

Continue Monitoring van Chronische Polytransfusie- Patiënten met Myelodysplastisch Syndroom die Jonge of Oude Erythrocyten krijgen

Consortium transfusiegeneskundig onderzoek

Rik Tonino, 29-3-2019

**Disclosure belangen spreker bijeenkomst
Consortium Transfusiegeneeskundig Onderzoek 29-3-2019**

Naam: Rik Tonino

**Geen potentiële
belangenverstrengeling**

**Voor bijeenkomst mogelijk relevante
relaties**

Haga, Trip, LUMC

- **Sponsoring of onderzoeksgeld**
- **Honorarium of andere
(financiële) vergoeding**

· LUMC

· TRIP

Introductie

- Hemato-oncologische patiënten ontvangen 60% van alle getransfundeerde EC's
- Kosten hiervan jaarlijks 60 miljoen
- Nauwelijks evidence over hoeveel en wanneer te transfunderen
- Verschil in jonge en oude EC's omstreden
 - In chronische getransfundeerde patiënten mogelijk ander verhaal

Transfusion of fresher vs older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis

Paul E. Alexander,¹ Rebecca Barty,² Yutong Fei,^{1,3} Per Olav Vandvik,⁴⁻⁶ Menaka Pai,^{7,8} Reed A. C. S. ...-toniuk,⁹

The existing evidence provides no support for changing practices toward fresher RBC transfusion.

Transfusion of packed red blood cells at the end of shelf life is associated with increased risk of mortality – a pooled patient data analysis of 16 observational trials

by Monica S.Y. Ng, Michael David, Rutger A. Middelburg, Angela S.Y. Ng, Jacky Y. Suen, John-Paul Tung, and John F. Fraser

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2015; 19: 2689-2696

Transfusion of stored red blood cells in critically ill trauma patients: a retrospective study

S. SPADARO, R. REVERBERI¹, A. FOGAGNOLO, R. RAGAZZI, N. NAPOLI², E. MARANGONI, T. BELLINI³, C.A. VOLTA

Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults

...acroix, M.D., Paul C. Hébert, M.D., Dean A. Fergusson, Ph.D., Alan Tinmouth, M.D., Deborah J. Cook, M.D., John C. Marshall, M.D., Lucy

CONCLUSIONS

Transfusion of fresh red cells, as compared with standard-issue red cells, did not decrease the 90-day mortality among critically ill adults. (Funded by the Canadian

CONCLUSIONS: Patients with major trauma transfused with old (≥ 14 days) red cells had a longer length of stay in intensive care unit and in hospital, without any difference in mortality, occurrence of sepsis or days of mechanical ventilation.

Kwaliteitsparameters EC's

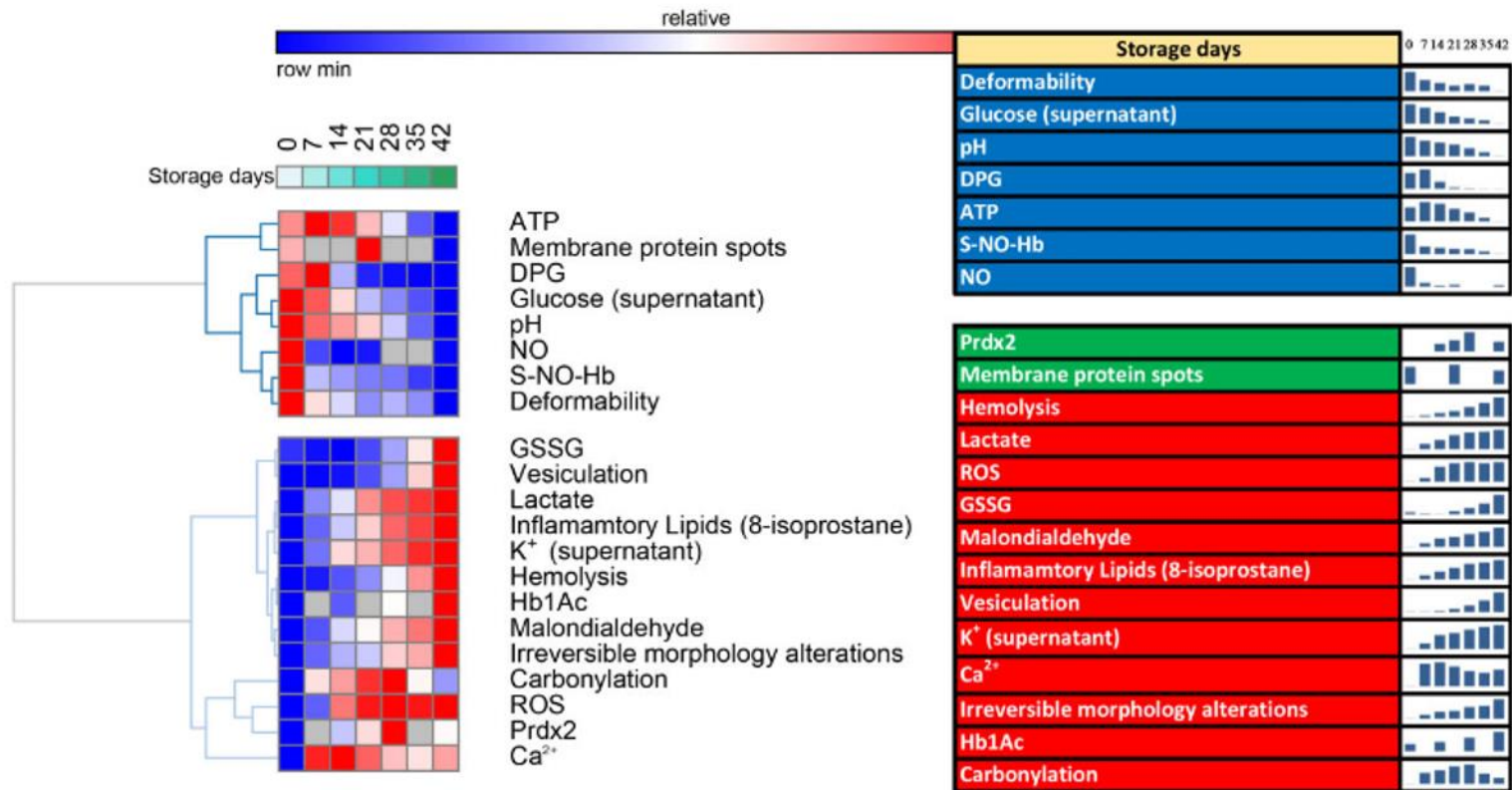
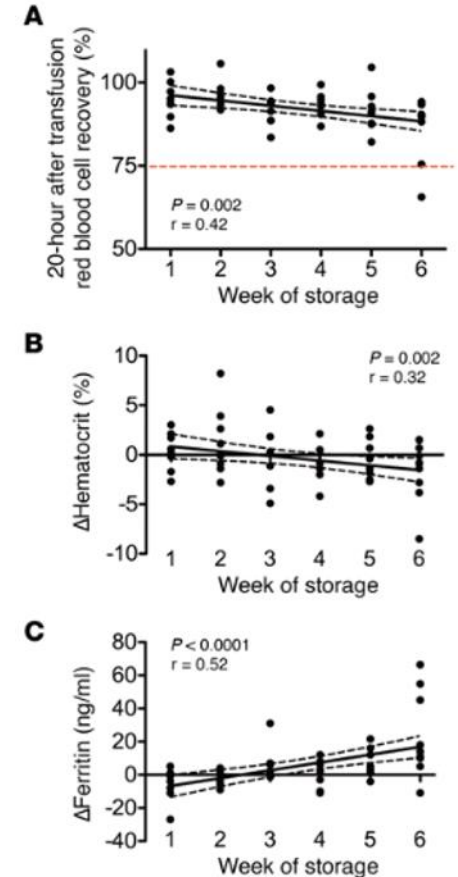
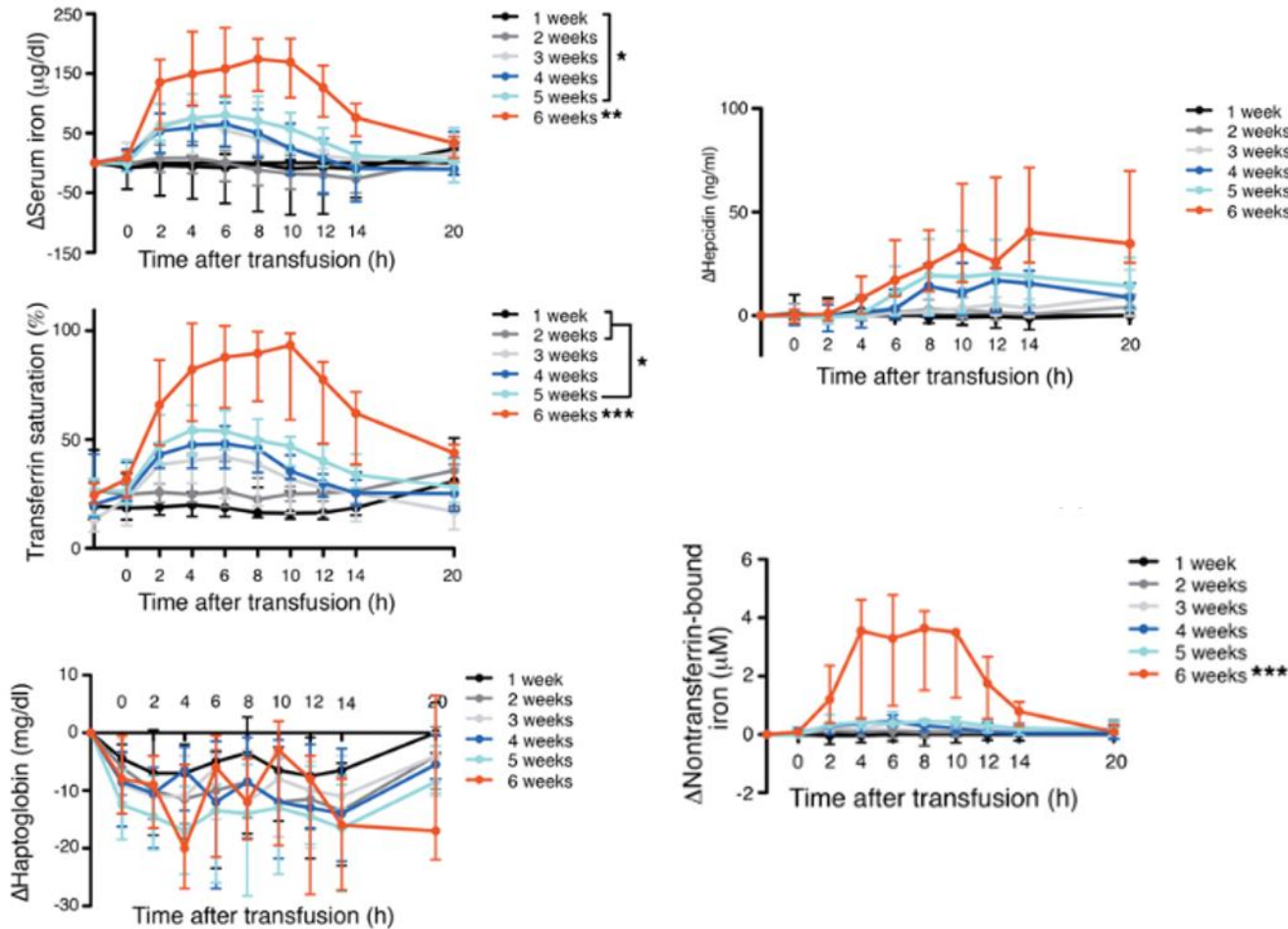
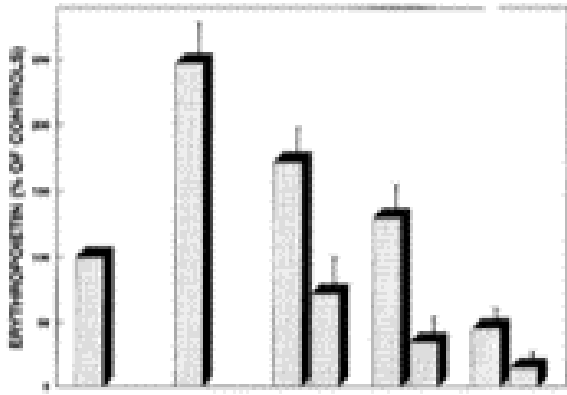


Fig. 1. Dynamics of the main biochemical lesions during RBC storage. Time course Z-score normalized quantitative changes of biochemical and morphologic variables during storage durations. Heat maps (left) and sparklines (right) have been graphed based on reevaluation of originally published results.^{8,9,19,21,26,59,64,65} Quantitative changes are graphed either in blue (decrease) or in red (increase) against normalized values.

IJzerparameters en increment

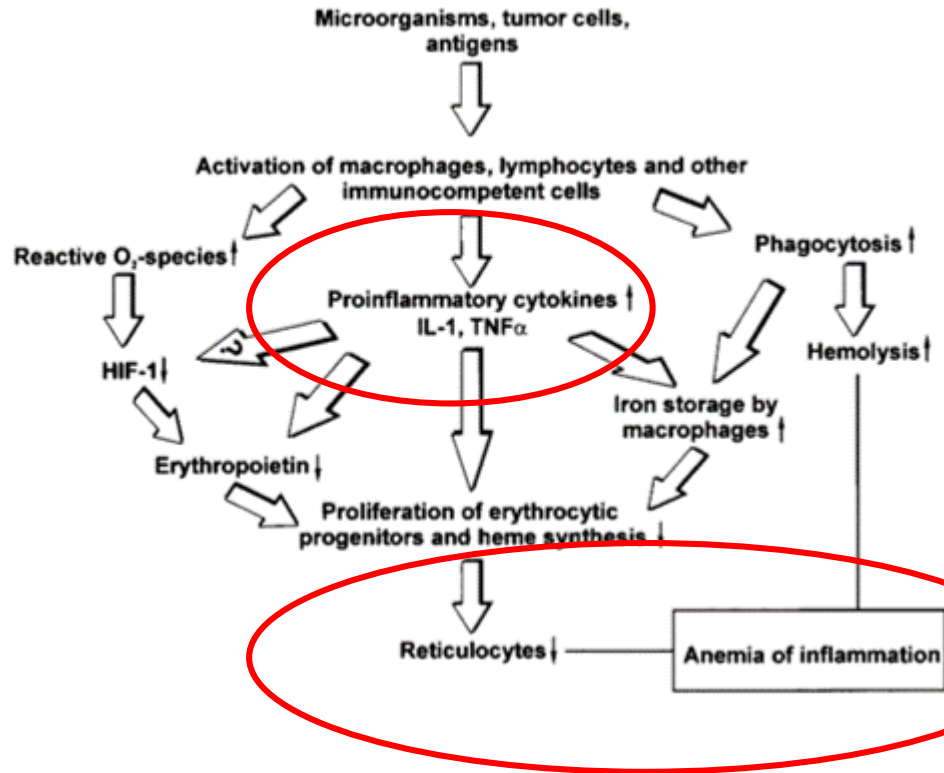


Cytokinen leiden tot afname reticulocyten



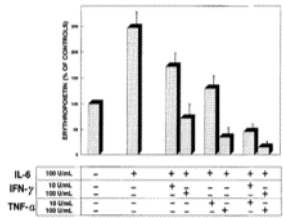
IL-6	100 U/mL	=	+	+	+	+	+	+
IFN- γ	10 U/mL	=	=	+	-	-	+	-
	100 U/mL	=	=	+	-	-	+	-
TNF- α	10 U/mL	=	=	-	-	+	-	+
	100 U/mL	=	=	-	-	+	-	+

Vannuchi (1994)



Jelkmann (1998)

Toename cytokinen bij veroudering EC's



Vannuchi (1994)

Cytokines in red blood cell concentrates

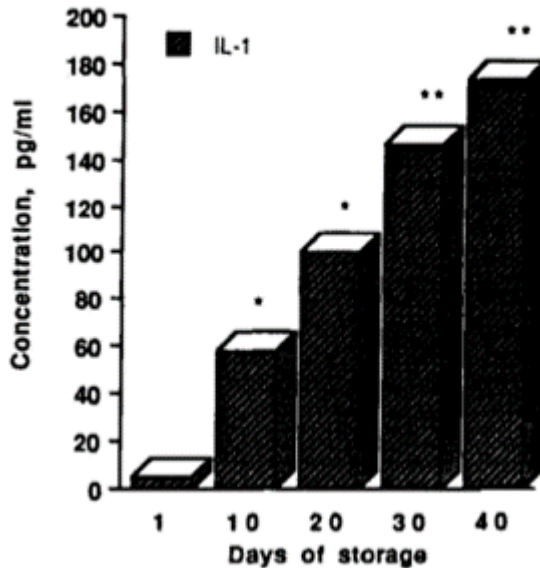


Fig. 2. Median concentrations of IL-1 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = $P < 0.01$, * = $P < 0.05$ compared to day 1.

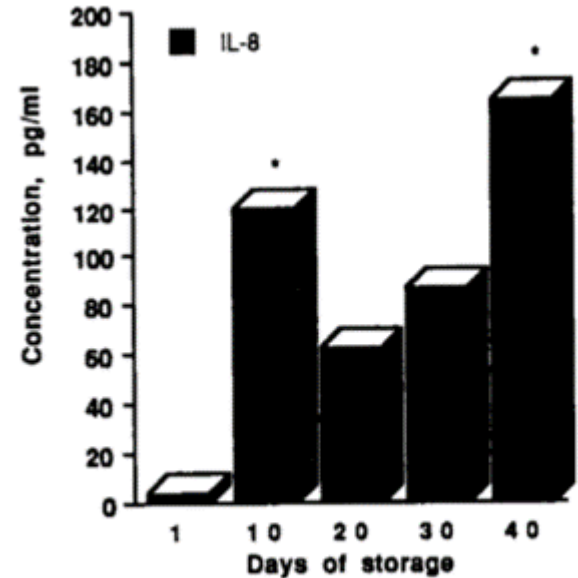
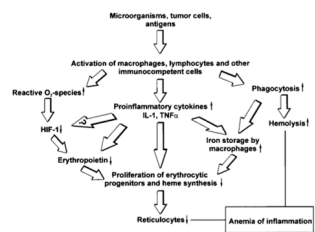


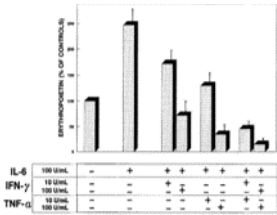
Fig. 4. Median concentrations of IL-8 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = $P < 0.01$, * = $P < 0.05$ compared to day 1.

Kristiansson (1996)



Jelkmann (1998)

Extracellulaire microvesicles leiden tot cytokinerge host-respons



Vannuchi (1994)

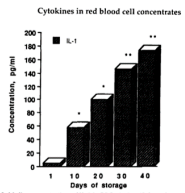


Fig. 3. Median concentration of IL-1 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.005 compared to day 1.

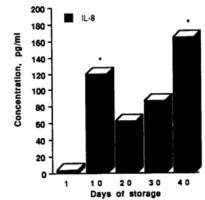
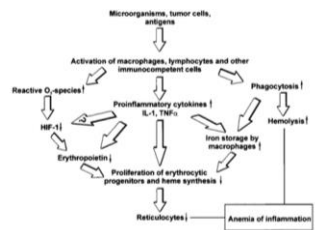
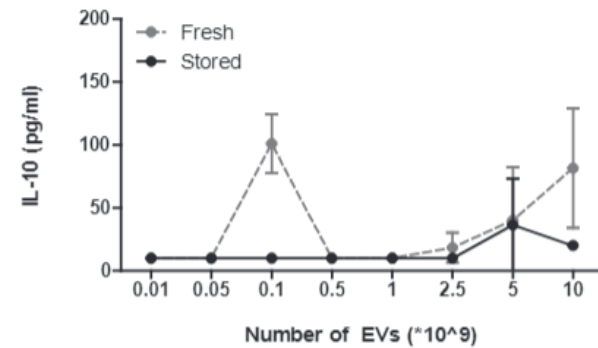
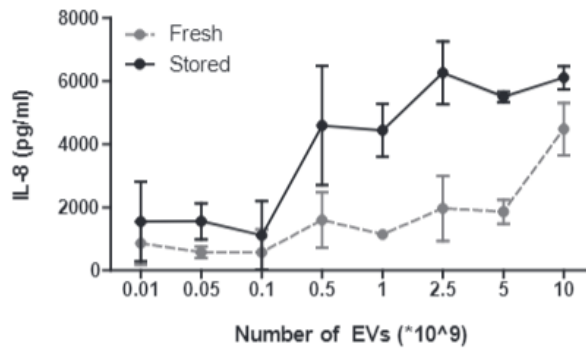
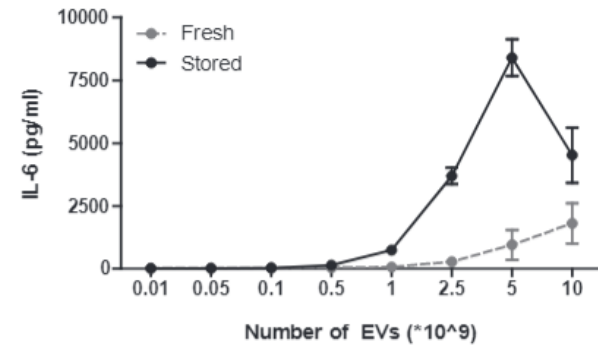
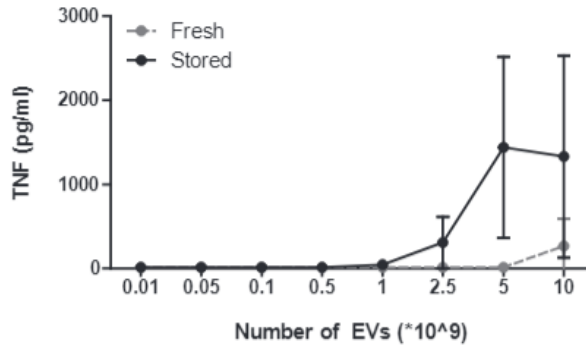


Fig. 4. Median concentrations of IL-8 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.005 compared to day 1.

Kristansson (1996)

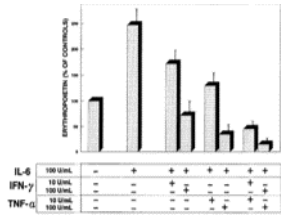


Jelkmann (1998)



Straat (2016)

Toename extracellulaire microvesicles met veroudering



Vannuchi (1994)

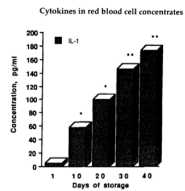


Fig. 3. Median concentrations of IL-1 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.005 compared to day 1.

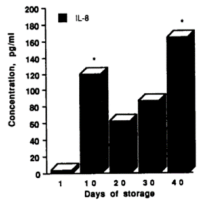
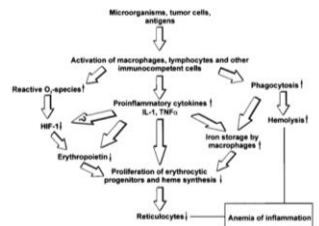
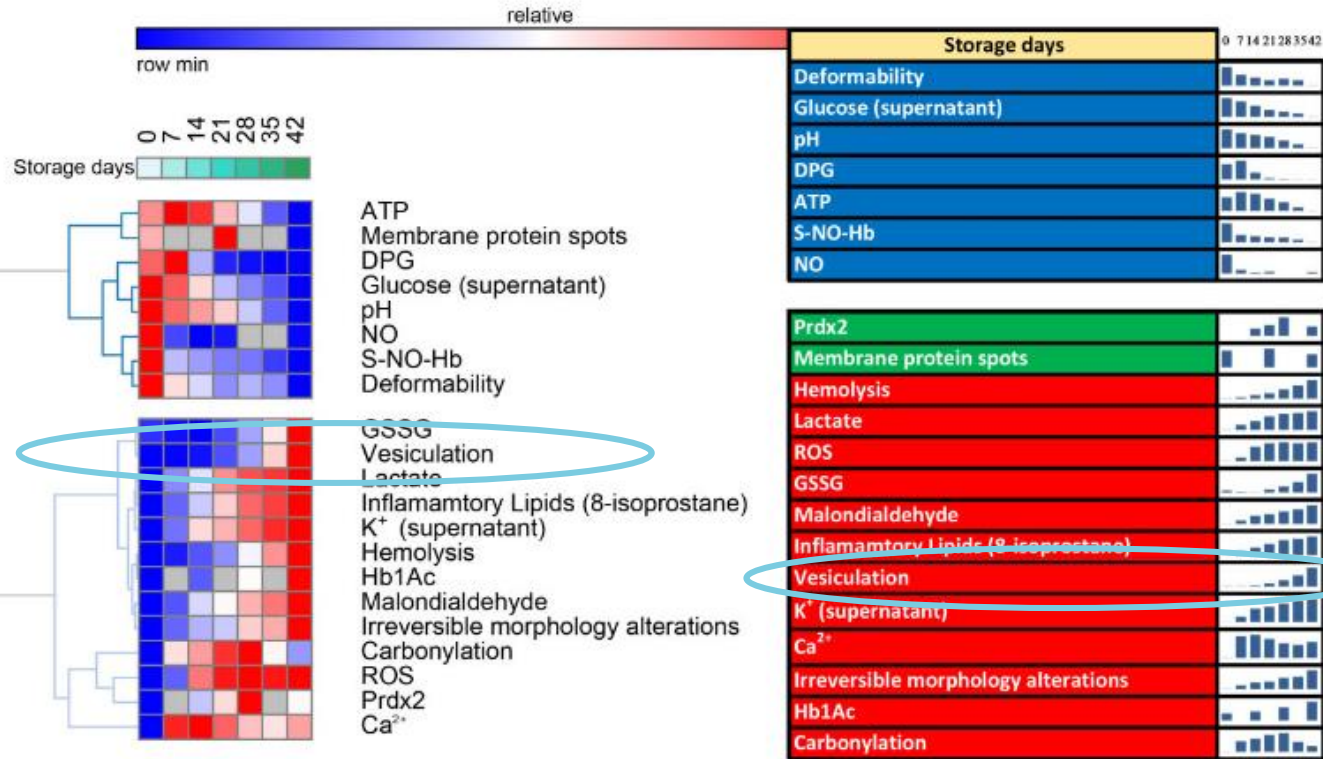
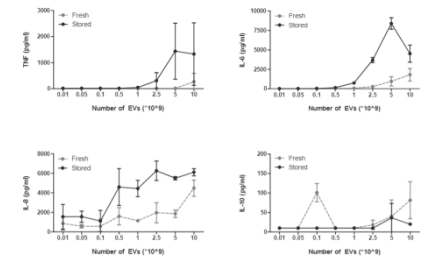


Fig. 4. Median concentrations of IL-8 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.005 compared to day 1.

Kristansson (1996)



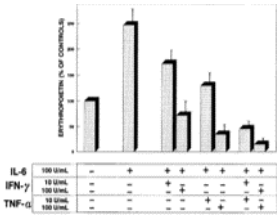
Jelkmann (1998)



Straat (2016)

Cytokinen (Il-1, Il-6, Il-8, TNF-a)

- Toename in EC's bij veroudering
- Hebben een negatieve invloed op erythropoëse
- Microvesicles toename bij veroudering
- Induceren host-respons: ↑TNF-a, Il-6 en Il-8
 - Kan tenminste voor temperatuurstijging zorgen
- (Storage-geïnduceerde) cytokinen kunnen een belangrijke rol spelen in zowel erythropoëse als transfusiëreacties



Vannuchi (1994)

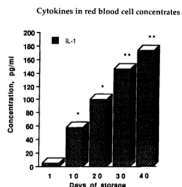


Fig. 2. Median concentration of IL-1 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.001 compared to day 1.

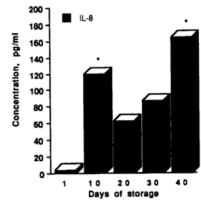
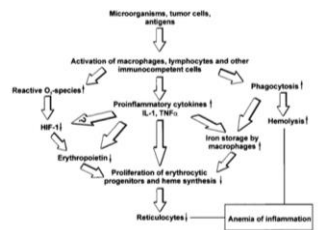
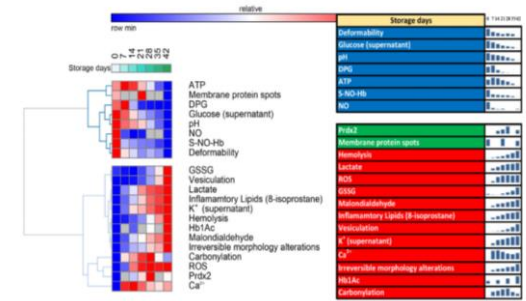


Fig. 4. Median concentrations of IL-8 in RBCs during 40 days of storage at 4°C. ** = P<0.01, *** = P<0.001 compared to day 1.

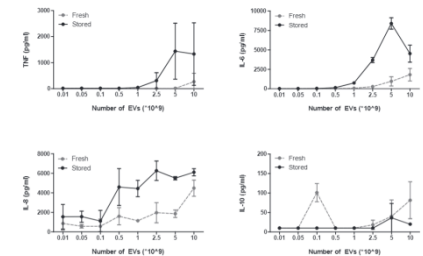
Kristansson (1996)



Jelkmann (1998)



D'alessandro(2015)



Straat (2016)

Oud vs. Jong Bloed

- Verminderd Hb-increment
- Verhoogde ijzerbelasting
- Opbouw van cytokinen in EC's met leeftijd
- Cytokinerge host-respons op microvesicles
 - Onderdrukking erythropoëse?
 - Transfusiereacties?
 - Toename hemolyse?

Oud vs. Jong Bloed

- Meta-analyses: Sommigen geen verschil in mortaliteit en morbiditeit
- Veelal in IC of geopereerde patiënten: Incidentele transfusies
- Weinig data over chronische transfusiepatiënten
 - Rydén feb 2019:

Average storage time (days)	Estimated mean hemoglobin increase per unit (95% CI)
<5	8.05 (7.39–8.71)
5–9	7.22 (6.71–7.74)
10–19	7.13 (6.62–7.63)
20–29	6.72 (6.12–7.32)
≥30	6.54 (5.67–7.42)

MDS

- Vaak transfusies
- Substantieel deel van circulerende RBC's allogeen
 - Morfologische verandering → verminderde microvasculaire perfusie
- Elke transfusie ijzerbelasting
- Inflammatoire respons bij transfusies
- Lager Hb-increment bij oudere producten

- Invloed op patiënt
 - Relatie aan QoL? Fysieke conditie? Time to next transfusion?

Onderzoeksdoelen

- Primair
 - Vergelijken van Hb-increment tussen jonge (<7d), ongeselecteerde en oude (>28d) EC's
- Secundair
 - Hemolyseparameters vergelijken tussen jong, ongeselecteerd en oud
 - IJzerparameters vergelijken
 - (Cytokineprofielen vergelijken (Il-1, Il-6, Il-8, TNF-a))
 - QoL vergelijken (FACT-An)
 - Vitale parameters vergelijken tussen verschillende groepen
 - Profiel maken van vitale parameters per transfusie om inzicht te krijgen in transfusie voor- en nadelen ten doeleinde doelmatiger te transfunderen

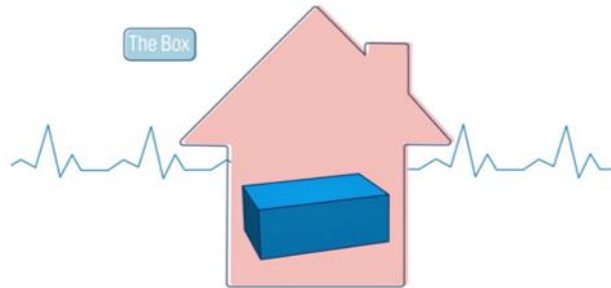
Onderzoeksopzet

- Gerandomiseerde cross-over trial
- 51 patiënten krijgen een jonge (<7d), een gemiddelde en een oude(>28d) EC
- Bloedsamples
 - Voor transfusie
 - Na transfusie (<1hr)
 - Dag na transfusie
 - Week na transfusie
 - Twee weken na transfusie
- FACT-An vragenlijsten tegelijk met bloedafnames
- Monitoren van vitale parameters door VitalPatch of 'The Box'

VitalPatch en 'The Box'

– The Box:

- **Continu:** hartslag, stappenteller
- **Puntmetingen:** temperatuur, ECG, bloeddruk, saturatie, gewicht



– VitalPatch:

- **Continu:** single lead ECG, pols, hartslag variabiliteit, ademhaling, huidtemperatuur, houding, valdetectie, activiteit



Hypothesen

- Primair
 - **Hb increment** scheelt 10% in het voordeel van jonge producten
- Secundair
 - **Hemolyseparameters:** verschillen direct na transfusie en herstellen daarna in het voordeel van jonge producten
 - **IJzerparameters:** Meer ijzerbelasting bij oude producten
 - **Cytokineprofielen:** grotere host-respons bij oude producten
verschil in EC allo-antistofformatie tussen jonge en oude producten
 - **QoL:** Betere QoL gerapporteerd door ontvangers van jonge producten
 - **Vitale parameters:** Lagere pols na transfusie, oplopende pols aan einde van transfusiecyclus
 - **Profiel maken van vitale parameters:** Uitgebreide data over chronische getransfundeerde patiënt

Doel studie voor kliniek

- Jongere producten selecteren voor chronisch getransfundeerde patiënten voor:
 - Hoger Hb-increment
 - Lager transfusieritme
 - Minder transfusiereacties
 - Hogere Qol
 - Lagere kosten
- Profiel maken van vitale parameters rondom een transfusie
 - Interval en aantal EC's optimaliseren
 - Restrictiever en doelmatiger transfunderen
 - Lagere kosten

Vragen



Referenties

- Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2017. doi:10.1016/j.tmr.2017.07.003
- Ng MSY, David M, Middelburg RA, et al. Transfusion of packed red blood cells at the end of shelf life is associated with increased risk of mortality - A pooled patient data analysis of 16 observational trials. *Haematologica.* 2018. doi:10.3324/haematol.2018.191932
- Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al. Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2015. doi:10.1056/NEJMoa1500704
- Spadaro S, Reverberi R, Fogagnolo A, et al. Transfusion of stored red blood cells in critically ill trauma patients: A retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015.
- Rapido F, Brittenham GM, Bandyopadhyay S, et al. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. *J Clin Invest.* 2017. doi:10.1172/JCI90837
- D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, et al. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. *Transfusion.* 2015;55:205-219. doi:10.1111/trf.12804
- Jelkmann W. Proinflammatory Cytokines Lowering Erythropoietin Production. *J Interf Cytokine Res.* 1998. doi:10.1089/jir.1998.18.555
- Vannucchi AM, Grossi A, Rafanelli D, Statello M, Cinotti S, Rossi-Ferrini P. Inhibition of erythropoietin production in vitro by human interferon gamma. *Br J Haematol.* 1994. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb04864.x
- Kristiansson M, Soop M, Saraste L, Sundqvist KG. Cytokines in stored red blood cell concentrates: Promoters of systemic inflammation and simulators of acute transfusion reactions? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996. doi:10.1111/j.1399-6576.1996.tb04475.x
- Straat M, Böing AN, Tuip-De Boer A, Nieuwland R, Juffermans NP. Extracellular vesicles from red blood cell products induce a strong pro-inflammatory host response, dependent on both numbers and storage duration. *Transfus Med Hemotherapy.* 2016. doi:10.1159/000442681

The Box verwachtingen

- <https://hartlongcentrum.nl/informatie-voor-patienten/the-box/>
- a. **Constate hartslagmeting:** Maat voor zuurstoftransport/zuurstofbehoefte lichaam.
Verwachte resultaten: Verschil pols voor en na transfusie in de nacht en curve in aanloop naar volgende transfusie.
- b. **Gewicht middels elektronische weegschaal:** Maat voor overvulling peritransfusie
Verwachte resultaten: Deel van de patiënten is dag na transfusie overvuld en valt daarna weer af.
- c. **Lichaamstemperatuurmeting:** Maat voor transfusiereacties.
Verwachte resultaten: In 2.1% van de gevallen transfusiereactie: tempstijging.
- d. **Bloeddruk:** Maat voor overvulling, stress, transfusiereacties
Verwachte resultaten: Detectie eventuele posttransfusie overvulling en reversibiliteit daarna.
- e. **Saturatie:** Maat voor zuurstoftransport, microcirculatie
Verwachte resultaten: Daling door daling Hb en inspanning pretransfusie, daling bij verminderde microcirculatie i.v.m. cytokine-release response na transfusie en reversibiliteit daarna.
- f. **ECG:** Maat voor cardiale ritmeproblematiek (hogere prevalentie hartfalen bij MDS)
Verwachte resultaten: pretransfusie meer cardiale ritmeproblematiek dan posttransfusie
- g. **Stappenteller:** Maat voor activiteit en QoL
Verwachte resultaten: Hb afhankelijke activiteit en QoL
- h. **QoL** questionnaires: Maat voor QoL
Verwachte resultaten: Stijging posttransfusie door stijging Hb.