

Alphabet Studie (*Assessment of Buffy Coat Dosage*)

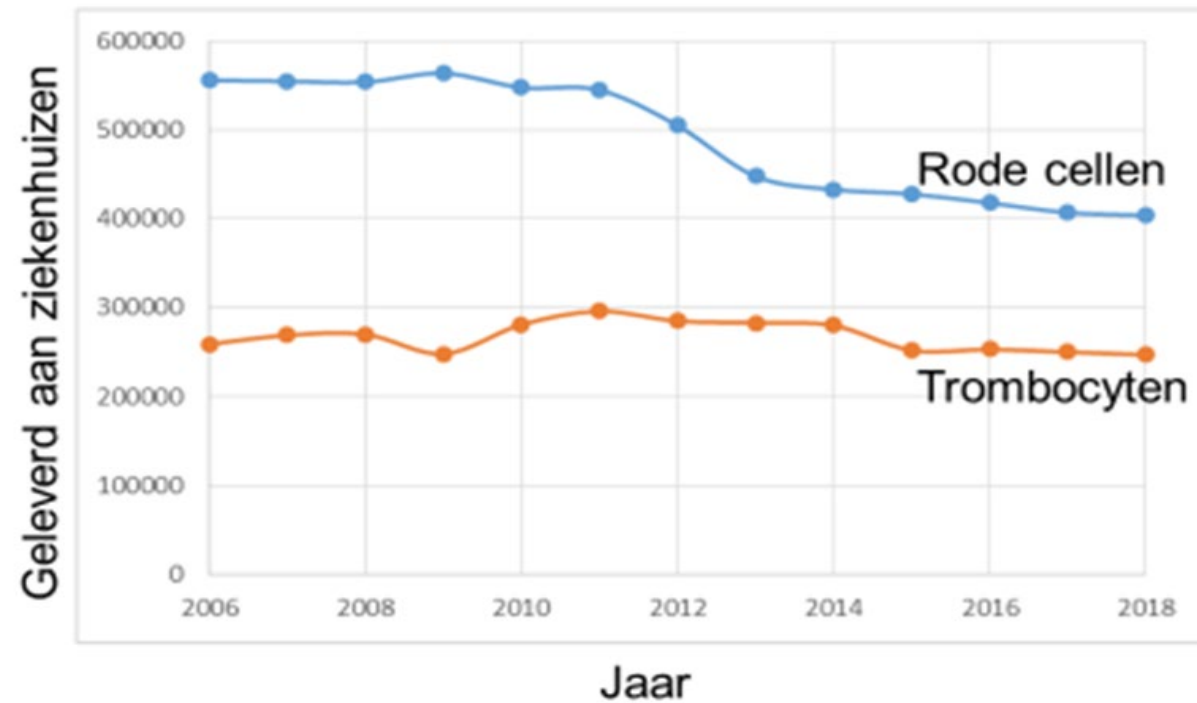
Paula Ypma
Internist-hematoloog HagaZiekenhuis
p.ypma@hagaziekenhuis.nl



Achtergrond



Bloedverbruik

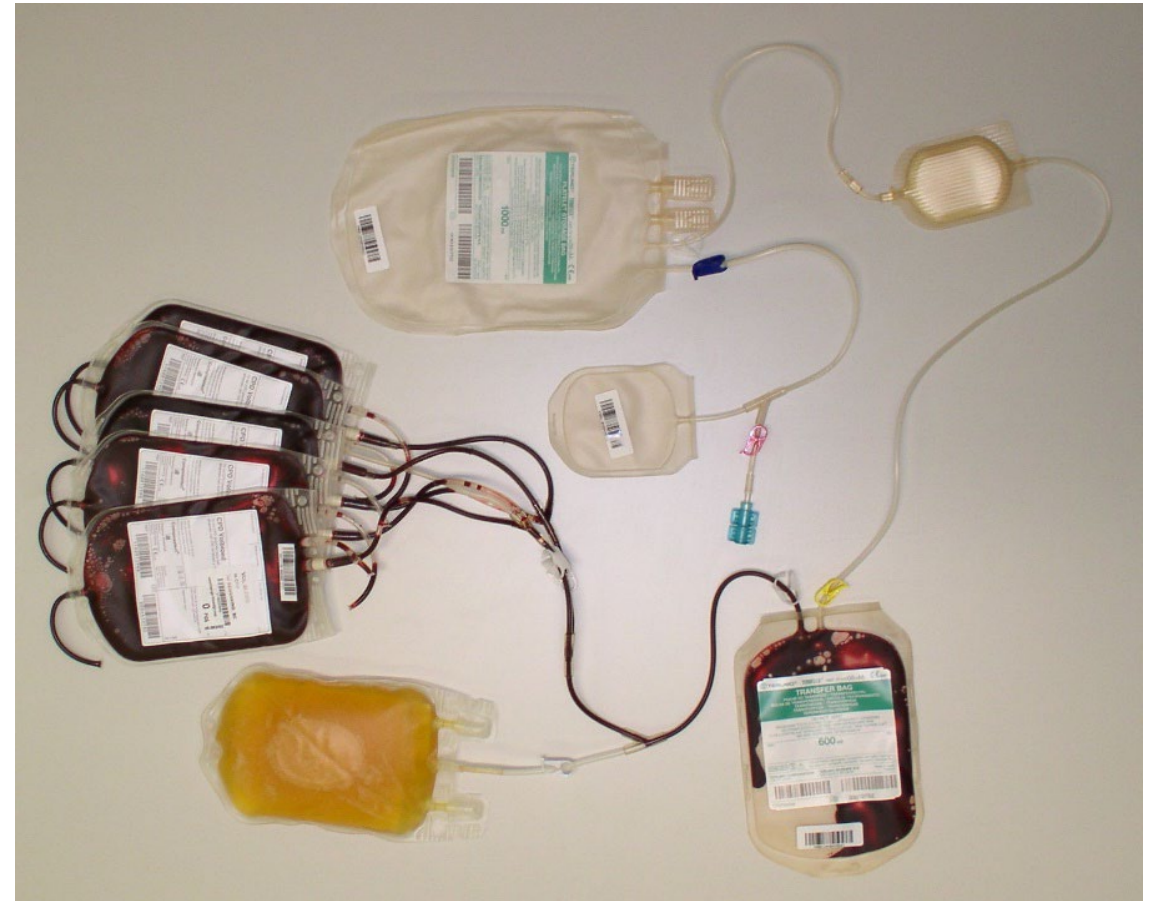


| 4

Minder beschikbare BC's

Achtergrond

1. In Europa worden bloedplaatjesconcentraten verkregen uit het poolen van buffy coats van meerdere bloed donaties.
2. De huidige standaard is een pool van vijf buffy coats (5-BC-PCS).



Studies “platelet dose”

	Low Dose	Standard Dose	High Dose
Tinmouth (2004)			
<i>N patients</i>	56	55	
<i>Intended dose, x 10¹¹</i>	3	5	
<i>WHO ≥ 2 (%)</i>	10.7	7.3	
Heddle (2009)			
<i>N patients</i>	58	61	
<i>Intended dose, x 10¹¹</i>	<3	3-6	
<i>WHO ≥ 2 (%)</i>	52	49	
Slichter (2010)			
<i>N patients</i>	417	423	432
<i>Intended dose, x 10¹¹</i>	1.1	2.2	4.4
<i>WHO ≥ 2 (%)</i>	71	69	70

Achtergrond

1. Studies met aferese trombocyten hebben aangetoond dat hemato-oncologische patiënten met hypoproliferatieve trombocytopenie kunnen worden ondersteund met lagere trombocyten doses dan de huidige standaard (Slichter et al. 2010)

+ minder volume nodig

+ minder blootstelling aan donorbloed → minder risico op refractoriteit
a.g.v. ontwikkeling antistoffen

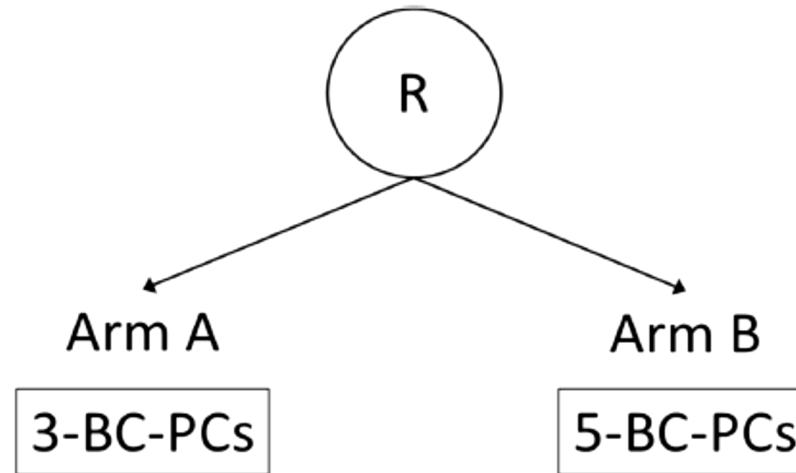
= geen verschil in bloeding frequentie en ernst

Het studieproduct

Sanquin

	3 BC-PCs	5 BC-PCs
Volume, ml	208	310
Trombocyten, 10^{11}	2,1	3,3
Concentratie, 10^9 /ml	1,04	idem
Bewaar	PAS-E	PAS-E

Studie design



Gestratificeerd op:

- *AML vs. niet-AML*
- *Inductie/alloSCT vs. autoSCT*

Design

Prospectief, gerandomiseerd, open blinded, multicenter

Populatie

Hemato-oncologie patiënten (≥ 18 jaar) met verwachte transfusiebehoefte ≥ 2 trombocytenproducten tijdens ziekenhuisopname

Primair eindpunt

Non-inferiority 3-BC-PC's t.o.v. 5-BC-PC's m.b.t. graad 1b en 2 bloedingen (BSMS) (% bloedingsdagen)

Secundaire eindpunten

Aantal trombocyten transfusies

Aantal individuele buffy coats

1- en 24 uurs CI en CCI

% patiënten met ten minste 1 bloeding graad 1b of 2

Incidentie HLA immunisatie

Transfusie interval

Transfusie reacties

Aantal RBC en plasma infusies

Associaties microalbuminurie en CRP met klinisch relevante bloedingen

Kosten baten analyse

Trombopoietine levels

Urine albumine creat ratio en CRP bij trombopenie hemato-oncologische patienten

- **PREPAReS**: RCT pathogeen gereduceerde vs “standaard” trombocyten transfusie
- Primaire uitkomstmaat: bloedingen (WHO graad 2,3,4)
- Totaal aantal patienten 567
- Toename graad 2 bloeding bij toename UACR en CRP
- Associatie lagere CCI (24u) en biomarkers
- → biomarkers voor endotheelschade zijn geassocieerd met bloeding bij deze patienten

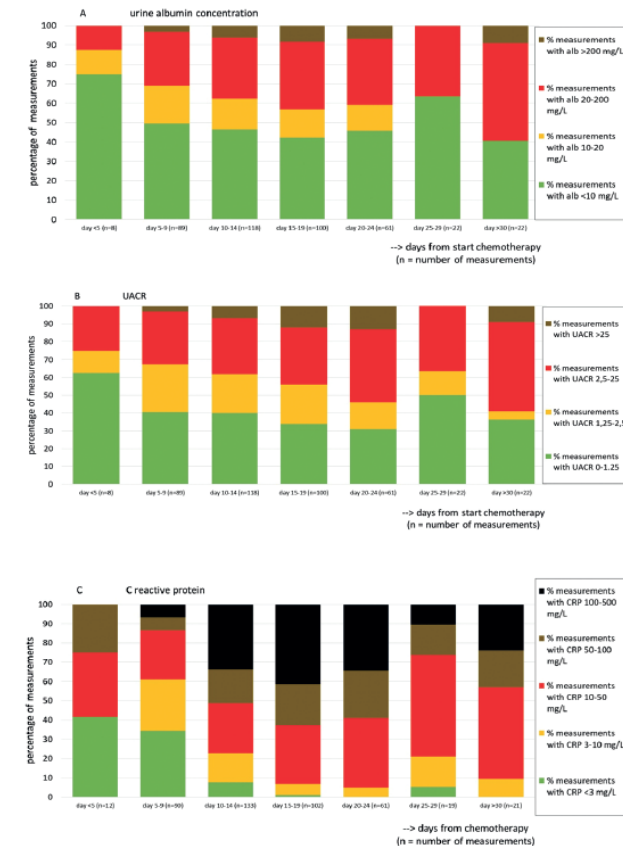
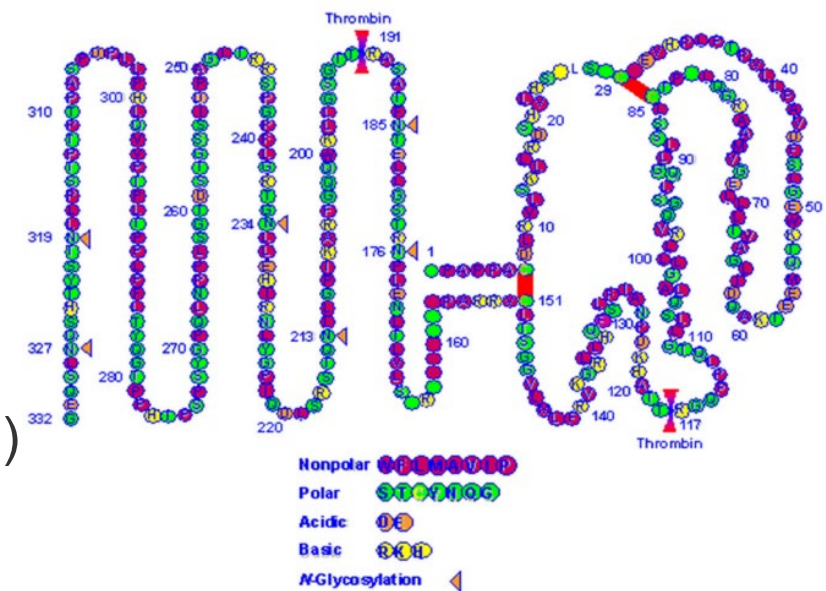


Figure 2. The distribution of laboratory measurements over time: urine albumin concentration (A); urine albumin/creatinine ratio (UACR) (B); C-reactive protein (C).

Trombopoietine

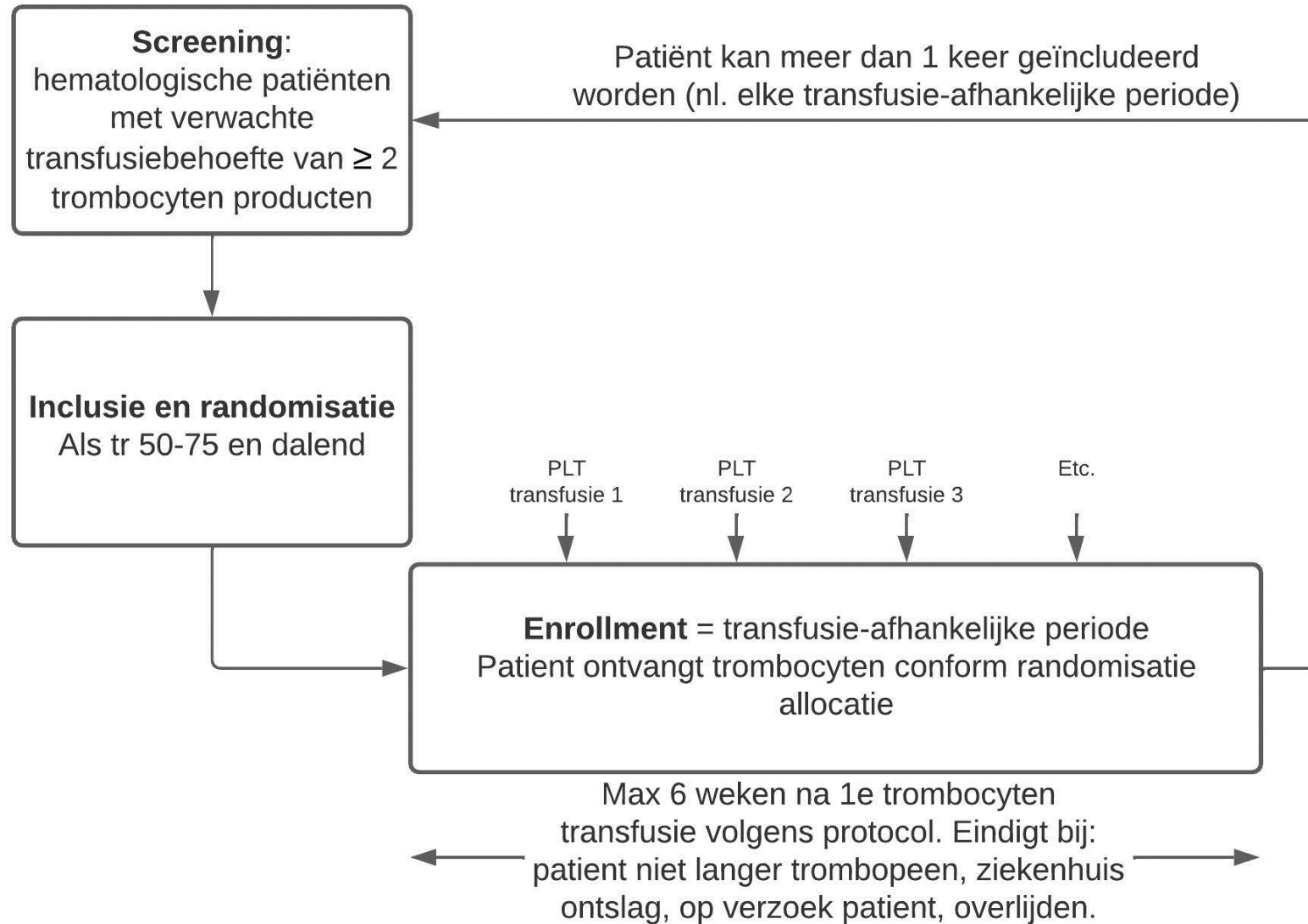
- Is hematopoietische groeifactor (stamcellen, megakaryocyten)
- Productie in de lever, “klaring” door trombocyten
- Spiegel stijgt na myeloablatieve chemotherapie 10-20 x
- → hogere spiegels als de trombocyten gemiddeld lager zijn bij lagere transfusie-dosis sneller herstel endogene productie ?

In Alphabet: 2x per week afnemen (bepaling achteraf)



In- en exclusie criteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 18 jaar• Hemato-oncologische patiënt, in kliniek opgenomen• Verwachte transfusiebehoefte ≥ 2 trombocytenproducten• Informed consent	<ul style="list-style-type: none">• Immunologische refractoriteit voor trombocyten transfusies;• HLA en/of HPA allo-immunisatie en/of klinisch relevante auto-antistoffen;• Indicatie voor HLA getypeerde trombocyten concentraten;• Indicatie voor hypergeconcentreerde (plasma-gereduceerde) trombocyten concentraten, zoals ptn met bekende ernstige allergische reacties of transfusion-associated circulatory overload (TACO).• Micro-angiopathische trombocytopenie (TTP, HUS) en ITP



Hoe transfunderen in Alphabet?

→ Richtlijn trombocytentransfusies

1. [Trombocytentransfusies - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
2. [Beleid bij trombocytopenie en bloeding WHO-graad 2-4 - Richtlijn – Richtlijndatabase](#)

Primaire eindpunt

1. Dagelijkse bloedingsrapportage

2. Invoer in bloeding CRF

3. Adjudicatie door studieteam (“blind”)

1. Bloedingen bij trombocytopenie
Ja, nieuwe bloeding:
Locatie:
Hb daling:
Medicatie voorgeschreven:
 - tranexaminezuur
 - [\(ophogen\) hormonale therapie](#)Trombocytentransfusie ivm bloeding:
Hogere trigger ivm bloeding:
Plasmainfusie ivm bloeding
ERy transfusie ivm bloeding:
Hogere controlefrequentie afgesproken ivm bloeding:
Scopie ivm bloeding:
ICC ivm bloeding:
Radiologische oz ivm bloeding:
Andere interventie ivm bloeding (bijv lijn verbinden):
Antistolling:

Welke bloedingen voorkómen ?

Welke bloedingen voorkómen?

Welke (ernst van) bloedingen komen voor?

Schatting: incidentie “major hemorrhage” 0,22 per 100 opnamedagen (acute leukemie)

Trombocytentransfusie-trials: “ernstige- en fatale bloedingen” 0,3-4,5% van patiënten

PREPAREs trial

Welke bloedingen

	Control	Intervention
ITT analysis		
Transfusion-treatment periods, n	279	277
Primary end point		
WHO grade 2, 3 or 4 bleeding, n (%) [*]	143 (51)	150 (54)

Klinische relevantie van bloedingen

WHO bloedingsscore

WHO 0	No bleeding
WHO 1	Minor bleeding: petechiae, oropharyngeal bleeding and/or epistaxis \leq 30 min., purpura \leq 1 inch, microscopic haematuria, abnormal vaginal bleeding with spotting
WHO 2	Mild blood loss, never requiring red cell transfusion over routine needs: oropharyngeal bleeding or epistaxis > 30 min, purpura > 1inch, spontaneous haematoma deeper tissue, joint bleeding visible haematuria, abnormal vaginal bleeding more than spotting, haemoptysis, blood in broncho-alveolar lavage of body cavity fluid, haematochezia, melanotic stool, haematemesis, bleeding at invasive site > 1 hour, retinal bleeding without visual impairment, lumbar puncture with blood
WHO 3	Haemorrhage requiring red blood cell transfusion over routine needs and specifically related to treatment of bleeding (<24 hours) or any bleeding associated with moderate hemodynamic instability
WHO 4	Bleeding associated with severe hemodynamic instability and requiring red blood cell transfusion, fatal bleeding, any CNS bleeding (except for traumatic lumbar puncture with blood), retinal bleeding with visual impairment

BSMS (bleeding severity measurement score)

BSMS 0	No bleeding
BSMS 1a	Minimal bleeding or bleeding detectable by laboratory measures only. (No impact on patient/no impact on the level of care provided)
BSMS 1b	Mild bleeding (non-clinically significant bleeding). (No impact on patient/no impact on level of care provided)
BSMS 2	2a: Serious bleeding, resulting in: significant pain, need for interventions, invasive investigation or increased monitoring 2b: Serious bleeding causing significant morbidity (all CNS bleeding, vision loss, hemodynamic instability, other sign morbidity) 2c: Fatal bleeding

Bleeding Severity Measurement Scale (BSMS)

Bleeding grade and classification		Description of bleeding
0. No bleeding		No bleeding.
1. Not clinically significant bleeding	1(a) Trace bleeding	Minimal bleeding or bleeding detectable by laboratory measures only. Bleeding does not have any impact on patient or on the level of care provided to the patient.
	1(b) Mild bleeding	Non-clinically significant bleeding. Bleeding does not have any impact on patient or level of care provided to the patient.
2. Clinically significant bleeding	2(a) Serious bleeding	Bleeding directly resulting in one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Significant pain (requiring medical treatment or intervention) • Need for interventions (including transfusion, surgery, invasive procedures, administration of medication, etc.) • Need for invasive investigations or increased monitoring
	2(b) Serious bleeding causing significant morbidity	Any bleeding meeting one or more of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> • All central nervous system bleeding • Resulting in hemodynamic instability: <ul style="list-style-type: none"> – Tachycardia (increase in resting heart rate by at least 20 bpm) <i>or</i> – Hypotension (decrease in systolic and/or diastolic BP by at least 20 mmHg) • Resulting in vision loss • Resulting in significant morbidity
	2(c) Fatal bleeding	Any bleeding directly contributing to patient's death

General instructions:

1. In most instances, the scale is meant to document new or ongoing bleeding. For example, a bruise should be documented on its first occurrence. After initial documentation, it should only be documented if it is worsening in severity.
2. The highest scoring bleeding determines the patient's bleeding severity on that day.
3. Sources of information to help document bleeding include the patient (examination, history) and the hospital chart (medications prescribed, investigations ordered, physicians/nurses notes, etc.), and health care providers looking after the patient.
4. Note that an isolated decrease in Hb may not be considered sufficient evidence of a bleed.

* Grade 1 bleeding consists of trace bleeding and mild bleeding and is not clinically significant. Grade 2 bleeding consists of serious bleeding, serious bleeding causing significant morbidity, and fatal bleeding. Grade 2 bleeding is clinically significant.

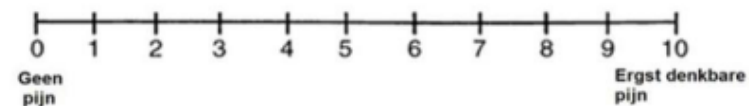
Patiëntendagboek

1. Aanvulling op anamnese arts/vpk
2. Geen vereiste maar wel aanbevolen
3. Indien patiënt niet in staat is om dagboek in te vullen kan hij/zij nog wel in de studie (blijven)

Datum van vandaag - - 2 0 2

Heeft u de afgelopen 24 uur:

- | | Ja | Nee |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. bloedend tandvlees of een bloeding aan de lippen of wangslijmvlies gehad?
- indien ja, duurde de bloeding <input type="checkbox"/> langer of <input type="checkbox"/> korter dan 1 uur? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. een neusbloeding gehad?
- indien ja, duurde de bloeding <input type="checkbox"/> langer of <input type="checkbox"/> korter dan 1 uur? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. een bloeding in het oogwit gehad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. een bloeding in het oog gehad waardoor u (tijdelijk) minder kon zien of blind werd? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. op uw huid nieuwe rode puntjes (puntbloedingen) gekregen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. op uw huid nieuwe blauwe plekken gekregen, of zijn bestaande blauwe plekken groter geworden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. gezwollen en pijnlijke gewrichten of spieren gekregen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. een bloeding gekregen op de plek van een infuus of bloedafname? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. overgegeven, waarbij er helder rood bloed in het braaksel zat? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. bloed opgehoest? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. rode (met bloed vermengde) urine geplast? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. (voor vrouwen) abnormaal (veel) bloedverlies tijdens de menstruatie gehad óf vaginaal bloedverlies gehad terwijl het niet uw normale menstruatie-periode is? <input type="checkbox"/> n.v.t.
- indien ja, gebruikte u meer dan 2 maandverbanden? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. helder rood bloed in de ontlasting gehad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. zwarte, teerachtige ontlasting gehad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. nog een andere bloeding gehad die niet in bovenstaande vragen naar voren is gekomen? - indien ja, kunt u die hier omschrijven?
<hr/> <hr/> <hr/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. pijn of ongemak ervaren door een bloeding die u hierboven heeft vermeld?
-indien ja, kunt u op onderstaande schaal aangeven welke mate van pijn/ongemak u hebt ervaren ten gevolge van de bloeding? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



Prepares re- adjudicated

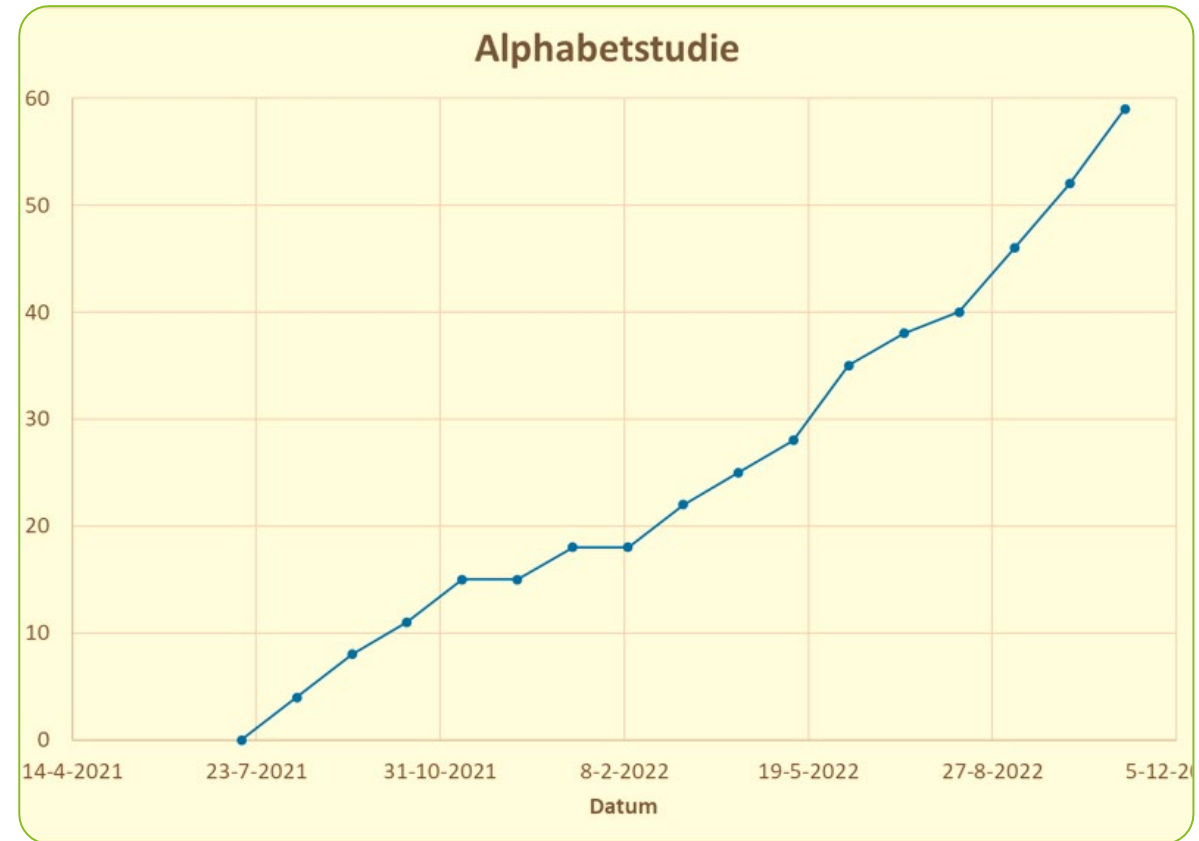
		Control	Intervention
Transfusion episodes	<i>n</i>	279	277
ISTH			
ISTH CRNMB + major bleeding	<i>n¹ (%)</i>	23 (8)	17 (6)
Days CRNMB + major bleeding	<i>Median (IQR)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)
Highest grade of bleeding	<i>n (%)</i>		
No or minor		256 (92)	260 (94)
CRNMB		14 (5)	7 (3)
Major		9 (3)	10 (4)
BSMS			
Webert grade 1b + 2	<i>n¹ (%)</i>	184 (66)	187 (68)
Webert grade 2	<i>n (%)</i>	22 (8)	17 (6)
Days with grade 1b + 2 bleeding	<i>Median (IQR)</i>	2 (0-5)	2 (0-5)
Days with grade 2 bleeding	<i>Median (IQR)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)
Highest grade of bleeding	<i>n (%)</i>		
No		54 (19)	47 (17)
1a		41 (15)	43 (16)
1b		162 (58)	170 (61)
2		22 (8)	17(6)

¹difference and 95% CI; WHO \geq 2: difference 3 percentage points 95% CI (-6 to 11); Webert \geq 1b: difference 2 percentage points 95% CI (-6 to 9); Webert \geq 2: difference -2 percentage points 95% CI (-6 to 2); ISTH CRNMB + major: difference -2 percentage points 95% CI (-6 to 2)

Alphabet studie: update

Sites open:

- Hagaziekenhuis
 - Isala Zwolle dr Otto Visser
 - MUMC dr Erik Beckers
-
- Aantal patienten nodig: 260 per arm !



Contactgegevens

Centraal mailadres		alphabet@hagaziekenhuis.nl
Coördinerend onderzoeker	Pieter van der Meer	p.vandermeer@sanquin.nl
Hoofdonderzoekers	Paula Ypma	070-210 4170 p.ypma@hagaziekenhuis.nl
	Jean-Louis Kerkhoffs	070-210 4166 j.kerkhoffs@hagaziekenhuis.nl
Centraal datamanagement	Suzanne Jager Okke Eissen	070-210 4172 (vrijdag) 070-210 1844 alphabet@hagaziekenhuis.nl
Procesbeheer Sanquin	Christie Vermeulen	c.vermeulen@sanquin.nl
Onafhankelijk arts	Danny Houtsma	d.houtsma@hagaziekenhuis.nl

Dank voor jullie aandacht!

Zijn er vragen?