

## Brainstormsessie: plan de campagne per thema

### ➤ **TROMBOCYTEN-MATCH; WIE, WANNEER EN HOE?**

Otto Visser (internist-hematoloog, Isala); Jennita Slomp (Klinisch chemicus, MST), Harriet Klinkspoor (klinisch chemicus, Amsterdam-UMC), Ellen Vestjens (Sanquin) en Masja de Haas (Immunohematologie, Sanquin/LUMC) hebben gebrainstormd over de vragen die er zijn rondom HLA-matchen bij trombocytentransfusie. Wij kwamen tot de volgende punten:

#### WIE: Welke trombocyten-transfusie afhankelijke patiënten zijn gebaat bij een HLA-gematcht transfusiebeleid?

In de dagelijkse praktijk wordt het transfusiebeleid gestart met random donor trombocytenproducten en pas gewijzigd bij herhaaldelijk een te lage opbrengst, waarvoor geen andere reden dan HLA antistoffen is. Soms is bij een lagere opbrengst dan verwacht de keuze voor het continueren van transfusie met een random-donor trombocytenproduct pragmatisch, omdat patiënt inmiddels in de fase van herstel van de trombocytenaanmaak gaat komen en het tijd neemt een HLA-gematcht product beschikbaar te hebben.

Soms is al bij start van het transfusiebeleid bekend dat een patiënt HLA-antistoffen heeft. Is het dan in alle gevallen verantwoord om het transfusiebeleid met random donor trombocyten te starten?

#### WANNEER: Wanneer is selectie van HLA-gematchte producten –buiten het nu in de richtlijn omschreven beleid- niet zinvol of noodzakelijk?

Zijn alle HLA antistoffen klinisch relevant of is door bepaling van antistof karakteristieken zoals type, titer, functionele test en een X-proef de refractairiteit te voorspellen en kan op basis hiervan random versus HLA compatibele producten geselecteerd worden? Levert HLA matchen voldoende op?

Zijn er groepen patiënten waarbij HLA antistofvorming voorkomen dient te worden, zodat deze patiënten een betere uitgang hebben voor zowel transfusie en eventueel vervolg transplantatie traject?

#### Hoe: Zijn er nieuwe matching strategieën of nieuwe producten te definiëren voor deze patiënten, zoals selectie van donors met lage HLA expressie?

In de komende periode willen wij aan Sanquin vragen (Claudia Weller, transfusiearts, Sanquin, is al enthousiast!) hoe vaak een trombocytentransfusie een verminderde opbrengst geeft bij wel/geen HLA antistoffen en hoe vaak HLA matchen wel/geen baat heeft. Met deze gegevens willen wij verder nadenken hoe een studie in te richten waarbij er bij patiënten met HLA antistoffen geëvalueerd wordt bij welk type HLA antistoffen het matchen op HLA kenmerken een verbeterde opbrengst heeft; bij voorkeur zouden wij niet-matchen en matchen willen vergelijken (binnen dezelfde patiënt en ook per groep patiënten). Het betreft een heterogene groep patiënten dus een uitdaging om tot een studie opzet te komen!

Het verder uitwerken van dit project kan alleen als wij een groep kunnen vormen met alle centra die regelmatig HLA-getypeerde producten nodig hebben, de HLA en trombocytenproductkenners van Sanquin Bloedbank, de researchers met interesse in HLA antistof effecten, researchers met kennis van de epidemiologie. Dus: **geef vóór 5 mei de vragen die bij jou opkomen bij dit onderwerp van HLA matchen rondom trombocytentransfusies aan! En als je mee wilt denken en uitwerken: meld je voor 5 mei aan bij Masja de Haas (m.dehaas@sanquin.nl)**. Wij, als kerngroep, komen dan bij je terug voor een vervolgspraak.

➤ **RODE BLOEDCELTRANSFUSIES IN DE PALLIATIEVE EN GERIATRISCHE LEVENSFASE.**

Het geven van een bloedtransfusie is een veel voorkomende interventie die vanwege de vergrijzing steeds vaker bij ouderen zal worden uitgevoerd.

Het risico op bijwerkingen van transfusies en met name op TACO, transfusie-gerelateerde cardiale overvulling, is bij deze kwetsbare patiëntengroep met vaak multimorbiditeit groter ten opzichte van jongere patiënten.

Er is weinig literatuur over transfusiebeleid bij geriatrische patiënten en patiënten in de palliatieve setting ten aanzien van effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit.

De studie zal observationeel van opzet zijn, met als doel van de op te zetten studie om meer inzicht te genereren in het transfusiebeleid bij geriatrische patiënten in de huidige klinische praktijk om zo uiteindelijk het transfusiebeleid te kunnen optimaliseren.

**Wil je graag meedenken en/of meewerken aan dit project? Meld je aan bij Marlijn Hoeks (marlijn.hoeks@radboudumc.nl)**

➤ **PROFYLACTISCHE VERSUS THERAPEUTISCHE TROMBOCYTEN TRANSFUSIES IN DE POLIKLINISCHE HEMATO-ONCOLOGISCHE SETTING.**

Waarom?

Met een 7% bloedingsreductie heeft de TOPPS trial laten zien dat profylactische trombocyten transfusies in vergelijking met alleen therapeutische transfusies een meerwaarde hebben in de behandeling van hemato-oncologische patiënten die intensieve chemotherapeutische behandeling ondergaan (Stanworth et al, NEJM 2013). Deze behandeling kenmerkt zich door o.a. weefselschade en inflammatie en een daarmee gepaard verhoogd bloedingsrisico.

Volledig onduidelijk is of deze conclusies ook toepasbaar zijn op de poliklinische hemato-oncologische trombopene patiënt. De huidige CBO richtlijn adviseert om in deze setting alleen op therapeutische basis te transfunderen, d.w.z. ten tijde van een bloeding. De praktijk van de dag is echter dat hemato-oncologen huiverig zijn om een trombocyten aantal  $<10 \times 10^9/L$  ongemoeid te laten.

Naast reductie van het bloedingsrisico kunnen trombocyten transfusies ook risico's met zich meebrengen zoals trombo-embolische complicaties en transfusiereacties. Tegen aller verwachting in bleek uit de PATCH studie dat patiënten die trombocyten aggregatieremmers gebruikten en vanwege een intracerebrale bloeding een trombocyten transfusie kregen een verhoogde kans hadden om vervolgens te overlijden (Baharoglu et al, Lancet 2016). Recent bleek uit de PlaNeT2 MATISSE studie dat een trombocyten trigger van  $<25 \times 10^9/L$  in vergelijking met  $<50 \times 10^9/L$  bij neonatale trombocytopenie tot betere klinische uitkomsten leidt waarbij o.a. een lager risico op overlijden werd geobserveerd (Curley et al, NEJM 2018). Daarmee mag duidelijk zijn dat trombocyten transfusies minder onschuldig zijn dan veelal wordt gedacht en dat deze een strikte, bewezen indicatie behoeven.

Mede gezien de schaalomvang waarin trombocyten transfusies in de poliklinische hemato-oncologische patiëntensetting plaatsvindt is er dan ook grote behoefte aan duidelijkheid omtrent de effectiviteit en veiligheid.

Hoe?

Wij kwamen tot het voorstel om een multicentrische gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) uit te werken waarin profylactische trombocyten transfusies (trigger  $<10 \times 10^9/L$ ) vergeleken worden met therapeutische trombocyten transfusies (alleen transfusie in geval van een bloeding) binnen de volgende hemato-oncologische patiëntenpopulatie: poliklinische patiënten met een trombocytopenie  $<10 \times 10^9/L$  met de diagnosen myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde of lymfatische leukemie in de palliatieve fase en aplastische anemie. Patiënten die nog een actieve behandeling ondergaan anders dan hydroxyureum of hypomethylerende middelen komen niet in aanmerking voor deelname. De primaire uitkomstmaten betreffen bloedingen en trombotische events. Secundaire uitkomstmaten betreffen mortaliteit, totaal bloedverbruik per type product,

transfusiereacties, kwaliteit van leven parameters, en kosten. Daarnaast kan binnen de beide studiearmen een subanalyse naar voorspellers van bloedingen worden verricht, zoals het “stollingsprofiel” en klinische patiëntkarakteristieken.

De kerngroep is enorm enthousiast om bovenstaande verder in detail te gaan uitdenken en uitwerken tot een studieprotocol. Daar hebben we jouw hulp hard bij nodig!

**Wil je graag meedenken en/of meewerken aan de verdere uitwerking, meld je dan aan bij Dorothea Evers ([dorothea.evers@radboudumc.nl](mailto:dorothea.evers@radboudumc.nl)) en wees welkom tijdens het NVB symposium op donderdag 16 mei om 17.00h (aansluitend aan het dagprogramma) om dit plan samen verder te concretiseren.**