Department of Haematology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denemarken, ¹⁴Department of Medicine A, Tel Aviv Sourasky (Ichilov) Medical Center and Sackler Medical Faculty, Tel Aviv Universiteit, Tel Aviv, Israël, ¹⁵Department of Haematology, Oncology and Internal Medicine, Warszawa Medical University, Warschau, Polen, ¹⁶Department of Hematology, Fondazione Istituto Di Ricovero e Cura a Carettere Scientifico, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italië, ¹⁷Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Fundeni Clinical Institute, Boekarest, Roemenië, ¹⁸Department of Hematology, Hospital da Luz, Lisbon, Portugal, ¹⁹Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Duitsland, ²⁰Hematologiekliniek, Vojvodina Klinisch Centrum, Faculteit Geneeskunde, Universiteit van Novi Sad, Novi Sad, Servië, ²¹Afdeling Inwendige Geneeskunde, Divisie Hematologie, Merkur Universiteitsziekenhuis, Zagreb, Kroatië, ²²Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Verenigd Koninkrijk, ²³Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Braboïs Vandoeuvre, Nancy, Frankrijk, ²⁴Service d'Hématologie, Centre Hospitalier d'Avignon, Avignon, Frankrijk, ²⁵Unit Transfusiegeneeskunde, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ²⁶St. James's Institute of Oncology, Leeds Teaching Hospitals, Leeds, Verenigd Koninkrijk, ²⁷Afdeling Tumorimmunologie, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, RadboudUMC, Nijmegen

Inleiding IJzerstapeling als gevolg van rode bloedcel transfusies (RBCT) is geassocieerd met morbiditeit en mortaliteit in patiënten met een laag-risico myelodysplastisch syndroom (LR-MDS). Meerdere studies suggereerden een verbeterde totale overleving na behandeling met ijzerchelatietherapie, echter is er in deze studies van sprake van confounding by indication wat de validiteit van de studie bedreigt. Het doel van deze studie was om het effect van ijzerchelatietherapie op de totale overleving van LR-MDS patiënten te evalueren

binnen de EUMDS registratiestudie.

Methoden We vergeleken patiënten behandeld met ijzerchelatietherapie met een niet-behandelde controlegroep die op basis van hun klinische kenmerken wel ijzerchelatietherapie zouden moeten krijgen, nl: >15 RBCT, <1 RBC unit per maand gedurende 6 maanden of een serum ferritine >1000 µg/L. Een Cox-proportional hazards model werd gebruikt om de invloed van ijzerchelatietherapie op totale overleving te evalueren, het recept van ijzerchelatietherapie werd als tijdsafhankelijke variabele gebruikt om 'immortal time-bias' te voorkomen. Aanvullend werden patiënten met en zonder ijzerchelatietherapie vergeleken met een propensity-score gematchte analyse.

Resultaten van de 2200 patiënten ontvingen er 224 ijzerchelatietherapie. De hazard ratio voor totale overleving, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, comorbiditeit, performance score, cumulatief aantal ontvangen RBCT, IPSS-R en de aanwezigheid van ringsideroblasten was 0.50 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.32-0.79). De propensity-score gematchte analyse, gematcht op leeftijd, geslacht, land, RBCT intensiteit, ferritinewaarde, comorbiditeit, performance score en IPSS-R en aanvullend gecorrigeerd voor cumulatief aantal ontvangen RBCT en de aanwezigheid van ringsideroblasten, liet een verbeterde overleving zien in de met ijzerchelatietherapie behandelde groep: HR 0.43 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.27-0.66) vergeleken met onbehandelde patiënten.

Conclusie onze resultaten suggereren dat ijzerchelatietherapie de totale overleving van LR-MDS patiënten verbetert.

Abstract 19, tabel					
Gemiddelde ± SD	Richtlijn Sanquin of *Streefwaarde	TC A n=42	TC A gesplitst n=8	TC B n=42	TC B gesplitst n=8
Trombocyten concentratie dag 2 (109/mL)	0,8 – 1,6	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Trombocyten aantal dag 2 (10 ¹¹)	2,5 – 4,2	3,1 ± 0,5	1,5 ± 0,1	3,5 ± 0,6	1,6 ± 0,1
Swirl score dag 8 (0-3)	Aanwezig	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
pH dag 8	6,3 – 7,5	7,11 ± 0,05	7,00 ± 0,11	7,14 ± 0,09	7,22 ± 0,05
Glucose dag 8 (mmol/L)	Aanwezig	3,1 ± 0,6	1,6 ± 0,8	4,1 ± 1,1	3,8 ± 0,3
AnnexineA5 dag 8* (% pos.)	< 20	12,6 ± 3,2	17,4 ± 3,0	11,1 ± 2,2	13,5 ± 2,8
CD62P dag 8* (% pos.)	< 30	16,5 ± 3,8	24,6 ± 4,7	17,9 ± 3,0	21,8 ± 3,9

Abstract 21, tabel

	Intention-to-treat analyse		Per-protocol analyse	
	Controle	Interventie	Controle	Interventie
Aantal transfusie-episodes	279	277	220	205
Primair eindpunt				
WHO graad 2, 3 of 4 bloeding	143 (51%)	150 (54%)#	97 (44%)	107 (52%)‡
Aantal dagen van randomisatie tot eerste graad 2, 3, of 4 bloeding	mediaan (IQR) 5 (2-8)	5.5 (2-9)		
Aantal dagen van eerste transfusie tot eerste graad 2, 3, of 4 bloeding	mediaan (IQR)		3 (1-5)	3 (1-5)
Percentage dagen met graad 2, 3, of 4 bloeding	mediaan (IQR) 3 (0-14)	5 (0-15)\$	0 (0-15)	4 (0-17)@
Aantal dagen met graad 2, 3, or 4 bloeding	mediaan (IQR) 1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-2)
Bloedingsdetails				
Hoogste bloedingsgraad				
Geen of graad 1	136 (49%)	127 (46%)	123 (56%)	98 (48%)
Graad 2	131 (47%)	139 (50%)	87 (40%)	102 (50%)
Graad 3	6 (2%)	5 (2%)	4 (2%)	2 (1%)
Graad 4	6 (2%)	6 (2%)	6 (3%)	3 (2%)

WHO = World Health Organization; IQR=Interkwartiele range; ITT = Intention-to-treat; PP = Per-protocol
 # verschil: 3 procentpunten, 95% betrouwbaarheidsinterval (-6 tot 11), p-waarde voor non-inferioriteit 0.012
 \$ p-waarde voor superioriteit van gemiddelde percentages 0.535
 ‡ verschil:8 procentpunten, 95% betrouwbaarheidsinterval (-2 tot 18), p-waarde voor non-inferioriteit 0.19
 @ p-waarde voor superioriteit van gemiddelde percentages 0.538

21. Hemostatische effectiviteit van pathoog-geïnactiverde trombocytenconcentraten in hemato-oncologische patiënten: uitkomsten van de PREPAREs Trial

Pieter F. van der Meer, Paula F. Ypma, Nan van Geloven, Rinie J. van Wordragen-Vlaswinkel, Johanna G van der Bom, Jean-Louis H. Kerkhoffs
 PREPAREs studiegroep, HagaZiekenhuis Den Haag en LUMC Leiden

Inleiding Pathoog-inactivatie van trombocytenconcentraten geeft een hoge mate van inactivatie van virussen, bacteriën en parasieten. Trombocytenconcentraten worden gegeven om bloedingen te voorkomen of te behandelen, en daarom wordt de incidentie en ernst van bloedingscomplicaties als de belangrijkste studie-uitkomst gezien in trombocytentransfusie-onderzoek. In de PREPAREs studie (Pathogen Reduction Evaluation and Predictive Analytical Rating Score) werden pathoog-geïnactiverde trombocytenconcentraten behandeld met de Mirasol-technologie (Terumo BCT, Lakewood, CO) vergeleken met onbehandelde trombocytenconcentraten. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een ≥ graad 2 bloedingscomplicatie (World Health Organization gradering).

Methoden De PREPAREs studie was een gerandomiseerde multicenter non-inferioriteitsstudie met twee parallelle armen. Hemato-oncologische patiënten ≥ 18 jaar werden na informed consent geïncludeerd bij een verwachte transfusiebehoefte van ≥2 trombocytenconcentraten. Patiënten in de controlegroep ontvingen standaard trombocyten uit gepoolde buffycoats, bewaard in plasma; patiënten in de interventiegroep ontvingen Mirasol-behandelde trombocyten. Hiertoe werd 35 ml (500 µM) riboflavine toegevoegd aan een standaard trombocytenconcentraat en belicht met UV-licht. Een transfusie-

episode werd gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en het moment dat de patiënt uit de trial ging. Bloedingen werden dagelijks gescoord volgens de WHO gradering (graad 0-4); graad ≥2 bloedingen worden beschouwd als klinisch relevant, waarbij graad 4-bloedingen de bloedingen met fatale afloop of zeer ernstige restverschijnselen zijn. Bij het vergelijken van de studiearmen werd gebruik gemaakt van twee analyses. De Intention-To-Treat (ITT) analyse bevat alle graad > 2 bloedingen vanaf het moment van randomisatie, de Per-Protocol (PP) analyse kijkt alleen naar bloedingen die optraden na de eerste trombocytentransfusie. Patiënten die actief bloeden op de dag van de eerste transfusie, alsook zij die meer dan 25% off-protocol transfusies hadden gehad, waren bij de PP-analyse uitgesloten. Het doel van de PREPAREs studie was om non-inferioriteit van pathoog-geïnactiverde trombocytenconcentraten aan te tonen, gedefinieerd als het uitsluiten van een meer dan 12.5% hoger bloedingspercentage in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep.

Resultaten Tussen november 2010 en april 2016 vonden 567 randomisaties plaats (controlegroep, 283, interventiegroep, 284), waarvan 11 werden geëxcludeerd wegens een actieve bloeding tijdens randomisatie, of door grove protocolschendingen. Voor de PP-analyse werden 37 episodes geëxcludeerd door actieve bloeding tijdens de eerste transfusie (controlegroep, 21, interventiegroep, 16), omdat patiënten geen transfusie hadden ontvangen, of omdat meer dan 25% off-protocol transfusies waren (controlegroep, 38, interventiegroep, 56), waardoor 425 episodes geëvalueerd konden worden. De ITT- en PP-uitkomsten staan in de Tabel.

Conclusie Het hemostatisch effect van Mirasol-behandelde trombocytenconcentraten is niet inferieur aan plasma-bewaarde trombocyten in de ITT-analyse. In de PP-analyse kon non-inferioriteit niet worden aangetoond.

22. Evaluatie verbruik O-negatieve erythrocyten in het MUMC

Ron Straat¹, Irene Körver-Keularts¹, Erik Beckers², Yvonne Henskens¹

¹Centraal Diagnostisch Laboratorium, MUMC, Maastricht, ²Interne geneeskunde, MUMC, Maastricht

Inleiding Het verbruik van O negatieve (Oneg) erythrocyten concentraten (EC) in de dagelijkse transfusie praktijk is een onderwerp dat regelmatig ter sprake komt. Om de donatie druk op deze populatie donoren niet te groot te laten worden komt dit onderwerp regelmatig ter sprake bij ons voorraad beheer overleg. In dit abstract beschrijven we de resultaten van onze inventarisatie van de toegediende Oneg erythrocyten in 2017 en de genomen acties uit deze resultaten. In 2017 hadden we 30 Oneg EC in voorraad.

Methode Uit het laboratorium informatie systeem zijn de gegevens van alle getransfundeerde eenheden in de periode 1-1-17 t/m 31-12-17 opgehaald met de daarbij behorende patiëntgegevens. Deze gegevens zijn in een Excel bestand ingelezen. Hier hebben we een selectie gemaakt van de uitgegeven Oneg EC. In deze selectie hebben we gekeken naar het aantal Oneg EC dat per dag uitgegeven wordt en aan welke patiënten deze uitgegeven worden.

Resultaten In 2017 werden 10965 Oneg EC uitgegeven waarvan 1762 (16%) bestraald waren. In een tijdspanne van 295 dagen werd tenminste 1 Oneg EC uitgegeven met een gemiddeld van 4,3 en een mediaan van 3 EC per dag. Het maximum aantal Oneg EC dat op 1 dag werd uitgegeven was 37.

In 685 (6%) gevallen werden Oneg EC toegediend aan patiënten met een andere bloedgroep, deze zijn in de tabel weergegeven.

Abstract 22, tabel: Uitgifte Oneg EC aan andere bloedgroepen	
Reden	aantal
Allogene Stamcel Transplantatie	161
Ongekruist	155
leeftijd EC	101
patiënt met antistoffen	74
patiënt is B negatief	73
Onbekend	51
Sickle-cell disease	48
Rh-D problematiek	14
Chirurgie bij baby's	4
Spoed Cardio OK	4

Van 51 producten was de reden van transfusie aan een andere bloedgroep nog niet achterhaald. Dit zijn o.a. eenheden die ongekruist uitgegeven zijn en weer retour naar het transfusielaboratorium kwamen. Om deze uitgiftes nader te analyseren moet per EC op product historie een analyse worden gemaakt.

Uit bovenstaande tabel kunnen we concluderen dat op de uitgifte van Oneg met reden (1) de leeftijd van de EC, (2) de uitgifte van Oneg EC aan B negatieve patiënten en (3) de uitgifte om nog onbekende redenen, in totaal 225 EC (2% van de totaal toegediende Oneg EC) (maximaal) bespaard kan worden op Oneg EC.

Conclusie De voorraad Oneg EC is te groot op onze locatie en kan teruggebracht worden van 30 EC naar 22 EC. De voorraad B negatieve EC is te laag en moet hoger om onnodig transfunderen van Oneg EC aan deze patiënten te voorkomen.

23. Vergelijking vers bevroren plasma en solvent/detergent gepoold plasma op basis van klinisch gebruik, effectiviteit en veiligheid in Nederland

Nicholas H. Saadah^{1,2,3}, Martin R. Schipperus^{3,4}, Johanna C. Wiersum-Osselton^{3,5}, Marian G. van Kraaij^{5,6}, Camila Caram-Deelder^{1,2}, Johanna G. van der Bom^{1,2}

¹Jon J. van Rood Centrum voor Klinisch Transfusiegeneskundig Onderzoek, Sanquin Onderzoek, Leiden, ²Afdeling Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden, ³Transfusie- en transplantatie Reacties In Patiënten (TRIP), Hemovigilantie en Biovigilantie Bureau, Leiden, ⁴Afdeling Hematologie, Hagaziekenhuis, Den Haag, ⁵Afdeling Donorzaken, Sanquin Bloedbank, Amsterdam, ⁶Afdeling Transfusiegeneskunde, Sanquin Bloedbank, Amsterdam

Inleiding In 2014 is Nederland overgegaan van vers bevroren plasma (FFP) naar gepoold solvent/detergent behandeld plasma (SD-plasma). De verwachte resultaten van deze overstap zijn het verminderen van TRALI, allergische reacties, en virale en prion blootstelling. Ondanks de kleinere hoeveelheid van SD-plasma eenheden vergeleken met FFP (200mL vs. ~300mL), werd verwacht dat het aantal getransfundeerde plasma eenheden voor chirurgische patiënten (waar plasma per eenheid toegediend wordt) gelijk zou blijven en dat dit aantal omhoog zou gaan bij patiënten (e.g. TTP/HUS) die plasmawisseling ondergaan (waar plasma per volume toegediend wordt). Wij hebben klinisch gebruik, effectiviteit, en veiligheid van plasma transfusie in Nederland vergeleken in de periode rondom het overstappen.

Methoden Wij hebben diagnostische data over transfusie episodes verzameld in zes Nederlandse ziekenhuizen, samen met landelijke bloedbank data over plasma eenheden gedistribueerd naar Nederlandse ziekenhuizen en landelijke hemovigilantie data over gemelde transfusiereacties in de periode 2011-2016. Na het stratificeren van patiënten op basis van behandelende afdeling en diagnosecode, hebben wij het gebruik en de verhouding plasma/RBC (f) vergeleken voor patiënten getransfundeerd met FFP dan wel SD-plasma, en odds ratios (ORs) uitgerekend om SD-plasma en FFP te vergelijken op basis van gemelde transfusiereacties.

Resultaten Van de zes deelnemende ziekenhuizen hebben wij data over 21,269 transfusie episodes gedocumenteerd. Tijdens deze episodes, geregistreerd met 1,216 unieke diagnosecodes, waren 89,606 plasma eenheden (68,978 FFP; 20,628 SD-plasma), 7,002 erythrocyten eenheden, en 20,802 plaatjes eenheden getransfundeerd. Transfusie episodes waren gegroepeerd op basis van afdeling en analyses uitgevoerd op drie patiëntengroepen: cardiopulmonale chirurgie + cardiologie (10,555 episodes); algemene chirurgie (7,545); gynaecologie (1,068). Transfusie episodes waren verder gegroepeerd op basis van diagnose en analyse uitgevoerd op nog drie patiëntengroepen: CABG, klepvervangning, of MAZE procedure (6,040); niet-electieve aneurysma (1,642); partus (497). Bij cardiopulmonale patiënten was de gemiddelde plasma/RBC eenheden verhouding (f) licht verhoogd; SD-plasma vergeleken met FFP (fSD=1.13; fFFP=1.01; fSD - fFFP = 0.12 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0.07-0.17]). Deze

verhoging was niet aanwezig bij de andere patiëntengroepen. SD-plasma was geassocieerd met een verminderd risico op allergische reacties (odds ratio [OR] = 0.19 [0.11-0.34; p<0.01]) en niet-hemolytische koortsreacties (FNHTR) (OR=0.38 [0.18-0.79; p<0.01]) vergeleken met FFP.

Conclusie Ondanks het verschil in hoeveelheid tussen de twee producten, heeft het overstappen van FFP naar SD-plasma binnen Nederland niet tot aanmerkelijke veranderingen in klinische gebruik of effectiviteit geleid, hoewel de plasma/RBC eenheid verhouding bij cardiopulmonale patiënten een lichte stijging liet zien. SD-plasma is geassocieerd met minder allergische reacties en FNHTR dan FFP.

24. Optimale belasting van anti-RhD donors: Selectie van optimale donatie- en immunisatiefrequenties op basis van individuele donorkarakteristieken

Elian Griffioen^{1,2}, Mart Janssen²
¹Universiteit Utrecht, Utrecht, ²Department of Transfusion Technology Assessment, Sanquin Research, Amsterdam

Inleiding Het toedienen van RhD-antistoffen aan de moeder (de "rhesusprik") is in Nederland de behandeling om rhesusziekte te voorkomen. Deze anti-RhD antistoffen worden gedoneerd door een subset van donors die voornamelijk bestaat uit natuurlijk geïmmuniseerde donors. De anti-RhD titer van een donor kan beschreven worden met behulp van een voor iedere donor kenmerkende daalsnelheid en een boostereffect. In dit onderzoek wordt deze informatie gebruikt om, gegeven een bepaalde opbrengst van anti-RhD antistoffen, per donor een booster- en donatiefrequentie te bepalen waarbij de belasting van de donors in termen van het aantal jaarlijkse donaties en boosters minimaal wordt.

Methoden Met een historische dataset van alle donaties van de anti-RhD donorpopulatie tussen 1998 en 2016 wordt voor alle donors de daalsnelheid en het booster effect geschat. Op basis van de combinatie van een hoge of lage daalsnelheid en een hoog of laag boostereffect zijn alle donors over vier groepen verdeeld. Vervolgens is voor elke groep een donatie- en boosterfrequentie afgeleid waarbij een doelfunctie wordt geminimaliseerd. Deze doelfunctie is een gewogen som van donatiefrequenties per groep, het aantal boosters per groep en het verschil in donatiefrequenties tussen groepen. Randvoorwaarden voor deze optimalisatie zijn (1) dat aan de jaarlijks benodigde opbrengst van anti-RhD antistoffen wordt voldaan; (2) dat het aantal boosters tussen de 1 en 5 per jaar ligt; en (3) dat het aantal donaties tussen de 1 en 26 ligt.

Resultaten Met behulp van een Bayesiaans multilevel model is voor 532 donors het boostereffect en de daalsnelheid geschat, en is voor verschillende doelfuncties voor ieder van de vier groepen, waarbij de groeps groottes zijn aangepast zodat

Abstract 24, tabel: Optimale booster- en donatiefrequenties voor verschillende gewichten van booster- en (verschil in) donatiefrequentie. Groep 1 bevat donors met een lage daalsnelheid en hoog booster effect, groep 2 een hoge daalsnelheid en een laag booster effect, groep 3 lage daalsnelheid en laag booster effect en groep 4 hoge daalsnelheid en laag booster effect.

Strategie			Groep 1		Groep 2		Groep 3		Groep 4	
Donatie frequentie	Booster frequentie	Verskil in donatie frequentie	Boosters	Donaties	Boosters	Donaties	Boosters	Donaties	Boosters	Donaties
1	1	0	1	5	1	1	1	1	1	1
1	1	2	1	4	1	3	1	2	1	1
1	1	4	1	4	1	3	1	2	1	2

de totale donorpool 150 donors bevat, de meest optimale combinatie van donatie- en boosterfrequentie bepaald. Deze zijn voor een aantal doelfuncties met verschillende gewichten voor diverse weegfactoren weergegeven in Tabel 1.

Conclusie Het is mogelijk om op basis van individuele donorkenmerken optimale donatie- en boosterfrequenties af te leiden waarmee met een gegeven donorpool een gevraagde opbrengst kan worden behaald. In dit voorbeeld is donorbeleid op groepsniveau geëvalueerd zodat ook in de praktijk aan een geïndividualiseerd donorbeleid vorm gegeven kan worden. Uit de resultaten blijkt dat de benodigde opbrengst het meest efficiënt kan worden gerealiseerd door een kleine groep zeer goede donors vaker te laten doneren. Indien dit minder wenselijk wordt geacht kan er ook voor worden gekozen de belasting zo effectief mogelijk over een groter aantal donors te spreiden.

25. Vernieuwde afspraken over melden van transfusiële reacties bij Omniplasma

Johanna Wiersum-Osselton, Arlinke Bokhorst
 TRIP Nationaal bureau voor hemovigilantie en biovigilantie, Leiden

Achtergrond Omniplasma® is een van humaan plasma afkomstig geneesmiddel dat bereid wordt volgens een industrieel procédé uitgaande van een grote pool donoreenheden. Omniplasma wordt toegepast bij patiënten als alternatief voor Fresh Frozen Plasma en kent dezelfde indicaties. Hoewel sprake is van een geneesmiddel worden transfusiële reacties (bijwerkingen) of incidenten bij Omniplasma in samenspraak met Lareb via het TRIP meldsysteem ingediend, teneinde een integrale vigilantie van de transfusieketen te borgen. In Nederland is Lareb de instantie waar geneesmiddelbijwerkingen gemeld dienen te worden.

Lareb bestudeert alle in Nederland waargenomen (mogelijke) geneesmiddelbijwerkingen en kan in voorkomende gevallen een notitie plaatsen bij een melding of een 'signaal' publiceren. Signaleringen over bijwerkingen rapporteert Lareb aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Meldingen worden ingevoerd in de databank, waarbij bijwerkingen en geneesmiddelen worden gecodeerd volgens internationale standaarden. Vervolgens vindt individuele beoordeling van iedere melding plaats. De meldingen worden geanonimiseerd doorgestuurd naar de Europese Eudravigilance database. Ernstige bijwerkingen dienen door de waarnemende instantie binnen 15 dagen gemeld te worden, niet-ernstige bijwerkingen binnen 90 dagen. Mede n.a.v. vernieuwde Europese wetgeving willen TRIP en Lareb in 2018 de werkwijze actualiseren.

Beschrijving Gezien de bekendheid van het hemovigilantie

meldsysteem van TRIP bij de gebruikers en het feit dat de gebruikers vertrouwd zijn met de route via TRIP, wordt de mogelijkheid om bijwerkingen van Omniplasma via TRIP aan te melden gehandhaafd.

- Onder de vernieuwde werkafspraken zal TRIP bij ontvangen van een melding geassocieerd met toediening van Omniplasma, zorgdragen dat de melding binnen de gewenste termijnen bekend wordt aan Lareb; melders worden vooraf over deze werkwijze geïnformeerd. Tevens kan hierbij de melder de melding via Sanquin aan de registratiehouder beschikbaar stellen via veld "melding is tevens".
- Lareb exporteert de via TRIP ontvangen meldingen naar Eudravigilance, zodat deze inzichtelijk worden voor de registratiehouder. Mocht dezelfde casus door zowel Lareb als de registratiehouder Octapharma naar Eudravigilance worden gestuurd, dan wordt deze in Eudravigilance 'ontdubbeld'.
- TRIP analyseert vanuit haar expertise de melding inhoudelijk en stelt zodanig aanvullende vragen aan de melder.
- TRIP en Lareb bespreken de geaggregeerde meldingen bij Omniplasma; over de bevindingen wordt onder gezamenlijke verantwoordelijkheid gerapporteerd in het TRIP rapport en/of via informatiekkanalen van Lareb.

Conclusie Transfusiële reacties waarbij Omniplasma is toegegend, kunnen via het TRIP meldsysteem gemeld (blijven) worden. Via TRIP zullen de meldingen bij Lareb worden ingediend en via Lareb in de Europese farmacovigilantiedatabase Eudravigilance worden opgenomen.

26. Vegetariërs en plasmadonaties: worden donors die geen vlees eten vaker afgekeurd voor een donatie vanwege een laag hemoglobine dan vleeseters?

Femmeke Prinsze, Rosa de Groot, Tiffany Timmer, en Katja van den Hurk
 Afdeling Donorstudies, Sanquin Research, Amsterdam

Inleiding Een donor verliest tijdens een volbloeddonatie via het hemoglobine (Hb) in de rode bloedcellen ongeveer 200 mg ijzer, bij een plasmadonatie is dat minder. Dit verlies wordt door het lichaam mede hersteld door opname van ijzer uit voedingsmiddelen, waaronder vlees. Vegetariërs kunnen door hun eetpatroon wellicht minder snel het ijzer aanvullen. Het doel van deze studie was om bij plasmadonors te onderzoeken of donors die geen vlees eten vaker worden afgekeurd vanwege een te laag Hb dan vleeseters.

Methoden Donor InZicht (DIZ) is een cohort studie die inzicht geeft in de demografie, motivaties, leefstijl, ziekte(n) en gezondheid van donors. Aan de tweede ronde van DIZ (DIZ-II) hebben 34.826 donors deelgenomen. Donors die aangaven nooit vlees te consumeren werden als vegetariër beschouwd. Daarnaast is ook gekeken naar de subgroep van striktere vegetariërs die ook geen vis eten. Deze data werd gekoppeld aan de donatiegegevens in het bloedbank informatiesysteem (eProgesa, MAK) met details van alle donatiepogingen gedurende 5 jaar na het invullen van de DIZ-II vragenlijst. Als uitkomst is gekeken of een donor werd afgekeurd vanwege een te laag Hb (ja/nee). De analyse werd uitgevoerd met behulp van een logistische regressie methode (GEE) waarbij rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van gegevens over donaties binnen personen. Aangezien vrouwen vaker dan mannen worden afgekeurd, is

in het model geslacht, naast leeftijd als mogelijke confounder opgenomen.

Resultaten In de DIZ-II vragenlijst gaven 774 (2,2%) donors die de vraag hebben ingevuld aan dat ze nooit vlees eten, hiervan stonden 170 donors geregistreerd als plasma donors. Van deze 774 donors gaven 309 donors (65 plasmadonors) aan naast nooit vlees ook nooit vis te eten. In de 5 jaar na het invullen van de vragenlijst deden de respondenten in totaal 339.146 donatiepogingen, waarvan 6.355 (2.2%) door niet vleeseters, en 2.456 (0.7%) door geen vlees en geen vis eters werden gedaan. In 1,5% van de plasmadonaties werd een te laag Hb gemeten. Plasma donors die geen vlees eten hebben geen significant hogere odds (95% BI 0.92-2.16) dan vleeseters. Plasmadonors die naast geen vlees ook geen vis eten hebben een 2.40 hogere odds (95% BI 1.40-4.12) op Hb afkeur dan de overige plasmadonors.

Conclusie Donors die geen vlees eten worden niet vaker afgekeurd voor een te laag Hb dan vleeseters, maar de (kleine) subgroep van donors die ook geen vis eten lijken wel significant vaker afgekeurd te worden voor een te laag Hb.

27. Meting van cellulaire oxygenatie in kritisch zieke patiënten die rode bloedcel transfusie ontvangen

Meryem Baysan^{1,2}, M. Sesmu Arbous¹, Egbert G. Mik³, Nicole P. Juffermans⁴, Johanna G. van der Bom^{1,2}
¹LUMC, Leiden, ²Sanquin Research, Leiden, ³ErasmusMC, Rotterdam, ⁴AMC, Amsterdam

Inleiding Een van de belangrijkste doelen van de behandeling op de intensive care (IC) is de weefsels te voorzien van voldoende zuurstof. Om te weten of dat lukt meet men onder andere zuurstof aanvoer aan de hand van macrocirculatoire parameters. Dat zegt echter weinig over de zuurstofbalans in de cellen. De protoporphyrine IX-triple state lifetime techniek kan mitochondriële zuurstofspanning (mitoPO2) meten en zou dus kunnen helpen om bij IC patiënten de intracellulair zuurstof(dis)balans te meten. De techniek is al gevalideerd in verschillende weefsels van dieren en gezonde vrijwilligers. De gemiddelde mitoPO2 in de huid van gezonde vrijwilligers was 44 mmHg. Het doel van dit onderzoek was mitoPO2 in kritisch zieke IC patiënten met anemie te onderzoeken.

Methode Wij includeerden 20 ernstig zieke patiënten, opgenomen op de IC afdeling van het LUMC, die rode bloedcel transfusie (RBC) zouden krijgen wegens anemie. De patiënten kregen eerst een 5-aminovulnuezuur pleister (Alacare, Photonamic, Wedel, Duitsland) op het sternum om mitochondriële PpIX te induceren. Daarna maten we op vooraf gedefinieerde momenten, voor en na transfusie, de mitoPO2 met een COMET monitor (Photonics Healthcare, Utrecht). Beschreven waarden zijn een gemiddelde mitoPO2 van 5 opeenvolgende metingen per meetmoment. Daarnaast verzamelden we hemodynamische parameters, arteriële en veneuze bloedgassen.

Resultaten MitoPO2 kon in alle patiënten op 1 na gemeten worden; in 1 patiënt niet, waarschijnlijk als gevolg van overmaat aan chloorhexidine op de meetlocatie. De signaal kwaliteit van alle metingen was >25%, ondanks dat de patiënten ernstig ziek waren (APACHE IV score range 49-171). De mediane mitoPO2 voor RBC was 66.9 mmHg (interquartile range 61.5-77.7), terwijl deze na transfusie 65.8 mmHg (IQR 57.5-87.2) was. De standaard deviatie van de mitoPO2

Abstract 27, tabel: Beloop van fysiologische parameters gedurende de studie. Waarden worden getoond als mediaan (IQR). MAP= mean arterial pressure; CVD= centraal veneuze druk; pCO2 gap=centraal veneuze-arteriele koolstofdioxide verschil; ScvO2= centraal veneuze zuurstof saturatie (afkomstig uit een centraal veneuze katheter)

Parameter	Voor RBC	Einde van RBC	15min na einde RBC	30min na einde RBC	60min na einde RBC	120min na einde RBC	180min na einde RBC	24u na einde RBC
MitoPO2 (mmHg)	66.9 (61.5-77.7)	62 (58.8-76.8)	62.6 (58.9-82.8)	62.8 (56.2-90.7)	65.8 (59.5-78)	66.4 (56.6-88.4)	62.5 (41.3-87.2)	92 (65.8-112.2)
MAP (mmHg)	76 (72.3-89.3)	79 (75-89)	75 (72-88)	79 (73-87)	80 (71-94)	78 (71-86)	78 (73-88)	84 (78-99)
CVD (mmHg)	8 (6-9)	11 (10-15)	9 (7.5-11)	11 (7-17.5)	10 (8.8-12.5)	8.5 (7-11)	6.5 (6-12.5)	12.5 (11-13)
Lactate (mmol/l)	1.5 (1-2.2)	1.5 (1.1-2)	1.6 (1.1-2)	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.1-1.8)	1.6 (1.2-1.9)	1.5 (1.3-1.9)	1.9 (1.1-2.6)
PCO2 gap (kPa)	0.65 (0.3-0.91)	0.24 (-0.11-0.62)	0.22 (0.07-0.37)	0.54 (0.26-0.69)	0.07 (-0.2-0.62)	0.5 (0.1-0.6)	0.57 (0.33-0.69)	0.76 (-0.01- 0.85)
ScvO2 (%)	64.1 (59-76.3)	72.4 (67.5-76.3)	68.4 (64.9-76.1)	68.4 (65.5-73.2)	73.4 (65.6-78.2)	69.6 (66.1-76.9)	72.1 (67.6-78)	74.5 (71.2-76.4)

metingen was 15.2 mmHg in het eerste uur na RBC, 28.2 mmHg na 3 uur en uiteindelijk 42.5mmHg na 24 uur. Bij 2 patiënten met een hemoglobine concentratie $\leq 7g/dl$ voor transfusie steeg de mediane mitoPO2 van 71.4 (IQR 65-77.7) naar 91.4 (IQR 67-97.3) mmHg na transfusie. Patiënten met een hogere hemoglobine concentratie voor transfusie lieten geen verandering in de mitoPO2 zien (66.9 (IQR 61.5-69.8) vs. 63 (IQR 57-82.8) mmHg, $p=0.483$). Overige resultaten zijn in tabel 1 te zien.

Conclusie MitoPO2 is te meten op de huid van vrijwel alle kritisch zieke patiënten. De metingen lijken het meest betrouwbaar in de eerste 3 uur na verwijderen van 5-aminovulinezuur pleister. Opmerkelijk is de hoge mitoPO2 in kritisch zieke patiënten ten opzichte van gezonde vrijwilligers.

28. Intracraniale bloedingen bij leukemiepatiënten: voorlopige resultaten van een nested case-control studie

L.L. Cornelissen^{1,2}, A.L. Kreuger^{1,3}, R.A. Middelburg^{1,3}, E.A.M. Beckers⁴, P.A. von dem Borne⁵, J.H.E. Kuball⁶, K.M.K. de Vooght⁷, J.J. Zwaginga^{1,2}, J.L.H. Kerkhoffs^{1,8}, J.G. van der Bom^{1,3}

¹Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Leiden, ²Afdeling ImmunoHematologie en Bloedtransfusie, LUMC, Leiden, ³Afdeling Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden, ⁴Afdeling Hematologie, MUMC, Maastricht, ⁵Afdeling Hematologie, LUMC, Leiden, ⁶Afdeling Hematologie, UMCU, Utrecht, ⁷Afdeling Klinische Chemie en Hematologie, UMCU, Utrecht, ⁸Afdeling Hematologie, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Inleiding Intracraniale bloedingen zijn ernstige bloedingscomplicaties bij trombocytopenische hemato-oncologie patiënten. Om bloedingen te voorkomen krijgen patiënten profylactische trombocytentransfusies gebaseerd op het trombocytengenetal. Het is echter niet bekend of het trombocytengenetal een onafhankelijke risicofactor is. Het doel van deze case-control studie is het beschrijven van de associatie tussen trombocytengenetal, transfusies en klinische risicofactoren gedurende zeven dagen met het risico op

intracraniale bloedingen bij patiënten met acute leukemie.

Methoden Multicenter nested case-control studie in een cohort van leukemie patiënten. Patiënten met een intracraniale bloedingen werden geïdentificeerd middels een regressiemodel dat eerder is ontwikkeld om ernstige bloedingen te identificeren. Controle patiënten zijn gematcht op diagnose, therapie en tijd. Cases werden geëxcludeerd indien een geschikte controle ontbrak, er een onduidelijke datum van bloeding was of indien er geen klinische data verkregen kon worden. Klinische risicofactoren werden voor de zeven dagen voorafgaand aan de bloeding verzameld uit medische dossiers, voor de controles werden gegevens verzameld van overeenkomende dagen gedurende opname. Middels univariate conditionele logistische regressie is de associatie tussen de klinische risicofactoren en bloeding bekeken.

Resultaten Er werden 39 cases geïdentificeerd, waarvan er 25 volgens de exclusiecriteria zijn geëxcludeerd. Veertien cases en 44 controles zijn geïncludeerd. De meeste patiënten hadden acute myeloïde leukemie (63.8%). Remissie-inductie chemotherapie was de meest voorkomende opname-indicatie (79.3%). Een trombocytengenetal van $<10 \times 10^9$ was niet geassocieerd met een verhoogd bloedingsrisico (OR 0.88, CI 0.10 - 8.13). Leeftijd liet wel een associatie zien met een verhoogd bloedingsrisico (OR 1.1/jaar, CI 1.01 - 1.18). Het ontvangen van één of twee trombocytentransfusies in zeven dagen was geassocieerd met het risico op intracraniale bloedingen vergeleken met patiënten die geen trombocytentransfusie kregen (OR 4.3, CI 0.70 - 26.28). Voor drie of meer trombocytentransfusies steeg dit risico (OR 6.4, CI 1.07 - 37.65. p -value for trend=0.044). Verder waren een infectie bewezen door een positieve kweek of polymerase chain reactie (OR 2.58, CI 0.65 - 10.30) en het gebruik van antihypertensiva (OR 12.2, CI 1.36 - 110.36) geassocieerd met een verhoogd risico op intracraniale bloedingen.

Conclusie Leeftijd, gebruik van antihypertensiva en een door kweek of polymerase chain reactie bewezen infectie waren geassocieerd met een verhoogd risico op intracraniale bloedingen bij acute leukemie patiënten. Tevens was er een associatie tussen de noodzaak tot trombocytentransfusies

op de voorafgaande dagen en het risico op een intracraniale bloeding. Hoewel dit geen causaal verband impliceert, kunnen deze conclusies wel relevant zijn voor het transfusiebeleid in deze patiëntengroep.

29. Kosten en baten van parvo B19-geteste bloedproducten

Loan R. van Hoeven¹, Mart P. Janssen¹, Rianne W. Lieshout-Krikke², Marijke W. Molenaar-de Backer³

¹Department of Transfusion Technology Assessment, Sanquin, Research, Amsterdam, ²Concernstaf, Medische Zaken, Sanquin, Amsterdam, ³Afdeling Bloedoverdraagbare Infectieziekten, Sanquin, Research, Amsterdam

Inleiding Het parvo B19 virus kan bij sommige patiëntgroepen leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit. Om specifieke patiënten te beschermen om geïnfecteerd te worden door middel van bloedproducten, wordt sinds 2005 een deel van de Nederlandse bloeddonors gescreend op parvo B19 antistoffen. Nederland is tot op heden het enige land dat dergelijke geteste bloedproducten op voorraad heeft. De CBO-richtlijn adviseert parvo B19-geteste erytrocyten- en trombocytentransfusies voor: zwangere vrouwen, prematuren, neonaten na intrauteriene transfusie, patiënten met hemolytische anemie, immunodeficiëntie en ontvangers van een allogene stamceltransplantatie. Om de doelmatigheid van parvo B19-screening te evalueren wordt de omvang van de risicopopulatie, de kosten en de baten van screening systematisch in kaart gebracht.

Methoden Verschillende methoden zijn nodig om een compleet overzicht te krijgen van de kosten-effectiviteit: (1) Data omtrent het aantal aangevraagde parvo B19-geteste producten aangevraagd door artsen, wordt verzameld uit verschillende ziekenhuislaboratorium bestelsystemen; (2) Literatuuronderzoek geeft inzicht in de mogelijke gevolgen van een parvo-B19 infectie voor verschillende patiëntgroepen, en de kansen hier op; (3) Gegevens die niet kunnen worden achterhaald via data of literatuuronderzoek, worden ingeschat met behulp van 'expert judgement elicitation'.

Resultaten Er is weinig bekend in de literatuur over de kans dat een parvo-infectie leidt tot ernstige morbiditeit voor de verschillende patiëntgroepen. Daarom is er een vragenlijst ontwikkeld over de kans op morbiditeit, de mortaliteit en de behandeling van (de gevolgen van) een parvo B19-infectie. Deze vragenlijst zal binnenkort worden uitgezet, en de antwoorden van ongeveer 40 experts (neonatologen, hematologen en immunologen) zullen worden samengevoegd om te komen tot een zo goed mogelijke schatting van deze kansen.

Conclusie De resultaten van het literatuuronderzoek en de expert judgement vragenlijst zullen informatie bieden over de grootte en ernst van het risico op een parvo B19-infectie. Hiermee kan het aantal vermeden infecties en bijkomende gevolgen worden afgewogen tegen de kosten van screening, waarmee beleidskeuzes ten aanzien van verschillende patiëntgroepen ondersteund kunnen worden.

