

Conceptrichtlijn Bloedtransfusiebeleid – deel 2

5

10

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

15

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Nederlandse Vereniging van Anesthesie Medewerkers
Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers

20

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

25

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie
Transfusiegeneskunde in Academische Ziekenhuizen
Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

30

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Algemene teksten

Voor algemene teksten (achtergrond, methoden, belangenverklaringen etc.) bij deze richtlijn wordt verwezen naar de algemene teksten van de richtlijn bloedtransfusiebeleid die ter autorisatie is verstuurd (en toekomstige teksten in de richtlijndatabase).

5

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep Plasmatransfusies

- Dr. J.W.P.H (Hans) Soons, laboratoriumspecialist klinische chemie, voorzitter, NVKC
- 10 • Dr. E.A.M. (Erik) Beckers, internist-hematoloog/ transfusiespecialist, NIV
- Drs. K.A. (Klasien) Bergman, kinderarts-neonatologie, NVK
- Dr. M. (René) van Hulst, ziekenhuisapotheker, NVZA
- Prof. dr. K. (Karina) Meijer, internist-hematoloog, NIV
- Dr. M.C.A. (Marcella) Müller, internist-intensivist, NVIC
- 15 • Dr. E.C.M. (Lizzy) van Pampus, internist-hematoloog/transfusiespecialist, NIV
- Dr. Marjolein Peters, kinderarts-hematoloog, NVK
- Drs. K.N.M.E.M. (Koen) Reyntjens, anesthesioloog, NVA

Werkgroep Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

- 20 • Dr. M.R. (Martin) Schipperus, internist-hematoloog, voorzitter, NIV
- Dr. J.L.P. (Hans) van Duynhoven, laboratoriumspecialist klinische chemie, NVKC
- Drs. C.T. (Christian) Favoccia, anesthesioloog, NVA
- Prof dr. C.J. (Karin) Fijn van Draat, hoogleraar kinderhematologie/ senior onderzoeker Sanquin research, NVK
- 25 • G.H. (Judith) Lie, hemovigilantiefunctionaris, weefselvigilantiecoördinator, NVML
- Dr. T. (Tanja) Netelenbos, internist-hematoloog, NIV
- Dr. J. (Jennita) Slomp, laboratoriumspecialist klinische chemie en hematologie, NVKC
- Dr. Dik Versteeg, arts-microbioloog, NVMM (tot juli 2018)
- 30 • Dr. A.P.J. (Alexander) Vlaar, internist-Intensivist, NVIC
- Dr. J.C. (Jo) Wiersum-Osselton, TRIP hemo- en biovigilantie, landelijk coördinator, sociale geneeskunde

35 *Met ondersteuning van:*

- Drs. E.E. (Eva) Volmeijer, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, projectleider
- Drs. T. (Tessa) Geltink, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 40 • Dr. R. (Roy) Elbers, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- S. (Sonja) Wouters, projectsecretaresse Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Inhoud

	Algemene teksten	2
	Samenstelling van de werkgroep	2
	Hoofdstuk transfusiereacties	4
5	Module 1 Preventieve maatregelen bij allergische transfusiereacties	5
	Bijlagen bij module 1	10
	Module 2 Differentiatie TACO en TRALI	16
	Bijlagen bij module 2	25
	Module 3 IJzerstapeling bij hemato-oncologische patiënten.....	26
10	Bijlagen bij module 3	30
	Module 4 Preventieve maatregelen TACO.....	33
	Bijlagen bij module 4 Preventieve maatregelen TACO	39
	Module 5 Indicatie voor bestralen van bloedproducten	50
	Bijlagen bij module 5	51
15	Module 6 Contaminatie.....	56
	Hoofdstuk plasmatransfusies	59
	Module 1a Profylactische plasmatransfusie bij patiënten met een verbruikscogulopathie die niet bloeden en al dan niet een interventie moeten ondergaan	61
	Bijlagen bij module 1a	68
20	Module 1b Purpura Fulminans ten gevolge van een aangeboren of verworven ernstige proteïne C/S deficiëntie.....	77
	Bijlagen bij module 1b.....	80
	Module 2 Wat is de indicatie voor plasmatransfusie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase)	85
25	Bijlagen bij module 2	91
	Module 3 Profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan	94
	Bijlagen bij module 3	100
30	Module 4 Plasmatransfusies bij neonaten.....	108
	Bijlagen bij module 4	114

Hoofdstuk transfusiereacties

Leeswijzer

5 Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

10

Inleiding

De tijdige herkenning en behandeling van transfusiereacties is zowel voor klinici, verpleegkundigen, het laboratorium als de bloedbank van groot belang. Dit rechtvaardigt een apart deel van deze richtlijn.

15

Transfusiereacties kunnen op een aantal manieren worden ingedeeld. De (oorzakelijke) indeling is niet veranderd ten opzichte van de voorgaande richtlijn. Ook de definities van de verschillende transfusiereacties zijn niet veranderd (zie ook definities transfusiereacties op www.tripnet.nl). Deze bestaande teksten zullen wel worden omgezet naar modules, maar inhoudelijk ongewijzigd blijven.

20

De werkgroep heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd die prioriteit hebben gekregen, zoals de preventieve maatregelen die genomen kunnen worden ter voorkoming van allergische reacties, aangezien hier geen eenduidig beleid voor bestaat. De waarde van eventuele parameters om TRALI van TACO te kunnen differentiëren zijn onderzocht, evenals de effectiviteit van preventieve maatregelen bij patiënten met een verhoogd risico op TACO. De waarde van ontijzering bij de hemato-oncologische patiënten met secundaire ijzerstapeling is getracht beter te onderbouwen. De indicaties voor het bestralen van bloedproducten bij de huidige geleukodepleteerde producten zijn nader onderzocht aangezien uit hemovigilantie data naar voren komt dat het risico op het ontwikkelen van een Transfusie Geassocieerde Graft Versus Host Disease (TA-GVHD) bij deze producten minimaal lijkt te zijn. Voor de procedure om de diagnose Transfusion Transmitted Bacterial Infection (TTBI), of post transfusie bacteriaemie/sepsis te kunnen stellen is geen literatuur onderzoek gedaan, maar een advies geformuleerd op basis van expert opinion en best practice.

35

Module 1 Preventieve maatregelen bij allergische transfusiereacties

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van preventieve medicatie voor het optreden van een allergische reactie bij een transfusie?

Inleiding

10 Allergische reacties tijdens en na toediening van bloedproducten komen regelmatig voor, variërend van milde allergische (huid)reacties tot ernstige anafylactische reacties (Hirayama, 2013). Deze reacties worden vermoedelijk veroorzaakt door antistoffen in de patiënt en/of eiwitten of andere substanties in het donorbloed. Als een patiënt eenmaal een allergische reactie door een bepaald type bloedproduct heeft doorgemaakt, wordt in de praktijk bij de volgende transfusies soms preventieve medicatie gegeven, met name antihistaminica. Het is niet duidelijk of dit bijdraagt aan het voorkomen van een volgende allergische reactie. Er is behoefte aan *evidence-based* informatie over de zin van preventieve medicatie in deze setting.

Zoeken en selecteren

20 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van preventieve medicatie versus placebo bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan?

PICO

25 P: patiënt die een bloedtransfusie moet ondergaan ongeacht een eerdere transfusie (alle producten);
I: preventieve medicatie zoals antihistaminica (onder andere clemastine);
C: geen preventieve medicatie;
O: optreden van allergische reactie, bijwerkingen, kosten.

30

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het optreden van een allergische reactie een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en bijwerkingen en kosten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

35

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

40 In de databases Medline (via OVID) en Embase is op 21 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over preventieve maatregelen om allergische reacties te voorkomen bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 133 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie naar het optreden van een allergische reactie bij patiënten die een transfusie hebben ondergaan/moeten ondergaan en aan wie preventieve medicatie is gegeven in vergelijking met deze patiëntenpopulatie aan wie geen preventieve medicatie is gegeven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens acht studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder

50 het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Eén systematische review (met drie geïncludeerde primaire studies) is opgenomen in de literatuuranalyse. De zoekdatum van deze review liep tot 2008. Voor deze uitgangsvraag is met een nieuwe literatuursearch gecontroleerd of er na deze datum nieuwe RCT's zijn gepubliceerd, deze zijn niet gevonden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

- 10 In de Cochrane review van Martí-Carvajal (2010) is gekeken naar de klinische effecten en de veiligheid van farmacologische interventies, ter preventie van niet-hemolytische transfusiële reacties (NHTR) bij patiënten met en zonder een geschiedenis van transfusiële reacties. De search werd niet beperkt op taal, publicatiestatus of datum (er is gezocht tot november 2008). Artikelen werden geïncludeerd wanneer het een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) betrof die de effectiviteit van farmacologische interventies ter preventie van NHTR onderzocht. Gedetailleerde inclusiecriteria zijn opgenomen in de evidence-tabel. Drie studies (Wang, 1992; Wang, 2002; Kennedy, 2008) werden geïncludeerd. Wang (1992) vergeleek hydrocortison met het antihistaminicum difenhydramine en er werden febriële transfusiële reacties onderzocht; deze studie vergeleek dus geen preventie medicatie met een placebo en onderzocht niet de gewenste uitkomstmaat, daarmee voldoet deze studie niet aan de I en de O uit de geformuleerde PICO voor deze uitgangsvraag. De resultaten van deze studie worden dan ook niet nader beschreven in deze samenvatting.
- 15
- 20
- 25 Kennedy (2008) en Wang (2002) includeerden alleen patiënten met kanker of hematologische maligniteiten. De studies includeerden respectievelijk 334 en 55 patiënten. Beide studies vergeleken paracetamol (500 of 650 mg per os) en difenhydramine (25 mg IV) met een controlegroep. De controlegroep in de studie van Wang (2002) ontving Dextrose (650 mg) en een normale zoutoplossing (100ml IV). Kennedy (2008) rapporteerde niet welk placebo de controlegroep ontving. Kennedy (2008) excludeerde patiënten die al eerder een allergische reactie hadden gehad terwijl Wang (2002) zowel patiënten met als zonder een geschiedenis van een allergische reactie includeerde. Beide RCT's maakten gebruik van leukogedepleteerde bloedproducten. Het type bloedproduct verschilde echter. In de ene studie betrof het zowel rode bloedcellen als trombocyten (Kennedy, 2008), terwijl de andere studie alleen trombocyten als bloedproduct gaf (Wang, 2002). Voor meer details over het bloedproduct kan de evidence tabel worden geraadpleegd. Er moet worden opgemerkt dat Kennedy (2008) een randomisatiemethode per patiënt hanteerde en Wang (2002) een randomisatiemethode per transfusie (Martí-Carvajal, 2010).
- 30
- 35

40 Resultaten

Allergische reactie (urticaria)

- Twee van de geïncludeerde studies (Kennedy, 2008; Wang, 2002) uit de review van Martí-Carvajal (2010) rapporteerden het optreden van allergische reacties.
- 45 In de studie van Kennedy (2008) kregen 21 van de 164 patiënten (12,8%) van de interventiegroep een allergische reactie na een bloedtransfusie, terwijl in de placebogroep 15 van de 170 patiënten (8,8%) een allergische reactie kregen (RR 1,45, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,78 tot 2,72).
- In de studie van Wang (2002) kregen 0 van de 52 patiënten (0%) van de interventiegroep een allergische reactie na een bloedtransfusie, terwijl in de placebogroep 3 van de 46 patiënten (6,5%) een allergische reactie kregen (RR 0,13, 95% BI: 0,01 tot 2,39).
- 50

Er is geen meta-analyse uitgevoerd gezien de tegenstrijdige resultaten.

Bijwerkingen

- 5 Martí-Carvajal rapporteerde geen bijwerkingen van preventieve medicatie bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan.

Kosten

- 10 Martí-Carvajal rapporteerde geen kosten van preventieve medicatie bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan.

Bewijskracht van de literatuur

Allergische reactie (urticaria)

- 15 De bewijskracht voor de uitkomstmaat optreden van allergische reacties kan niet met GRADE beoordeeld worden gezien tegenstrijdige resultaten.

Conclusies

- GRADE	Vanwege tegenstrijdige resultaten is het niet mogelijk om een uitspraak te kunnen doen of preventieve maatregelen het optreden van allergische reacties na een bloedtransfusie verminderen. <i>Bronnen: (Martí-Carvajal, 2010)</i>
--------------------	---

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de bijwerkingen van preventieve medicatie onderzochten bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan.
--------------------	---

20

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de kosten van preventieve medicatie onderzochten bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan.
--------------------	---

Overwegingen

- 25 Bij TRIP werden van 2012 tot en met 2017, 1279 allergische transfusiereacties gemeld, waarvan 351 anafylactische reacties. Dit betreft 9,4% van alle gemelde transfusiereacties (TRIP rapport Hemovigilantie, 2017) en betroffen allergische transfusiereacties voor alle soorten bloedproducten. In 2017, vergelijkbaar met voorgaande jaren, heeft slechts de helft van de ziekenhuizen meldingen in deze categorieën ingestuurd (categorie anafylactische reactie, andere allergische reactie). Daarom is het vermoeden dat het aantal allergische transfusiereacties, met name de milde reacties, in werkelijkheid hoger ligt.

- 30 TRIP definieert een anafylactische transfusiereactie als een snel verlopende allergische reactie optredend binnen enkele seconden na het starten van de transfusie, tot kort na afloop van transfusie, met verschijnselen zoals in- en expiratoire stridor, bloeddrukdaling ≥ 20 mm Hg systolisch en/of diastolisch, misselijkheid/braken, diarree, rugpijn en huiduitslag. De werkgroep volgt deze definitie. Gemeld moet worden dat deze definitie kan afwijken van
- 35 de gangbare klinische interpretatie van een anafylactische reactie. Een anafylactische reactie kan ernstig verlopen. Een graad 2 reactie houdt in dat er sprake is van matig ernstig tot ernstige morbiditeit en/of dat deze reactie leidt tot ziekenhuisopname, verlenging van ziekte duur en/of van ziekenhuisopname, of chronische invaliditeit en/of
- 40 arbeidsongeschiktheid. Een graad 3 reactie is direct levensbedreigend, bijvoorbeeld leidend tot een reanimatiesituatie of noodzaak tot beademing. In de periode 2012 en 2017 namen ernstige allergische reacties 19,6% van de aan TRIP gemelde ernstige reacties voor hun

rekening; ze zijn hiermee op één na (na volume overbelasting) de meest gemelde soort ernstige transfusiële reactie.

5 De aanbevelingen van de werkgroep zijn door het gebrek aan grote studies gebaseerd op expert opinion. De uitkomstmaten bijwerkingen en kosten zijn niet geanalyseerd in verband met ontbreken van deze gegevens. Er is geen reden om antihistaminica te geven als preventie van allergische transfusiële reacties bij een eerste transfusie of bij één allergische transfusiële reactie in de voorgeschiedenis. Omdat een allergische reactie doorgaans vermoedelijk op een eiwit uit donorplasma ontstaat, is de kans klein dat dit bij een andere
10 donor opnieuw gebeurt. De werkgroep adviseert bij herhaaldelijke (≥ 2) milde allergische transfusiële reacties om premedicatie door middel van antihistaminica te overwegen. Kennelijk is er dan sprake van een verhoogde gevoeligheid bij de ontvanger. De kosten van clemastine (0,74 Euro per ampul) zijn hierbij verwaarloosbaar. De eventuele bijwerkingen die kunnen optreden (net name slaperigheid) dienen te worden afgewogen door de voorschrijver. Bij
15 ernstige anafylactische transfusiële reacties (vanaf graad 2) kan premedicatie met steroïden en antihistaminica overwogen worden (Gilstad, 2003). Gewassen erythrocyten en/of trombocytenproducten kunnen worden gegeven bij herhaaldelijke anafylactische reacties ondanks eerder genomen maatregelen met preventieve medicatie. Plasma van IgA-deficiënte donoren is bij een bewezen anafylaxie ten gevolge van anti-IgA antistoffen bij IgA-deficiëntie geïndiceerd.
20

Aanbeveling

Geef niet preventief antihistaminica bij patiënten zonder allergische transfusiële reactie of met één milde allergische transfusiële reactie in de voorgeschiedenis.

Overweeg om bij twee of meer milde allergische transfusiële reacties preventief antihistaminica te geven (bijvoorbeeld clemastine i.v. 2 mg bij volwassenen).

Overweeg om bij ernstige allergische transfusiële reacties (vanaf graad 2) als preventief antihistaminica en/of steroïden te geven. Overweeg gewassen bloedproducten indien opnieuw een ernstige reactie optreedt, ondanks preventieve maatregelen.
25

Geef patiënten met anti-IgA antistoffen bij IgA deficiëntie na een ernstige anafylactische transfusiële reactie gewassen bloedproducten of plasma bevattende producten van IgA-deficiënte donoren.

Literatuur

- Bennardello F, Fidone C, Spadola V, et al. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus.* 2013;11(3):377-84. PubMed PMID: 23736930.
30
- Duran J, Siddique S, Cleary M. Effects of Leukoreduction and Premedication With Acetaminophen and Diphenhydramine in Minimizing Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions and Allergic Transfusion Reactions During and After Blood Product Administration: A Literature Review With Recommendations for Practice. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2014;31(4):223-229. PubMed PMID: 24794886.
35
- Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):419-23. Review. PubMed PMID: 14564171.
- Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol.* 2013;160(4):434-44. PubMed PMID: 23215650.
40

- Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, et al. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 16;(6):CD007539. Review. PMID:20556779.
- 5 Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion* 2008;48:2285–91.
- 10 Wang JS, Sackett DJ, Yuan YM. Randomized clinical controlled cross-over trial (RCT) in the prevention of blood transfusion febrile reactions with small dose hydrocortisone. versus anti-histamines. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Chinese Journal of Internal Medicine]* 1992;31:536–6.
- 15 Wang SE, Lara PN, Lee-Ow A, et al. Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Hematology* 2002;70:191–4.
- TRIP Rapport Hemovigilantie 2017 [Internet]. Available from: https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/11/Trip.HEMO_uitgebreid_def-2017-met-links.pdf.

Bijlagen bij module 1

Kennislacunes

- Wat is het effect van preventieve medicatie versus placebo bij patiënten die een bloedtransfusie ondergaan?

PICO

P: patiënt die transfusie heeft ondergaan/moet ondergaan (alle producten);

I: preventieve medicatie zoals antihistaminica (onder andere clemastine);

10 C: geen preventie medicatie;

O: optreden van allergische reactie, bijwerkingen, kosten.

Onderzoeksvragen met betrekking tot profylaxe door antihistaminica bij optreden van milde allergische reacties:

- 15 • In hoeverre kan een allergische reactie worden voorkomen door antihistaminica (onder andere clemastine) voor de bloedtransfusie te geven?
 - Zijn er verschillen tussen patiënten met en zonder een eerdere transfusiële reactie?
- Studieopzet: alle patiënten die een plasmabevattend bloedproduct krijgen (trombocyten, omniplasma) randomiseren in antihistaminica (clemastine) of placebo als premedicatie
- 20 ongeacht eerdere transfusie(reactie). Uitkomst: aantal transfusiële reacties, tevens bijwerkingen premedicatie.

Onderzoeksvragen met betrekking tot ernstige allergische reacties:

- 25 • Wat is de prevalentie van ernstige allergische transfusiële reacties (graad 2 en hoger)?
 - Hoeveel procent van de ernstige allergische transfusiële reacties is veroorzaakt door IgA antistoffen?
 - Hoe vaak zijn speciale bloedproducten nodig?
- Studieopzet: prospectieve dataverzameling Nederlandse ziekenhuizen naar ernstige allergische transfusiële reacties met betrekking tot kliniek, behandeling, preventieve maatregelen, diagnostiek naar IgA deficiëntie een aantal gebruikte gewassen
- 30 bloedproducten en plasma van IgA deficiënte donoren.

- Wat is de oorzaak van recidiverende ernstige allergische transfusiële reacties?

35

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question: **Wat is de waarde van preventieve medicatie voor het optreden van een allergische reactie bij een transfusie?**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Martí-Carvajal, 2010 [individual study characteristics deduced from [1st author, year of publication]] PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs Literature search up to [November/2008] A: Wang, 1992 B: Wang, 2002 C: Kennedy, 2008 Study design: RCT parallel B, C RCT cross-over A Setting and Country: Hospital, single centre: A, B, C USA: B, C China: A Source of funding: Internal sources • CIBER de Epidemiología y	Inclusion criteria SR: Types of studies Both published and unpublished RCTs were included. Types of participants Any patient requiring a blood transfusion. Participants could be of any age or sex, could be treated in any setting and could have cancer, haematologic malignancies, non-haematologic malignancies and require a chronic transfusion regimen. Types of interventions Only pharmacological interventions were considered. Trials	Describe intervention: A: Low dose of hydrocortisone (50 mg) disposed in saline solution infusion (100 ml) B: Acetaminophen (650 mg) unlabeled capsule and diphenhydramine (25 mg) IV C: Oral administration of acetaminophen (500 mg) and diphenhydramine (25 mg) 30 min before the first blood or platelet transfusion	Describe control: A: Diphenhydramine (50 mg) disposed in saline solution infusion (100 ml) Infusion started 30 minutes prior to the blood transfusion. Both drug ampoules were colourless B: Dextrose (650 mg) unlabeled capsule and 100 ml of normal saline IV Information on the timing of the intervention was not reported C: Oral administration of a placebo thirty minutes prior the first transfusion Characteristics of placebo not described.	End-point of follow-up: A: not reported B: Assumed to be 3.5 years based on study report C: 3.5 years. For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) A: No missing outcome data B: 1. 19.3% of transfusions were not assessed. 2. There is inconsistency between 'patients characteristics' and 'transfusion reaction' tables 3. Author noted "There were not significant differences between each group of patients	Outcome measure-1 A: Febrile transfusion reaction B: Non-haemolytic transfusion reactions. (hives) C: Transfusion reactions: • Febrile reaction • Urticarial reactions (hives with or without itching) • Other reactions (shortness of breath with or without congestion or wheezing) Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: B: The risk ratio for allergic reactions was statistically non-significant when comparing acetaminophen plus diphenhydramine with placebo (RR 0.13, 95% CI 0.01 to 2.39 - see Analysis 2.2).	Facultative: Only Wang, 2002 en Kennedy 2008 reported the intervention and outcome of interest. Blood product Two RCTs transfused leukodepleted or leukoreduced blood products (Kennedy 2008; Wang 2002). Wang 1992 did not describe blood product characteristics. Wang 2002 used irradiated and pre-storage leukocyte reduced single-donor apheresis units platelet transfusions. Kennedy 2008 administered red blood cell and platelet transfusions. Patients undergoing bone marrow transplantation received irradiated products. Single-donor apheresis units platelet transfusions were used.

	<p>Salud Pública (CIBERESP), Spain.</p> <p>External sources</p> <ul style="list-style-type: none"> Iberoamerican Cochrane Center, Spain. Agencia de Calidad y Consumo del SNS, Ministry of Health, Spain for Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministry of Health, Spain. 	<p>could compare different pre-transfusion approaches or different doses and routes of administration for the same pre-transfusion.</p> <p>Transfusions with whole blood or blood components were considered.</p> <p>Types of outcome measures</p> <p>Primary outcomes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Febrile reactions (fever with or without chills, chills with or without rigors). 2. Allergic reactions (urticaria with or without pruritus). 3. Anaphylactic reactions (dyspnoea, wheezing, hypotension, tachycardia, loss of consciousness, shock). 4. Death related to transfusion reactions. 			<p>(Table I)" (Page 192). The randomisation unit was the platelet transfusion. Therefore, the table number 1 should show transfusion characteristics from the 122 transfusions</p> <p>4. Reason for missing outcome data likely to be related to imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups</p> <p>5. Authors did not report reason by intervention groups.</p> <p>C: Not reported</p>	<p>C: The risk ratio for allergic reactions was statistically non-significant when comparing acetaminophen plus diphenhydramine with placebo (RR 1.45, 95% CI 0.78 to 2.72 - see Analysis 1.2</p> <p>Despite this Cochrane review containing three randomised controlled trials (Kennedy 2008; Wang 1992; Wang 2002), data was not pooled due to heterogeneity of pharmacotherapy and methodology.</p> <p>Outcome measure-2</p> <p>Outcome measure-3</p>	<p>Brief description of author's conclusion</p> <p>None of the three studies found that medication prior to transfusion reduces NHTR. This applied regardless of the patient's history of NHTR and the use of leukodepleted blood products in the transfusion.</p>
--	---	--	--	--	---	--	--

		<p>5. Other adverse events.</p> <p>Exclusion criteria SR: Not reported</p> <p>3 studies included</p> <p>Important patient characteristics at baseline: N, age (years): (Median Interquartile Range - IR): A: N: 73, Age: not reported B: N: 55, Age not reported C: N: 334 patients; intervention group: 164, control group: 170, Age: Intervention group: 46 (19-64), Control group: 46 (18-65)</p> <p>Sex (women): A: not reported B: not reported C: intervention group: 93 (60%) Control group: 92 (57%)</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline?					
--	--	--------------------------------	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher,2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Martí-Carvajal, 2010	Yes	Yes	Yes	yes	Not applicable	Yes	No, no pooled data because of heterogeneity	Not applicable, fewer than 10 included studies	Yes

- 5
1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
 3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
 4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
 5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
 - 10 6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
 8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
 - 15 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Duran, 2014	Wegens overeenkomst met Cochrane review; Cochrane review is van betere methodologische kwaliteit.
Bennardello, 2013	Geen vergelijkende studie.
Fry, 2010	Bevat niet de gewenste uitkomstmaten.
Vamvakas, 2009	Narratieve review en geen allergische reactie.
Tobian, 2008	Narratieve review
Kennedy, 2008	Zit in review van Marti-Carvajal (2010)
Wong-Sefdan, 2014	Richtlijn die geen additionele studies ten opzichte van onze eigen search en de Cochrane review includeert.
Delaney, 2016	Richtlijn die geen additionele studies ten opzichte van onze eigen search en de Cochrane review includeert.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2008 – maart 2018	1 exp *Erythrocyte Transfusion/ or (transfus* or multitransfus*).ti. (38200) 2 exp Transfusion Reaction/ or reaction*.ti,ab. (1071762) 3 exp Anaphylaxis/ or exp Histamine Antagonists/ or exp steroids/ or exp acetaminophen/ or exp diphenhydramine/ or exp Clemastine/ or exp Exanthema/ or exp urticaria/ or (allerg* or rash* or exanthem* or urticaria* or anaphyla* or clemastine or tavegil or tavegil or antihistamin* or steroid* or diphenhydramine* or premedication* or acetaminophen*).ti,ab. (1218802) 4 1 and 2 and 3 (655) 5 exp premedication/ or (prevent* or minimi* or premedicat* or decreas*).ti,ab. (3361742) 6 4 and 5 (198) 7 limit 6 to (english language and yr="2008 -Current") (79) = 79	133
Embase (Elsevier)	(('erythrocyte transfusion'/exp/mj OR transfus*:ti OR multitransfus*:ti) AND ('blood transfusion reaction'/exp OR reaction*:ti,ab) AND ('anaphylaxis'/exp OR 'antihistaminic agent'/exp OR 'steroid'/exp OR 'diphenhydramine'/exp OR 'clemastine'/exp OR 'rash'/exp OR 'urticaria'/exp OR allerg*:ti,ab OR rash*:ti,ab OR exanthem*:ti,ab OR urticaria*:ti,ab OR anaphyla*:ti,ab OR clemastine:ti,ab OR tavegil:ti,ab OR tavegil:ti,ab OR antihistamin*:ti,ab OR steroid*:ti,ab OR diphenhydramine*:ti,ab OR premedication*:ti,ab OR acetaminophen*:ti,ab) AND ('premedication'/exp OR prevent*:ti,ab OR minimi*:ti,ab OR premedicat*:ti,ab OR decreas*:ti,ab) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it AND [2008-2018]/py = 121	

5

Module 2 Differentiatie TACO en TRALI

Uitgangsvraag

Welke parameters kunnen gebruikt worden om TACO van TRALI te differentiëren?

5

Inleiding

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (Transfusion Related Acute Lung Injury; TRALI) en transfusie geassocieerde circulatoire overvulling (Transfusion Associated Circulatory Overload; TACO) zijn belangrijke, levensbedreigende complicaties van bloedtransfusie (Popovsky, 2006; Skeate, 2007). TRALI is klinisch niet te onderscheiden van acuut respiratoir distress syndroom (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS), maar heeft een gunstigere prognose. Bij zowel TRALI als TACO is er sprake van longoedeem wat leidt tot acute benauwdheid. Echter, de oorzaak en het mechanisme van het longoedeem is verschillend. TACO wordt gekenmerkt door een verhoogde linker ventrikel eind diastolische druk (LVEDD) die resulteert in hydrostatisch longoedeem terwijl TRALI veroorzaakt wordt door endotheelschade en lekkage en daarbij longoedeem. Ondanks de overeenkomstige klinische presentatie is de behandeling van deze transfusiële reacties totaal verschillend. Een juiste en vroegtijdige diagnosestelling is dus van belang.

20 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

25 Wat is de diagnostische accuratesse van NTproBNP, BNP en echocardiografie of andere imaging parameters om de diagnose TACO of TRALI te stellen bij patiënten met een vermoeden op TACO of TRALI?

PICO

P: patiënten met vermoeden op TACO of TRALI;

I: NTproBNP, BNP en echocardiografie of andere imaging parameters;

30 Referentietest: Klinische diagnose;

O: diagnostische accuratesse om de diagnose TACO of TRALI te kunnen stellen.

Relevante uitkomstmaten

35 De werkgroep achtte de diagnostische accuratesse van NTproBNP, BNP, echocardiografie en overige imaging parameters voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

40 Zoeken en selecteren (Methode)

De werkgroep was op de hoogte van een recente systematische review die onderzocht wat de diagnostische waarde van laboratoriumparameters is om TACO te diagnosticeren en hoe deze laboratoriumparameters gebruikt kunnen worden om TACO te differentiëren van vergelijkbare syndromen, zoals TRALI (Klanderman, 2018). Er is daarom gekozen om voor deze parameters geen nieuwe search uit te voeren, maar de resultaten van de systematische review mee te nemen. Omdat in dit review specifiek is gezocht naar laboratoriumparameters en de werkgroep ook geïnteresseerd is in imaging, is in aanvulling op deze systematische review ook gezocht naar imaging parameters. Daartoe is in de databases Medline (via OVID) en Embase op 25 april 2018 met relevante zoektermen gezocht welke imaging parameters (waaronder echocardiografie) kunnen differentiëren tussen TACO en TRALI. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad

50

Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 148 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies waarin de diagnostische accuratesse van imaging parameters werd onderzocht in patiënten met een vermoeden op TACO of TRALI. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies
5 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens acht studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studie definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

10 Beschrijving studies

In de systematische review van Klanderman (2018) is gezocht naar laboratoriumparameters om TACO te diagnosticeren. De search werd niet beperkt op datum. Er is gezocht tot juni 2018, waarbij 480 artikelen zijn beoordeeld. Conference abstracts werden geëxcludeerd, evenals niet-Engelstalige artikelen. Negentien van de 480 artikelen rapporteerden
15 diagnostische markers voor TACO en werden geïnccludeerd. Twee van de 19 geïnccludeerde artikelen (Li, 2009; Roubinian, 2017) bevatten informatie over de diagnostische accuratesse van BNP en/of NT-proBNP om TACO van TRALI te differentiëren en worden daarom nader beschreven (zie tabel 2.1).

20 Een prospectieve cohortstudie (Roubinian, 2017) onderzocht of de laboratoriumparameter BNP, TRALI van TACO en pTRALI (possible TRALI) kan onderscheiden. De patiëntenpopulatie bestond uit een gemengde groep patiënten met hypoxemie na een bloedtransfusie. Er werden 22 TACO-patiënten, 21 TRALI-patiënten, 26 pTRALI-patiënten en 24
25 controlepatiënten geïnccludeerd. Van alle patiënten met posttransfusie hypoxemie werden bloedmonsters afgenomen. Getrainde studiecoördinatoren controleerden de thoraxfoto's van alle patiënten met posttransfusie hypoxemie op bilaterale infiltraten, wat kan wijzen op een mogelijke transfusiële reactie. Vervolgens werden deze cases door twee klinici beoordeeld en werd de diagnose TACO, TRALI of pTRALI gesteld door een expertgroep. De controlegroep bestond uit patiënten die gelijktijdig met de overige patiënten een bloedtransfusie
30 ondergingen, maar bij wie geen bilaterale infiltraten op de thoraxfoto's te zien was.

De prospectieve cohortstudie van Li (2009) onderzocht de diagnostische waarde van BNP en NTpro-BNP om TACO van TRALI te differentiëren bij een specifieke groep patiënten met
35 longoedeem na een bloedtransfusie, afkomstig van de intensive care unit. Er werden 50 TACO-patiënten, 34 TRALI-patiënten en 31 pTRALI-patiënten geïnccludeerd. Er was geen controlegroep. Bloedmonsters werden zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen 48 uur afgenomen bij alle patiënten. Tevens werden bloedmonsters die binnen 48 uur voor de transfusie werden afgenomen verzameld. Getrainde studiecoördinatoren verzamelden de klinische karakteristieken van alle patiënten waarna twee experts, intensivisten, op basis van
40 klinische, radiologische en fysiologische karakteristieken de diagnose TRALI, TACO of pTRALI stelden.

Resultaten

Twee studies (Li, 2009; Roubinian, 2017) rapporteerden de diagnostische accuratesse van BNP en NTpro-BNP om TACO van TRALI te onderscheiden. Een overzicht van de resultaten is te vinden in tabel 2.1.

5

Tabel 2.1 Diagnostische accuratesse van BNP en NTpro-BNP om TACO van TRALI te onderscheiden

Laboratorium parameter	Studie	Afkapwaarde (pg/ml)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	LR+	LR-
BNP	Roubinian (2017)	>750	88	81	4,63	0,15
		>1000	88			
	Li (2009)	≥999	37	89	3,31	0,71
		≥587	45	64	1,24	0,86
NTpro-BNP	Li (2009)	≥176	84	28	1,17	0,57
		≥11.120	40	90	4,08	0,67
		≥2920	60	61	1,53	0,66
		≥283	100	12	1,13	0

LR+=Positieve Likelihood Ratio; LR-=Negatieve Likelihood Ratio (berekent op basis van de gegevens uit de originele studies)

10 Test: BNP & afkapwaarde: >750pg/ml versus <750pg/ml

Op basis van deze afkapwaarde had BNP een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 81%. De positieve likelihood ratio was 4,63. Met de aangenomen prevalentie van 5% (Popovsky, 2007; Audet, 1998; Gajic, 2006; Rana; 2006, Robillard, 2008; Li, 2009) neemt de waarschijnlijkheid op TACO toe naar 20%. Met andere woorden, de verkregen informatie van de laboratoriumparameter BNP draagt minimaal bij aan het vaststellen van de waarschijnlijkheid dat de patiënt TACO en geen TRALI heeft, bij een score hoger dan 750 pg/ml.

15

20 Een diagnostische test is informatiever naarmate de positieve likelihood ratio 10 of hoger is en de negatieve likelihood ratio 0,1 of lager is. Dit maakt dat de afkapwaarde van 750 pg/ml van de laboratoriumparameter BNP de beste optie is in vergelijking met alle overige afkapwaarden van BNP en NTpro-BNP. Deze worden daarom niet verder toegelicht.

20

25 Diagnostische accuratesse imaging parameters

Er werden geen studies gevonden die de diagnostische accuratesse van imaging parameters voor TACO of TRALI onderzochten.

25

Bewijskracht van de literatuur

Diagnostische accuratesse van BNP en NTpro-BNP

30 De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse van BNP en NTpro-BNP is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

30

Conclusie

Laag GRADE	De diagnostische accuratesse van BNP en NTpro-BNP is mogelijk voldoende in het stellen van de diagnose TACO of TRALI bij patiënten met een vermoeden op TACO of TRALI. <i>Bronnen: (Li, 2009; Roubinian, 2017)</i>
-------------------	---

35

Overwegingen

De laboratoriumparameters zijn in drie categorieën te onderscheiden:

- eiwitten in bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistof;

- ontstekingsbiomarkers;
- serum biomarkers voor volume-overbelasting.

Eiwitten in bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistof

5 Een onderzoek in TRALI patiënten liet een duidelijke verhoging van totaal eiwit in de BAL-vloeistof zien vergeleken met de getransfundeerde controlegroep (Vlaar, 2012). Echter, het verkrijgen van BAL-vloeistof middels bronchoscopie is een invasieve procedure en vereist voor de ernstig-zieke groep vaak een intubatie. Er is bovendien geen bewijs voor toegevoegde waarde BAL-vloeistof/ serum totaal eiwit ratio (Skeate, 2007).

10

Ontstekingsbiomarkers

In tegenstelling tot TACO heeft TRALI een immunologische basis. Onderzoek toont echter aan dat het cytokine-profiel niet bruikbaar is om onderscheid tussen beiden te maken (Roubinian, 2015). Transfusie-product gerelateerde biomarkers zijn tot op heden
15 onvoldoende onderzocht. Daarnaast is de beschikbaarheid van deze testen in de laboratoria zeer beperkt.

Serum-biomarkers voor volume-overbelasting

Natriuretische peptiden (NPs)

20 NPs reguleren receptor-geactiveerde arteriële- en veneuze vasodilatatie, verminderen reabsorptie van natrium door de nieren en verhogen de diurese (Fu, 2018). De twee belangrijkste typen zijn A-type natriuretisch peptide (ANP) en B-type natriuretisch peptide (BNP). Beiden komen vrij door uitzetting door verhoogde druk van respectievelijk atria en ventrikels (Iwanaga 2006). Verhoogde hydrostatische druk in het pulmonale vaatstelsel in
25 TACO is waarschijnlijk een backward failure probleem, ten gevolge van een verhoogde cardiale druk in zowel het linker atrium als ventrikel. Hierdoor is verhoging van NPs kenmerkend voor hydrostatisch longoedeem bij TACO, en is waardevol in het onderscheiden van oedeem door verhoogde vasculaire permeabiliteit. ANP wordt niet routinematig bepaald in de Nederlandse ziekenhuislaboratoria, en is hierdoor niet toepasbaar voor het beoogde
30 doel.

BNPs zijn uitvoerig onderzocht in de cardiologie bij patiënten met hartfalen. Routinematige bepalingen van BNP of het niet-biologisch actieve N-terminale prohormoon fragment, NT-proBNP, worden aanbevolen bij patiënten met onbegrepen dyspneu. Er is geen bewijs voor
35 een voorkeur van een van beiden testen. De BNP's worden geadviseerd als biomarkers voor TACO (cdc, 2018; isbt, 2011). Er zijn geen absolute grenswaarden voor de beide bepalingen beschreven, echter de ISBT definitie 2011 hanteert een post-transfusie/pre-transfusie ratio voor zowel NT-proBNP als BNP van > 1,5.

40 Er is onderscheid te maken tussen de algemene ziekenhuispopulatie en ernstig zieke patiënten op de intensive care met longoedeem. BNP's zijn van diagnostische waarde in de algemene ziekenhuispopulatie. Twee studies uit de review van Klanderman (2018) onderzochten transfusiereacties in een gemengde groep poliklinische, klinische en specifiek
45 intensive care patiënten (Tobian, 2008; Roubinian, 2017). Voor een sensitiviteit en specificiteit +/- 90% bij TACO is de cut-off voor BNP > 1000pg/mL en NT-proBNP > 1000 pg/mL (Dao, 2001; Maisel, 2002; Januzzi, 2005; Januzzi, 2006). Op basis van absolute BNP en NT-proBNP waarden bij TACO-patiënten wordt een lagere cut-off waarde voor het uitsluiten van TACO voorgesteld: BNP < 300 pg/mL of NT-proBNP < 2000 pg/mL. Deze cut-off is
50 gekozen op basis van de interkwartiel ranges zoals weergegeven in tabel 2.2 Onderzoeken van Zou (2005) en Roubinian (2017) tonen aan dat bij minder dan 25% van de TACO-patiënten een BNP wordt gemeten van < 300 ng/ml. Zelfs bij intensive care patiënten in de

studie van Li 2009 blijkt de BNP < 300 ng/ml. Voor specifiek de ernstig zieke patiënten is de voorspellende waarde van BNPs laag met een sensitiviteit en specificiteit minder dan 60% bij een cut-off drie keer zo hoog als bij hartfalen (tabel 2.2). De diagnostische waarde in intensive care patiënten lijkt dan ook beperkt.

5

Onderscheiden TACO en TRALI

BNPs kunnen worden gebruikt om TACO en TRALI bij patiënten te onderscheiden die niet ernstig ziek zijn en indien de ernst van de reactie mild tot matig is (Li, 2009). Immers, TRALI kan leiden tot ernstige ARDS, waarbij eerder is aangetoond dat BNP verhoogd is, waarschijnlijk door hypoxische vasoconstrictie resulterend in een verhoogde rechter-ventriculaire afterload (Karpaliotis, 2007).

10

Seriële bepalingen van BNPs

Diuretica worden gebruikt voor de behandeling van TACO. Bij hartfalen zijn seriële bepalingen van BNPs gebruikt om het effect van de behandeling te volgen gedurende de ziekenhuisopname, waarbij een positief effect op overleving werd gevonden (Yancy, 2017). Of dat ook voor TACO zal gelden is onduidelijk.

15

BNP-ratios

Het gebruik van een BNP-ratio is een voor de hand liggende marker. Voor zover bekend is het gebruik van een post- en pre-transfusieratio alleen onderzocht voor NT-proBNP. Andrzejewski (2012) stelt vast dat een NT-proBNP ratio groter dan 1,5 een goed onderscheid kan maken (p 0,008, OR: niet beschreven). Dit onderzoek is uitgevoerd in een algemene ziekenhuis-populatie met een beperkt aantal intensive care patiënten. In ernstig zieke patiënten was de ratio kleiner dan 1,5 voor TACO-patiënten, maar bleek echter sterker te stijgen bij TRALI-patiënten.

20

25

Beeldvorming en invasieve metingen

De wiggedruk gemeten middels een Swan Ganz catheter kan helpen met het differentiëren tussen TRALI en TACO. Echter, de Swan Ganz catheter wordt bijna niet meer toegepast in de kliniek in verband met de beperkte toegevoegde waarde voor de standaard patiëntenzorg. Een alternatief is het uitvoeren van een echocardiogram waarbij middels beeldvorming linkeratriumdruk wordt berekend. Vanwege het ontbreken van studies aangaande diagnostische accuratesse van echografie of andere imaging parameters voor TACO of TRALI kunnen hier geen aanbevelingen over worden gedaan.

30

35

Tabel 2.2 - Sensitivity and Specificity of natriuretic peptides: (overgenomen uit Klanderman, 2018)

BNP	Study	Type:	Population	Size:	Cut-off (pg/mL):	OR:	Sensitivity (%):	Specificity (%):	AUC (95% CI):
ref: < 150 pg/mL	Zhou, 2005 [14]	Case-control	Respiratory distress post-transfusion	- 21 TACO - 19 SPR/TNC	Ratio* > 1.5	26	81%	89%	
	Roubinian, 2017 [13]	Prospective cohort	Hypoxemia mixed cohort	- 22 TACO - 47 TRALI	>1.000 > 750	40 -	86% 88%	> 81%** 81%	0.88
	Li, 2009 [19]	Prospective cohort	ICU patients	- 50 TACO - 65 TRALI	> 1.000 > 550		37% 45%	89% 64%	0.63 (0.51 – 0.74)
NT-proBNP ref: < 900 pg/mL	Tobian, 2008 [12]	Case-control	Transfusion reactions in mixed cohort	- 16 TACO ^[11] - 24 SPR/TNC	> 1.000	59	94%	83%	
	Li, 2009 [19]	Prospective cohort	ICU patients	- 50 TACO - 65 TRALI	> 10.000 > 3.000		40% 60%	90% 60%	0.70 (0.59 – 0.80)

* *Ratio*: calculated as post-transfusion BNP/baseline BNP; ***Specificity >81*, not specified; *OR*: Odds-ratio; *Trx*: Transfusion; *SPR*: Suspected transfusion reaction (not otherwise specified); *TNC*: Transfused negative control.

Aanbevelingen

Onderstaande aanbevelingen gelden voor de algemene ziekenhuispopulatie. Bij ernstig zieke patiënten op de intensive care kan (NT-pro)BNP niet gebruikt worden om de diagnose TACO te stellen of TACO te onderscheiden van TRALI.

Gebruik bij de diagnosestelling bij voorkeur bloedmonsters die vlak voor de transfusie en bij het optreden van symptomen zijn afgenomen.

- Indien betreffende bloedmonsters niet beschikbaar zijn, kunnen eerdere afgenomen pretransfusie biomarkers of later afgenomen posttransfusie biomarkers relevant zijn voor de beoordeling, mits de patiënt op moment van afname stabiel was respectievelijk nog symptomen had.

Overweeg om, bij een klinische verdenking op TACO, de diagnose te onderbouwen door het bepalen van (NT-pro)BNP.

- De diagnose TACO is onwaarschijnlijk bij een posttransfusie BNP < 600 pg/mL of NT-proBNP < 2000 pg/mL. Echter, (NT-pro)BNP is niet geschikt om de diagnose TACO te bevestigen, omdat hiervoor de cut-off waarden niet zijn vastgesteld.

5

Bepaal bij voorkeur NT-proBNP in plaats van BNP gezien de hogere pre-analytische monsterstabiliteit.

Overweeg de diagnose TACO bij een NT-proBNP post/pre-transfusie ratio >1,5.

Literatuur

- 10 Andrzejewski C Jr, Popovsky MA, Stec TC, et al. Hemotherapy bedside biovigilance involving vital sign values and characteristics of patients with suspected transfusion reactions associated with fluid challenges: can some cases of transfusion-associated circulatory overload have proinflammatory aspects? *Transfusion*. 2012;52(11):2310-20. PubMed PMID: 23216230.
- 15 Audet AM, Andrzejewski C, Popovsky MA. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopaedic surgery: a multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998;21:851-8. PubMed PMID: 9731667.
- Center for Disease Control - Division of Healthcare Quality Promotion (2018) National Healthcare Safety Network Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol. 1–30
- 20 Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):379-85. PubMed PMID: 11216950.
- Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2. PubMed PMID: 29344085.
- 25 Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(5Suppl):S109-13. Review. PubMed PMID: 16617253.
- ISBT (2011) Proposed standard definitions for surveillance of non-infectious adverse transfusion reactions. 12
- 30 Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-8. PubMed PMID: 16487838.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and

- short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7. PubMed PMID: 16293638.
- 5 Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;15;95(8):948-54. PubMed PMID: 15820160.
- Klandermaan RB, Bosboom JJ, Migdady Y, et al. Transfusion-associated circulatory overload-a systematic review of diagnostic biomarkers. *Transfusion.* 2018. PubMed PMID: 30488959.
- 10 Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest.* 2007;131(4):964-71. PubMed PMID: 17426196; PubMed.
- 15 Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion.* 2009;49(1):13-20. PubMed PMID: 18954397.
- 20 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;18;347(3):161-7. PubMed PMID: 12124404.
- Popovsky MA. Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO. *Transfus Apher Sci.* 2006;34(3):243-4. PubMed PMID: 16872902.
- 25 Popovsky MA. Circulatory overload. In: Popovsky MA, editor. *Transfusion reactions.* 3rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2007. p. 331-40.
- Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion.* 2006;46(9):1478-83. PubMed PMID: 16965572.
- 30 Robillard B, Itaj NK, Chapdelaine A. Increasing incidence of transfusion-associated circulatory overload reported to the Quebec Hemovigilance System, 2000-2006. *Transfusion* 2008; 48 Suppl:204A.
- Roubinian NH, Looney MR, Kor DJ, et al; TRALI Study Group. Cytokines and clinical predictors in distinguishing pulmonary transfusion reactions. *Transfusion.* 2015;55(8):1838-46. PubMed PMID: 25702590.
- 35 Roubinian NH, Looney MR, Keating S, et al. Differentiating pulmonary transfusion reactions using recipient and transfusion factors. *Transfusion.* 2017;57(7):1684-1690. PubMed PMID: 28470756.
- Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(6):682-7. PubMed PMID: 17898575.
- 40 Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion.* 2008;48(6):1143-50. PubMed PMID: 18298592.
- 45 Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al. Transfusion-related acute lung injury in cardiac surgery patients is characterized by pulmonary inflammation and coagulopathy: a prospective nested case-control study. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2813-20. PubMed PMID: 22824931.
- 50 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.

PubMed PMID: 28455343.

- 5 Zhou L, Giacherio D, Cooling L, et al. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005;45(7):1056-63. PubMed PMID: 15987348.

Bijlagen bij module 2

Kennislacunes

5 De kennis omtrent toepasbaarheid van biomarkers, imaging methode en invasieve metingen om TACO van TRALI te differentiëren, waarbij positieve (ARDS en overvulling zonder transfusie) en negatieve controles (transfusie zonder optreden van pulmonale complicaties) worden meegenomen, is beperkt en dient nader te worden onderzocht.

10 BAL-vloeistof/serum eiwit ratio behoeft validatie voor klinisch gebruik in het diagnosticeren van TRALI en het onderscheiden van TACO.

De diagnostische accuratesse van echografie of andere imaging parameters voor TACO of TRALI zijn onvoldoende onderzocht.

15 Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Higgins, 2007	Betreft geen differentiatie tussen TACO en TRALI. Beantwoord niet de uitgangsvraag.
Kenz, 2014	Narrative review
Andrzejewski, 2013	Narrative review
Sayah, 2012	Narrative review
Wallace, 2010	Letter to the editor
Clark, 2009	Narrative review
Carcano, 2013	Narrative review
Gajic, 2006	Geen systematische review, informatie over studietype en exclusiecriteria mist, wellicht relevant voor overwegingen

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – april 2018	1 exp Erythrocyte Transfusion/ or (transfus* or multitransfus*).ti,ab. (105177) 2 exp Transfusion Reaction/ or reaction*.ti,ab. (1077988) 3 exp Ventricular Dysfunction, Left/ or exp Transfusion-Related Acute Lung Injury/ or (TACO or circulatory overload or cardiac overload or volume overload or left ventricular or trali or transfusion related acute lung injury).ti,ab. (165560) 4 exp Diagnostic Imaging/ or exp Ultrasonography/ or exp Natriuretic Peptide, Brain/ or (imaging or echo* or scanning or ultraso* or sonogr* or brain natriuretic peptide or BNP or b-natriuretic peptide or b-type natriuretic peptide).ti,ab. (2964734) 5 1 and 2 and 3 and 4 (85) 6 limit 5 to english language (78) = 78	148
Embase (Elsevier)	('erythrocyte transfusion'/exp OR transfus*.ti,ab OR multitransfus*.ti,ab) AND ('blood transfusion reaction'/exp OR reaction*.ti,ab) AND ('heart left ventricle failure'/exp OR 'transfusion related acute lung injury'/exp OR taco:ti,ab OR 'circulatory overload':ti,ab OR 'cardiac overload':ti,ab OR 'volume overload':ti,ab OR 'left ventricular':ti,ab OR trali:ti,ab OR 'transfusion related acute lung injury':ti,ab) AND ('imaging and display'/exp OR 'echography'/exp OR 'brain natriuretic peptide'/exp OR imaging:ti,ab OR echo*ti,ab OR scanning:ti,ab OR ultraso*:ti,ab OR sonogr*:ti,ab OR 'brain natriuretic peptide':ti,ab OR bnp:ti,ab OR 'b-natriuretic peptide':ti,ab OR 'b-type natriuretic peptide':ti,ab) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it = 88	

20

Module 3 IJzerstapeling bij hemato-oncologische patiënten

Uitgangsvraag

5 Wat is de toegevoegde waarde van ontijzing bij hemato-oncologische patiënten met secundaire ijzerstapeling?

De volgende deelvragen zijn geformuleerd over het onderwerp ijzerstapeling bij hemato-oncologische patiënten:

- 10 1. In welke mate beïnvloedt secundaire ijzerstapeling de prognose bij hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS patiënten, post stamceltransplantatie, myeloproliferatieve aandoeningen (MPD of MPN))?
2. In welke mate verbetert ontijzing de prognose bij hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS patiënten, post stamceltransplantatie, myeloproliferatieve aandoeningen (MPD of MPN)) met secundaire ijzerstapeling?

15 Inleiding

Secundaire ijzerstapeling bij hemato-oncologie patiënten wordt veroorzaakt door een toename van ijzeropname bij ineffectieve erythropoëse bij sommige vormen van het myelodysplastisch syndroom (MDS), maar met name ook aan de frequente erythrocyten-transfusies bij alle hematologische patiënten. De zo ontstane overmaat aan exogeen ijzer is bij andere aandoeningen, zoals bij sikkelcel- en thalassemiepatiënten, een bekende oorzaak van hart- en leverschade en schade aan endocriene organen met bijvoorbeeld diabetes mellitus als gevolg (Coates, 2017). Ook bij de hemato-oncologische patiënt wordt ijzerstapeling steeds vaker in verband gebracht met verhoogde sterfte. Ondanks dit alles is de aandacht bij hematologen voor diagnostiek en behandeling van secundaire ijzerstapeling niet optimaal en is onvoldoende duidelijk in welke mate ijzerstapeling bijdraagt aan de prognose bij hematologische patiënten. Daarom wordt in de eerste deelvraag in deze module onderzocht in welke mate ijzerstapeling gerelateerd is aan de prognose voor deze patiënten.

30 *Behandeling van ijzerstapeling*

Over het algemeen wordt aanbevolen om bij tekenen van ijzerstapeling (ferritine > 2000 µg/L) te starten met chelatietherapie, mits de levensverwachting > 3 jaar betreft. Naar de effecten van ijzerchelatie op de overlevingsduur bij laagrisico MDS-patiënten wordt momenteel veel onderzoek gedaan (Delforge, 2014; Leitch, 2017; Leitch, 2012; Leitch, 2008; Lyons, 2016; Neukirchen, 2012; Remacha, 2015). De meeste studies zijn echter klein en mogelijk is er sprake van selectie bias. Een nieuwe analyse waarbij de vraag onderzocht wordt of ontijzing de prognose van hemato-oncologische kan verbeteren is daarom nuttig voor de behandeling van deze patiëntengroep.

40 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1:

45 Wat is de invloed van een hoge mate van ijzerstapeling in vergelijking met een lage mate van ijzerstapeling op de prognose van hemato-oncologische patiënten?

P: hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, myeloproliferatieve aandoeningen (MPN) met secundaire ijzerstapeling;

50 I: hoge mate van ijzerstapeling (ferritine \geq 1000 µg/L);

C: lage mate van ijzerstapeling (ferritine < 1000 µg/L);

O: mortaliteit of morbiditeit (hartfalen, orgaanschade/uitval).

Deelvraag 2:

5 Wat is het effect van ontijzering versus afwachtend beleid bij hemato-oncologische patiënten met secundaire ijzerstapeling?

P: hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, Myeloproliferatieve aandoeningen (MPN);

I: ontijzering;

10 C: geen ontijzering, afwachtend beleid;

O: mortaliteit of morbiditeit (hartfalen, orgaanschade/uitval), transfusieafhankelijkheid.

Relevante uitkomstmaten

15 De werkgroep achtte mortaliteit of morbiditeit (hartfalen, orgaanschade/uitval) voor beide deelvragen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en transfusieafhankelijkheid voor deelvraag 2 een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

20

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 14 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de invloed van transfusie gerelateerde hemochromatose op mortaliteit en morbiditeit bij hemato-oncologische patiënten (deelvraag 1) en het effect van ijzerchelatietherapie op de mortaliteit, morbiditeit en transfusieafhankelijkheid bij hemato-oncologische patiënten (deelvraag 2). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 294 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, vergelijkend of observationeel onderzoek, minimaal 50 patiënten, een minimale follow-up duur van 3 jaar (deelvraag 1 en 2) en multivariate analyse (tenminste gecorrigeerd voor ziekte-ernst, ferritinegehalte en aantal ontvangen rode bloedtransfusies) (deelvraag 2). Artikelen werden geëxcludeerd indien enkel laboratoriumwaarden werden gerapporteerd als uitkomstmaat, in plaats van mortaliteit of morbiditeit in relatie met ijzerstapeling of ontijzering.

35

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

40

Eén systematische review werd definitief geselecteerd en staat kort beschreven onder de samenvatting van de literatuur (Meerpohl, 2014). Deze review vond echter geen studies die de onderzoeksvraag konden beantwoorden. Aangezien de zoekdatum van deze review 3 april 2014 was, is er gecontroleerd of na deze datum aanvullende RCT's of observationele studies zijn gepubliceerd die de uitgangsvraag konden beantwoorden. Er werden geen aanvullende studies gevonden.

45

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1

Er zijn geen studies gevonden die deze deelvraag konden beantwoorden.

50

Deelvraag 2

Beschrijving studies

In de Cochrane review van Meerpohl (2014) is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van de orale chelator deferasirox, als behandeloptie voor transfusieafhankelijke ijzerstapeling bij MDS patiënten. De search werd niet beperkt op taal en datum. Er is gezocht tot 3 april 2014.

- 5 Artikelen werden geïncludeerd wanneer het een RCT betrof. Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Conclusies

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de invloed van transfusie gerelateerde ijzerstapeling op mortaliteit en morbiditeit bij hemato-oncologische patiënten onderzochten.
-------------------	---

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die het effect van ijzerchelatietherapie op de mortaliteit, morbiditeit en transfusieafhankelijkheid onderzochten bij hemato-oncologische patiënten met secundaire ijzerstapeling.
-------------------	--

10

Overwegingen

- Het gebruik van ijzerchelatie therapie bij patiënten met transfusie gerelateerde hemochromatose, zoals bij MDS- of MPN-patiënten, is nog steeds controversieel. Er zijn echter voldoende preklinische data, die een positief effect van ijzerchelatie op de ijzer homeostase en hematopoïese aantonen (Chai, 2015; Taoka, 2012; Zhang, 2015). Een aantal observationele klinische studies tonen een positief effect van ijzer chelatie op het serum ferritine gehalte en andere tekenen van ijzer stapeling (zoals bijvoorbeeld vastgelegd met behulp van een MRI scan van de lever) (Gattermann, 2012; Jensen, 1996). De resultaten van sommige observationele studies suggereren zelfs een positief effect van ijzer chelatie op de overleving van MDS patiënten (Delforge, 2014; Leitch, 2017; Leitch, 2012; Leitch, 2008; Lyons, 2017; Lyons, 2014; Neukirchen, 2012; Raptis, 2010; Remacha, 2015; Rose, 2010). Op dit moment zijn er echter geen prospectieve, klinische studies beschikbaar, die een positief effect van ijzer chelatie op de overleving van MDS of MPN patiënten laten zien. In 2019 worden de resultaten van de TELESTO-studie, een prospectieve, gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie naar het effect van deferasirox op ijzer stapeling en overleving van MDS patiënten, verwacht. Tot de resultaten van deze studie bekend zijn, is de indicatie voor het starten van ijzerchelatie afhankelijk van de individuele situatie en wensen van de patiënt. Over het algemeen kan chelatie therapie worden overwogen bij patiënten, die meer dan 2 eenheden erythrocyten concentraat per maand nodig hebben gedurende meer dan één jaar en een serum ferritine gehalte hebben van > 1000 µg/l (Bennet, 2008).

30

Aanbeveling

Overweeg op individuele basis, afhankelijk van de klinische situatie en de wensen van de patiënt, ijzerchelatie bij hemato-oncologische patiënten die meer dan 2 eenheden erythrocytenconcentraat per maand gedurende meer dan één jaar nodig hebben (of hebben gehad) en tevens een serum ferritine gehalte van > 1000 µg/l hebben.

Literatuur

- 35 Bennett JM; MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2008;83(11):858-61. PubMed PMID: 18767130.
- Chai X, Li D, Cao X et al. ROS-mediated iron overload injures the hematopoiesis of bone marrow by damaging hematopoietic stem/progenitor cells in mice. Sci Rep. 2015
- 40 13;5:10181. Erratum in: Sci Rep. 2017 Feb 09;7:41900. PubMed PMID: 25970748.

- Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol.* 2017;177(5):703-716. PubMed PMID: 28295188.
- Delforge M, Selleslag D, Beguin Y, et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2014;38(5):557-63. PubMed PMID: 24661630.
- 5 Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2012;97(9):1364-71. PubMed PMID: 22419577.
- Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996;94(2):288-99. PubMed PMID: 8759889.
- 10 Leitch HA, Parmar A, Wells RA, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol.* 2017;179(1):83-97. PubMed PMID: 28677895.
- 15 Leitch HA, Chan C, Leger CS, et al. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis. *Leuk Res.* 2012;36(11):1380-6. PubMed PMID: 22921191.
- 20 Leitch HA, Leger CS, Goodman TA, et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clinical Leukemia.* 2008 2(3), 205-211.
- Lyons RM, Marek BJ, Paley C, et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res.* 2014;38(2):149-54. PMID: 24314590.
- 25 Lyons RM, Marek BJ, Paley C, et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res.* 2017;56:88-95. PubMed PMID: 28242540.
- Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD007461. PubMed PMID: 25348770.
- 30 Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012;36(8):1067-70. PubMed PMID: 22564985.
- Raptis A, Duh MS, Wang ST, et al. Treatment of transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndrome or severe anemia: data from multicentre clinical practices. *Transfusion.* 2010;50(1):190-9. PubMed PMID: 19719471.
- 35 Remacha ÁF, Arrizabalaga B, Villegas A, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol.* 2015;94(5):779-87. PubMed PMID: 25516455.
- 40 Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res.* 2010;34(7):864-70. PMID: 20129667.
- Taoka K, Kumano K, Nakamura F, et al. The effect of iron overload and chelation on erythroid differentiation. *Int J Hematol.* 2012;95(2):149-59. PubMed PMID: 22193844.
- 45 Zhang Y, Zhai W, Zhao M, et al. Effects of iron overload on the bone marrow microenvironment in mice. *PLoS One.* 2015 16;10(3):e0120219. PubMed PMID: 25774923.

Bijlagen bij module 3

Kennislacunes

Deelvraag 1

- 5 Wat is de invloed van een hoog hemochromatose niveau in vergelijking met een laag hemochromatose niveau op de prognose van hemato-oncologische patiënten?

P: hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, myeloproliferatieve aandoeningen (MPN) met secundaire ijzerstapeling;

10 I: hoge mate van ijzerstapeling (ferritine ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$);

C: lage mate van ijzerstapeling (ferritine < 1000 $\mu\text{g/L}$);

O: mortaliteit of morbiditeit (hartfalen, orgaanschade/uitval).

Deelvraag 2

- 15 Wat is het effect van ontijzering versus afwachtend beleid bij hemato-oncologische patiënten met secundaire ijzerstapeling?

P: hemato-oncologische patiënten (laagrisico MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, Myeloproliferatieve aandoeningen (MPN)

20 I: ontijzering

C: geen ontijzering, afwachtend beleid

O: mortaliteit of morbiditeit (hartfalen, orgaanschade/uitval), transfusieafhankelijkheid

Exclusietabel

- 25 Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Deelvraag 1	
Waszczuk-Gajda, 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria: minder dan 50 laagrisico MDS patiënten; Voldoet niet aan PICO: geen aparte analyse van de overleving van laagrisico MDS patiënten.
Sotirova, 2014	Voldoet niet aan PICO: patiënten zonder transfusieafhankelijke ijzerstapeling werden ook geïnccludeerd, daarnaast ontvingen geïnccludeerde patiënten ook ICT. Daarom is het verband tussen serum ferritine en survival die getoond wordt niet betrouwbaar
Li, 2013	Voldoet niet aan PICO: betreft geen transfusieafhankelijke ijzerstapeling
Alesaandrino, 2010	Voldoet niet aan PICO: betreft niet het verband tussen serum ferritine level en de gewenste uitkomstmaten, maar het effect van prognostische factoren op post-transplantatie outcome bij stamceltransplantatie
Delea, 2009	Voldoet niet aan PICO: betreft geen verband tussen ijzerstapeling en de gewenste uitkomsten, maar het effect van de hoeveelheid transplantaties op complicaties
Cermak, 2009	Voldoet niet aan PICO: geïnccludeerde patiënten ontvingen ook ijzerchelatietherapie.
Chee, 2008	Voldoet niet aan PICO: patiënten zonder transfusieafhankelijke ijzerstapeling werden ook geïnccludeerd daarnaast betrof het niet alleen laagrisico MDS patiënten.
Takatoku, 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen juiste statistische analyse, betreft geen multivariate analyse en niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders
Deelvraag 2	
Mainous, 2015	Review van onvoldoende methodologische kwaliteit. Geïnccludeerde primaire studies zijn wel meegenomen in de systematische literatuuranalyse voor deze uitgangsvraag
Malcovati, 2013	Geen origineel artikel
Germing, 2013	Geen origineel artikel: narratieve review
Siddique, 2012	Geen origineel artikel: beschrijvend artikel, geen vergelijkende studie
Breccia, 2015	Geen origineel artikel: narratieve review
Rose, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria follow-up duur van 3 jaar en niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders
Gatterman, 2010	Voldoet niet aan PICO: betreft een andere vraagstelling
Lindsey, 2007	Voldoet niet aan PICO: betreft een andere patiëntenpopulatie en gewenste uitkomstmaten worden niet gerapporteerd

Wong, 2018	Niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders
Lyons, 2017	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen juiste statistische analyse, betreft geen multivariate analyse en niet gecorrigeerd voor confounders
Leitch, 2017	Voldoet niet aan selectiecriteria follow-up duur van 3 jaar en niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders
Remacha, 2015	Niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders.
Delforge, 2014	Niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders
Neukirchen, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria, in de statistische analyse niet gematched op confounders en effectschatter ontbreekt
Leitch, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria, geen juiste statistische analyse, in multivariate analyse ontbreekt de effectschatter
Remacha, 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen juiste statistische analyse, geen multivariate analyse en niet gecorrigeerd voor confounders
Raptis, 2010	Niet gecorrigeerd voor gedefinieerde confounders

Database	Zoektermen Zoekverantwoording	Totaal
Medline (OVID) 2007 – maart 2018	<p>1 exp Myelodysplastic Syndromes/ or exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Myeloproliferative Disorders/ or (hemato-oncology or myelodysplastic syndrome* or MDS or acute myeloid leukemia or AML or myeloproliferative neoplasm* or MPN*).ti,ab. (127357)</p> <p>2 exp Erythrocyte Transfusion/ or (transfus* or multitransfus*).ti,ab. (104468)</p> <p>3 exp Chelation Therapy/ or exp Iron Overload/ or exp Iron Chelating Agents/ or (Chelation or iron* or ferritin*).ti,ab. (198995)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (485)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2007 -Current") (320)</p> <p>Met filter Systematic Reviews: (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) = 12</p> <p>Met filter Randomized Controlled Trials: (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) = 91</p> <p>Met filter Observationale Studies: Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ = 121</p> <p>= 172</p>	294
Embase (Elsevier)	<p>((('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'acute myeloid leukemia'/exp OR 'myeloproliferative disorder'/exp OR 'hemato-oncology':ti,ab OR 'myelodysplastic syndrome*':ti,ab OR mds:ti,ab OR 'acute myeloid leukemia':ti,ab OR aml:ti,ab OR 'myeloproliferative neoplasm*':ti,ab OR mpn*:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('erythrocyte transfusion'/exp OR transfus*:ti,ab OR multitransfus*:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('chelation therapy'/exp OR 'iron overload'/exp OR 'iron chelating agent'/exp OR chelation:ti,ab OR iron*:ti,ab OR ferritin*:ti,ab)</p>	

	<p>AND [english]/lim AND [2007-2018]/py NOT 'conference abstract':it)</p> <p>AND Filter Systematic Reviews: ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 23</p> <p>Filter Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 139</p> <p>Filter Observacionele Studies: (('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 96</p> <p>= 215</p>	
--	--	--

Module 4 Preventieve maatregelen TACO

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?

Inleiding

- 10 Transfusion associated circulatory overload (TACO) is op dit moment de belangrijkste oorzaak van transfusie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit in Europa (Bolton-Maggs, 2017; TRIP Rapport Hemovigilantie 2017). Om een betere afweging te kunnen maken om een patiënt een bloedtransfusie te geven, danwel voorzorgsmaatregelen te nemen rondom transfusie, is het belangrijk om te weten of een patiënt een risico heeft op TACO. Op basis van grote cohort studies (Bosboom, 2018; Clifford, 2017; Menis, 2014; Murphy, 2013; Rana, 2006; Refaai, 2015; Roubinian, 2017) is de afgelopen jaren inzicht gekomen welke patiënten een risico hebben op het ontwikkelen van TACO. De belangrijkste risico factoren voor het optreden van TACO zijn nierfalen (Bosboom, 2018), hartfalen (Bosboom, 2018) en een positieve vochtbalans (gewichtstoename) (Bosboom, 2018).

20 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

- Wat is het effect van preventief toedienen van diuretica (furosemide), in vergelijking met gebruikelijke zorg, op het optreden van TACO bij patiënten met een risicoprofiel?
 - 25 • Wat is het effect van snelheid van infusie, in vergelijking met gebruikelijke zorg, op het optreden van TACO bij patiënten met een risicoprofiel?
 - Wat is het effect van volume-gereduceerde producten, in vergelijking met gebruikelijke zorg, op het optreden van TACO bij patiënten met een risicoprofiel?
- 30 P: patiënten met een risicoprofiel voor het ontwikkelen van TACO (nierfalen, hartfalen en een positieve vochtbalans (gewichtstoename) voor de transfusie);
I: preventief toedienen van diuretica (furosemide), snelheid van infusie, volume-gereduceerde producten;
C: gebruikelijke zorg;
- 35 O: optreden van TACO, kosteneffectiviteit, patient reported outcome measures (PROMs)

Relevante uitkomstmaten

- 40 De werkgroep achtte het optreden van TACO een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep hanteerde in afwezigheid van TACO, verhoogde wiggedruk als uitkomstmaat voor overvulling.

Zoeken en selecteren

- 45 In de databases Medline (via OVID) en Embase (via embase.com) is op 16 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische literatuurstudies, gerandomiseerde studies en observationele studies die het effect van diuretica, snelheid van infusie en volume-gereduceerde producten op het optreden van TACO onderzochten. De zoekverantwoording staat beschreven onder het tabblad Verantwoording.

- 50 Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) patiënten die een bloedtransfusie ondergaan; 2) alle mogelijke interventies voor het voorkomen van TACO; 3) uitkomstmaat gepresenteerd voor TACO.

De literatuurzoekactie leverde 136 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies geselecteerd. Na lezen van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (Fry, 2010; Blumberg, 2010; Lieberman, 2013; Narick, 2012; Rana, 2006; Frazier, 2017; Andrzejewski, 2013; Alam, 2013; Mahasandana, 1979) (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Samenvatting literatuur

10 We hebben géén studies gevonden die het effect van preventief toedienen van diuretica, snelheid van infusie of volume-gereduceerde producten op het optreden van TACO onderzochten bij patiënten met een risicoprofiel. Voor de samenvatting van de literatuur hebben we daarom ook studies meegenomen die patiënten includeerden zonder risicoprofiel voor het optreden van TACO.

15 Vier onderzoeken (Sarai, 2015; Li, 2011; Tseng, 2016; Gupta, 1983) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen (zie bijlagen).

20 Beschrijving studies

We hebben één systematische review (Sarai, 2015) geïnccludeerd. Dit systematische review onderzocht het effect van preventief gebruik van diuretica op het optreden van TACO bij kinderen en volwassenen. Geen van de studies die in het systematische review worden samengevat presenteert uitkomsten voor TACO, wel onderzochten twee van deze studies (N = 40) (Nand, 1985; Nand, 1986) het effect van het preventief gebruik van furosemide bij vol-
25 bloedtransfusies op de wiggedruk (verhoging van de linkerventrikel eind diastolische druk gemeten via een arterie pulmonalis catheter, is de oorzaak van optreden van hydrostatisch longoedeem) bij volwassenen met ernstige bloedarmoede. We includeerden één gerandomiseerde studie (N = 20) (Gupta, 1983). Deze studie onderzocht het effect van het
30 toedienen van furosemide, kort voor transfusie van vol-bloedproducten, op de wiggedruk bij volwassenen met een ernstige bloedarmoede.

Eén cohortstudie (met een controlled before-after design, N=130) (Tseng, 2016) onderzocht het effect van de implementatie van een 'pre-transfusie checklist'. De checklist werd
35 geïntroduceerd op een afdeling voor interne geneeskunde en moest gebruikt worden bij het aanvragen van producten voor een erythrocytentransfusie. De checklist bevatte items over risicofactoren voor circulatoire overvulling (leeftijd \geq 70 jaar, nierfalen (creatine $>$ 100 mmol/L), linker ventrikel ejectie fractie (LVEF \leq 60%), en congestief hartfalen). Bij aanwezigheid van tenminste één van deze risicofactoren, werd het intraveneus toedienen van furosemide aanbevolen. In deze studie werd gekeken naar het optreden van TACO.
40

Eén nested case-control studie (Li, 2011) onderzocht de associatie tussen infusiesnelheid (mL/u) en het optreden van TACO bij ernstig zieke patiënten opgenomen op een intensive care unit. In de studie werden erythrocyten en vers-bevroren plasma producten
45 getransfundeerd. De associatie werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en diagnose bij opname op de intensive care unit.

Resultaten

50 Er zijn géén studies gevonden die het effect van preventief toedienen van diuretica, snelheid van infusie of volume-gereduceerde producten op het optreden van TACO onderzochten bij

patiënten met een risicoprofiel. Onderstaande resultaten betreffen uitkomstmaten over patiënten zonder risicoprofiel voor het optreden van TACO.

TACO

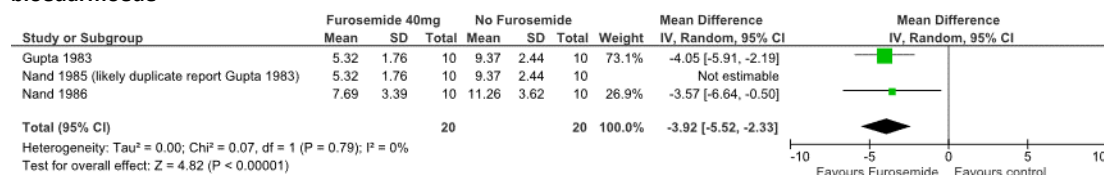
5 Eén studie (Li, 2011) onderzocht de associatie tussen infusiesnelheid en het optreden van TACO binnen 24 uur na de transfusie bij ernstig zieke patiënten, opgenomen op een intensive care unit. Een hogere infusiesnelheid (mediane snelheid 225 ml/u) vergeleken met een mediane infusiesnelheid van 168 ml/u vergrootte de kans op het optreden van TACO (odds-ratio (OR) = 1,88; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) (1,06 tot 3,33).

10 Eén studie (Tseng, 2016) vond geen verschil in het optreden van TACO vóór (0 events in 68 patiënten) en ná de implementatie van een pre-transfusie checklist (0 events in 62 patiënten).

15 Wiggedruk

Drie studies (Gupta, 1983; Nand, 1985; Nand, 1986) onderzochten het effect van preventief gebruik van furosemide op de wiggedruk bij patiënten met ernstige anemie. De resultaten van deze studies konden worden samengevat in een meta-analyse (Figuur 4.1). De resultaten uit de studie van Nand (1985) zijn niet meegenomen in het gewogen gemiddelde, omdat dit hoogstwaarschijnlijk dezelfde data betreft als de data gepresenteerd in de studie van Gupta (1983). Het preventief gebruik van furosemide verlaagt de wiggedruk (gewogen gemiddelde = -3,92; 95% BI (-5,52 tot -2,33).

25 **Figuur 4.1 Forest plot, effect van preventief furosemide bij volbloed transfusie, op wiggedruk bij patiënten met bloedarmoede**



30 Bewijskracht van de literatuur

Het gebruik van een 'checklist met risicofactoren' op TACO

35 De bewijskracht voor de effectiviteit van een 'pre-transfusie checklist' op het optreden van TACO is zeer laag. De bewijskracht is gebaseerd op een observationele studie en we hebben de bewijskracht verlaagd met drie niveaus gezien de beperkingen in studieopzet (risk of bias), extrapoleerbaarheid (de gevonden resultaten zijn mogelijk een onderschatting voor het effect; het is aannemelijk dat de effectiviteit van de 'pre-transfusie checklist' in een populatie van patiënten met een risicoprofiel voor het ontwikkelen van TACO groter is), en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Het verlagen van infusiesnelheid op TACO

45 De bewijskracht voor de effectiviteit van het verlagen van infusiesnelheid op het optreden van TACO is zeer laag. De bewijskracht is gebaseerd op een observationele studie en we hebben de bewijskracht verlaagd met drie niveaus gezien de beperkingen in studieopzet (risk of bias), extrapoleerbaarheid (de gevonden resultaten zijn mogelijk een onderschatting voor het effect; het is aannemelijk dat de effectiviteit van het verlagen van de infusiesnelheid in een populatie van patiënten met een risicoprofiel voor het ontwikkelen van TACO groter is), en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

50 *Het effect van furosemide op de wiggedruk*

De bewijskracht voor de effectiviteit van het preventief gebruik van furosemide op het verlagen van de wiggedruk is zeer laag. De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerde studies en we hebben de bewijskracht verlaagd met drie niveaus gezien de beperkingen in studieopzet (risk of bias), extrapoleerbaarheid (de gevonden resultaten zijn mogelijk een onderschatting voor het effect; het is aannemelijk dat de effectiviteit van preventief toedienen van furosemide in een populatie van patiënten met een risicoprofiel voor het ontwikkelen van TACO groter is), en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de implementatie van een pre-transfusie checklist, met aandacht voor risicofactoren, vermindering laat zien in het risico op TACO bij een erythrocytentransfusie in de algemene ziekenhuispopulatie. <i>Bronnen: (Tseng, 2016)</i>
zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het verlagen van de infusiesnelheid de kans op het optreden van TACO vermindert bij patiënten zonder een risicoprofiel voor TACO. <i>Bronnen: (Li, 2011)</i>
zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van 40mg intraveneus furosemide, voorafgaand aan een vol-bloedtransfusie, de wiggedruk verlaagt bij patiënten zonder een risicoprofiel voor het optreden van TACO. <i>Bronnen: (Gupta, 1983; Nand, 1986)</i>
-	Er werden geen studies gevonden die het effect van volume-gereduceerde producten op het optreden van TACO onderzochten.

Overwegingen

Op dit moment is TACO de belangrijkste oorzaak van transfusie gerelateerde sterfte in Europa (Bolton-Maggs, 2017). De pathofysiologie van TACO wordt gedeeltelijk door overvulling verklaard. Het is daarom ook niet onverwachts dat patiënten met hartfalen, nierfalen en/of een positieve vochtbalans (gewichtstoename) een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van TACO. In dezelfde lijn is het te verwachten dat een lagere infusiesnelheid en het preventief toedienen van lisdiuretica (zie het farmacotherapeutisch kompas: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/lisdiuretica>) in deze patiëntencategorie de kans op TACO doet verminderen. We hebben gekozen op basis van de literatuur om een infusiesnelheid van 150 ml/uur of lager aan te bevelen bij patiënten met een risico op het ontwikkelen van TACO. Lisdiuretica dienen intraveneus toegediend te worden in verband met de snelle werking ten opzichte van oraal. In geval van nierfunctiestoornissen dient de lisdiuretica dosis verhoogd te worden (tot een maximum bolus van 500 mg furosemide bij zeer ernstige nierfunctiestoornissen). Er is momenteel geen goed uitgevoerde gerandomiseerde studie beschikbaar en is er alleen indirect bewijs uit observationele studies en kleine gerandomiseerde studies. Toekomstige onderzoeken moeten aanwijzen of een checklist kan leiden tot preventie van TACO. Zie de TRIP-website voor een voorbeeld van een checklist: <https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/04/zakkaartje-arts-maart-2018.pdf> en <https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/04/zakkaartje-vpk-april2018.pdf>.

Aanbeveling

Pas de transfusiesnelheid bij patiënten met een risicoprofiel voor TACO (hartfalen, nierfalen en/of uiting van een positief vochtbalans (gewichtstoename)) aan naar een infusiesnelheid van 150 ml/uur of lager (tot een maximum van zes uur na uitgifte van het erythrocytenconcentraat).

Geef intraveneus furosemide (bij slechte nierfunctie dosering verhogen) voor de start van een transfusie in niet-bloedende patiënten met een risico op TACO (hartfalen, nierfalen en/of uiting van een positieve vochtbalans (gewichtstoename)).

Literatuur

- 5 Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*, 2013 Apr;27(2):105-12.
- Andrzejewski C, Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion*, 2013 Dec;53(12):3037-47.
- 10 Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Philipps RP, Masel D, Refaai MA, Kirkley SA, Fialkow LB. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*, 2010 Dec;50(12):2738-44.
- 15 Bolton-Maggs PHB (Ed), Poles D, et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2016 Annual SHOT Report (2017).
- Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion*. 2018;58(2):498-506. PubMed PMID: 29238981.
- 20 Clifford L, Jia Q, Subramanian A, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Perioperative Transfusion-associated Circulatory Overload. *Anesthesiology*. 2017;126(3):409-418. PubMed PMID: 28072601.
- Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reaction to transfusion of blood products and best practices for prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2017 Sep;29(3):271-290.
- 25 Fry JL, Arnold DM, Clase CM, Crowther MA, Holbrook AM, Traore AN, Warkentin TE, Heddle NM. Transfusion premedication to prevent acute transfusion reactions: a retrospective observational study to assess current practices. *Transfusion*, 2010 Aug;(50(8):1722-30.
- 30 Gupta SP, Nand N, Gupta MS, Mohan JC. Haemodynamic changes following blood transfusion in cases of chronic severe anemia: increased safety with simultaneous furosemide administration. *Angiology*, 1983 Nov;34(11):699-704.
- Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, Gajic O. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*, 2011 Feb;51(2):338-43.
- 35 Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J, Yi QI, Callum J. A Retrospective Review of Patient Factors, Transfusion Practices, and Outcomes in Patients With Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Transfus Med Rev*, 2013 Oct;27(4):206-12.
- 40 Mahasandana S. The management of immediate transfusion reactions. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1979 Jun;10(2):199-203.
- Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in

- Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang.* 2014;106(2):144-52. PubMed PMID: 23848234.
- Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med.* 2013;126(4):357.e29-38. PubMed PMID: 23357450.
- 5 Nand N, Gupta SP, Gupta MS. Hemodynamic evaluation of blood transfusion in chronic severe anemia with special reference to speed of transfusion. *Japanese Heart Journal* 1985;26(5):759–65.
- Nand N, Gupta MS, Sharma M. Furosemide supplemented blood transfusion in cases of chronic severe anemia. *Japanese Heart Journal* 1986;27(2):177–82.
- 10 Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*, 2012 Jan;52(1):160-5.
- Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 2006;46(9):1478-83.
- 15 Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion.* 2015;55(11):2722-9. PubMed PMID: 26135740.
- Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al; NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active surveillance algorithm. *Vox Sang.* 2017;112(1):56-63. PubMed PMID: 28001313.
- 20 Sarai M, Tejani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 16;(2)CD010138. doi: 10.1002/14651858.CD010138.pub2.
- TRIP Rapport Hemovigilantie 2017 [Internet]. Available from: https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/11/Trip.HEMO_uitgebreid_def-2017-met-links.pdf
- 25 Tseng E, Spradbrow J, Cao X, Callum J, Lin Y. An order set and checklist improve physician transfusion ordering practices to mitigate the risk of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med*, 2016 Apr;26(2):104-10.

Bijlagen bij module 4 Preventieve maatregelen TACO

Kennislacunes

5 Het is onduidelijk of het implementeren van een pre-transfusie checklist het risico op TACO doet verminderen.

Het is onduidelijk of het geven van volume-gereduceerde producten het risico op TACO voorkomen kan worden.

10

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question:

Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Sarai 2015</p> <p>Individual study characteristics deduced from:</p> <p>A: Nand 1985</p> <p>B: Nand 1986</p> <p>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to January 2015</i></p> <p>A: Nand, 1985</p> <p>B: Nand, 1986</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u></p> <p>A: India (likely inpatient institution)</p> <p>B: India (likely inpatient institution)</p>	<p>Inclusion criteria SR: All adults and children who received, or were to receive, a transfusion of any blood product.</p> <p>Exclusion criteria SR: None specified.</p> <p><i>4 studies included, of which 2 are relevant for answering the guideline's research question</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u></p>	<p>A: Furosemide: 40 mg IV, dosed just before the start of 1 unit (300 to 350 mL) whole blood transfusion.</p> <p>B: Furosemide: 40 mg IV administered before the start of transfusion (2 units (650 to 700 mL) transfused at a rate of 5 mL/min).</p>	<p>A: Whole blood transfusion: 1 unit (300 to 350 mL) (i.e. no matching placebo).</p> <p>B: Whole blood transfusion: 2 units (650 to 700 mL) transfused at a rate of 5 mL/min (i.e. no matching placebo).</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: Not specified.</p> <p>B: Not specified.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control)</p> <p>A: Not reported</p> <p>B: Not reported.</p>	<p>Pulmonary capillary wedge pressure (PWCP)</p> <p>Effect measure: mean difference [95% CI]:</p> <p>A: Pulmonary capillary wedge pressure. PWCP increased from baseline in the control group (from mean (SD) 7.75 (2.34) to 9.37 (2.44)).</p> <p>PWCP in the furosemide group decreased (from mean (SD) 6.80 (2.32) to 5.32 (1.76)). Between-group statistical comparisons were not reported. Based on raw data: MD = -4.05, 95% CI (-5.91 to -2.19).</p> <p>B: Pulmonary capillary wedge pressure. PWCP increased from baseline in the control group (from mean (SD) 8.05 (3.58) to 11.27 (3.62)). PWCP in the furosemide group decreased (from mean (SD) 7.99 (2.89)</p>	<p>Review author's conclusion: While the included studies report statistically significant improvements in FiO₂ and PCWP, current evidence does not support the routine use of loop diuretics for the prevention of clinically important (i.e. organ failure, mortality, total serious adverse events) transfusion-related morbidity. Moreover, there is insufficient evidence to assess harm caused by loop diuretics in patients receiving transfusion.</p> <p>Review authors state that the included studies did not report between-group comparisons, and</p>

	<p><u>Source of funding:</u></p> <p>A: Not reported.</p> <p>B: Not reported.</p>	<p>A: Intervention, N=10, mean age (SD) = 28.7 (9.1); control group, N=10, mean age (SD) = 26.1 (7.9)</p> <p>B: Intervention, N=10, mean age (SD) = 30.1 (10.4); control group, N=10, mean age (SD) = 30.8 (13.7)</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: Not reported.</p> <p>B: Not reported.</p>				<p>to 7.69 (3.39)). Between group statistical comparisons were not reported. Based on raw data: MD = -3.57, 95% CI (-6.64 to -0.50).</p>	<p>therefore, a meta-analysis was not possible. However, using the raw data presented in the text, a weighted mean difference can be estimated. See results section in the guideline's text.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

Research question:

Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Gupta, 1983	Type of study: Randomised controlled trial Setting: Not reported. Country: India. Source of funding: Not reported.	<u>Inclusion criteria:</u> Adults suffering from chronic severe anemia (haemoglobin less than 6.0 g%). <u>Exclusion criteria:</u> Any systemic disease. <u>N total at baseline:</u> I: N=10 C: N=10 <u>Important prognostic factors²:</u> Age years mean (SD): I: 27.1 (8.45) C: 26.06 (7.86) Sex: Not specified per treatment group. Haemoglobin g% mean (SD) I:3.50 (1.20) C:3.48 (1.26)	Transfused one unit of blood (300-350ml) at a speed of 5 ml/min. Just prior to blood transfusion 40mg furosemide IV.	Transfused one unit of blood (300-350ml) at a speed of 5 ml/min.	<u>Length of follow-up:</u> Soon after completion of blood transfusion. <u>Loss-to-follow-up:</u> I: Not reported. C: Not reported.	Outcome measures and effect size Wedge pressure mean (SD) after blood transfusion I: 5.32 (1.76) C: 9.37 (2.44) Mean difference (95% CI) = -4.05, 95% CI (-5.91 to -2.19).	Original publication, Nand 1985 (which is included in systematic review Sarai 2015) .

		Wedge pressure (mean (SD) I: 6.80 (2.32) C: 7.75 (2.34)					
Li, 2011	Nested case-control study	<p><u>Inclusion criteria base cohort:</u> Consecutive patients who were transfused in the medical intensive care unit at a tertiary care medical centre.</p> <p>Cases: Patients who developed TACO (N=51)</p> <p>Controls Patients without TACO (N=51)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p>Age years median (IQ-range): Cases: 73 (57-81) Controls: 75 (64-82)</p> <p>Sex, female N (%): Cases: 24 (47) Controls: 24 (47)</p> <p>Predicted blood volume median (IQR) Cases: 5 (4.3-5.6) Controls: 4.8 (3.9-5.4)</p>	Transfusion rate of median (IQR) = 225 mL/hr (135-350)	Transfusion rate of median (IQR) = 168 mL/hr (100-205)	All patients were closely observed for the occurrence of a respiratory complication in the 24-hour period after transfusion.	Transfusion rate of 225 mL/hr (IQR 135-350) compared to a median of 168 (100-205) increased the odds of developing TACO (OR = 1.88 95% CI (1.06 to 3.33)	Adjusted for age, sex, and the diagnostic category at the time of ICU admission.

		<p>Smoker number (%) Cases: 28 (54.9) Controls: 25 (49)</p> <p>Alcohol abuse number (%) Cases: 9 (17.6) Controls: 5 (9.8)</p> <p>Diabetes number (%) Cases: 16 (31.4) Controls: 17 (33.3)</p> <p>Hypertension number (%) Cases: 19 (37.3) Controls: 24 (47.1)</p> <p>Chronic kidney disease number (%) Cases: 10 (19.6) Controls: 13 (25.5)</p>					
Tseng, 2016	Cohort study, controlled-before-after study	<p><u>Inclusion criteria:</u> All consecutive transfusions ordered for patients admitted to general internal medicine between June and August 2013. A post-intervention audit was conducted for 3 months between November 2013 and January 2014.</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: N=62</p>	Implementation of 'pre-transfusion checklist', including items on risk factors for circulatory overload.	Usual care.	Not specified.	<p>Amongst patients admitted to general internal medicine, no cases of TACO were observed during the study period.</p> <p>TACO: I: 0 events / N=62 C: 0 events / N=68 RD = 0</p> <p>No adjustment for possible confounding factors.</p>	

		<p>C: N=68</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p>Age years mean (SD): I: 75.3 (14.7) C: 73.0 (16.8)</p> <p>Sex, male N (%): I: 25 (40) C: 33 (48)</p> <p>Comorbidity, cerebrovascular N (%): I: 12 (19) C: 19 (28)</p> <p>Comorbidity, coronary artery disease N (%): I: 49 (79) C: 54 (79)</p> <p>Comorbidity, renal N (%): I: 22 (36) C: 15 (22)</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
- 5
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
 3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
 4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097;

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Sarai, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No

doi:10.1371/journal.pmed1000097)

- 5 1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
- 10 6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Gupta 1983	Randomised, no details provided	Unclear	Likely	Likely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely
Nand 1985	Randomised, no details provided	Unclear	Likely	Likely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely
Nand 1986	Randomised, no details provided	Unclear	Likely	Likely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely.** If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial.** If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question:

Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Li, 2011	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely
Tseng, 2016	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely

- 5
1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
 2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
 3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
 - 10 4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Alam 2013	Niet-systematische literatuurstudie.
Andrzejewski 2013	Niet-systematische literatuurstudie.
Blumberg 2010	Geen preventieve interventie voor TACO. De studie vergelijkt het gebruik van leuko-gereduceerde producten met niet-leuko gereduceerde producten op het optreden van TACO. Momenteel worden in Nederland standaard leuko-gereduceerde producten gebruikt.
Frazier 2017	Niet-systematische literatuurstudie.
Fry 2010	Geen interventiestudie. Beschrijving frequentie van interventies voor de preventie van het optreden van TACO. Beschrijving klinische kenmerken van patiënten die een preventieve interventie hebben ondergaan.
Lieberman 2013	Geen interventiestudie. Beschrijving klinische kenmerken van patiënten die TACO hebben ontwikkeld.
Mahasandana 1979	Niet-systematische literatuurstudie.
Narick 2012	Geen interventiestudie. Beschrijving incidentie van het optreden van TACO.
Rana 2006	Geen uitkomsten voor TACO.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – maart 2018	<ol style="list-style-type: none"> 1 exp *Erythrocyte Transfusion/ or (transfus* or multitransfus*).ti. (38180) 2 exp *Transfusion Reaction/ or reaction*.ti. (206544) 3 exp Ventricular Dysfunction, Left/ or (TACO or circulatory overload or volume overload or left ventricular).ti,ab. (163457) 4 1 and 2 and 3 (119) 5 limit 4 to english language (104) 	136
Embase (Elsevier)	('erythrocyte transfusion'/exp/mj OR transfus*:ti OR multitransfus*:ti) AND ('blood transfusion reaction'/exp/mj OR reaction*:ti) AND ('heart left ventricle failure'/exp OR taco:ti,ab OR 'circulatory overload':ti,ab OR 'volume overload':ti,ab OR 'left ventricular':ti,ab) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it (89)	

5

Module 5 Indicatie voor bestralen van bloedproducten

Uitgangsvraag

5 Bestaat er bij de huidige geleukodepleteerde bloedproducten nog een indicatie voor bestralen?

Inleiding

10 Transfusiegeassocieerde Graft versus Host Disease (TA-GVHD) kan optreden na transfusie van een leukocyten (T-cellen) bevattend bloedproduct aan een risicopatiënt. Risicopatiënten zijn personen met verminderde afweer voor wie een indicatie voor bestraalde bloedproducten geldt, of patiënten die een HLA-gelijkend product ontvangen. Aangezien het risico op het ontwikkelen van een GvHD afhankelijk is van het aantal getransfundeerde T-cellen, vermindert leukodepletie, met name pre-storage leukodepletie, het risico aanzienlijk.

15 Bestraling brengt echter extra kosten met zich mee en veroorzaakt enig kwaliteitsverlies van de bloedproducten. In Nederland zijn sinds de invoering van universele leukodepletie in 2001 en het starten van landelijke hemovigilantie via TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties in Patiënten) in 2002 geen TA-GVHD gevallen gemeld. Indien goed gedocumenteerde gevallen van TA-GVHD worden waargenomen na toediening van kort

20 houdbare pre-storage leukodepletie bloedproducten, dan kan geconcludeerd worden dat bestraling (tenminste voor die specifieke patiëntengroep) niet overbodig is.

De tekst van deze module zal worden nagezonden. Momenteel worden een aantal experts geraadpleegd om de tekst nog te verbeteren.

Bijlagen bij module 5 Evidencetabellen

5 Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Bestaat er bij de huidige geleukodepleteerde bloedproducten nog een indicatie voor bestralen?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Zhu, 2014	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: China Source of funding: We thank Dr. B-L Wang for his excellent technical and financial assistance and valuable advice during the preparation of this manuscript.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients admitted for chemotherapy treatment of one of the following conditions, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, acute lymphoblastic leukemia, multiple myeloma, aplastic anemia and plasma cell leukemia, were enrolled in the study if they were thrombocytopenic or expected to develop thrombocytopenia requiring platelet transfusion. <u>Exclusion criteria:</u> history of refractoriness to PLT transfusions, presence of HLA antibodies, positive	Describe intervention (treatment/procedure/test): Gamma-irradiated (with 25 Gy) portion of double-dose single-donor leukoreduced PCs	Describe control (treatment/procedure/test): non-irradiated portion of the same double-dose single-donor leukoreduced PCs	<u>Length of follow-up:</u> 30 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=1 (5%) Reasons: death Control: N=2 (10%) Reasons: death <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): No case of TA-GVHD was observed.	

		<p>lymphocytotoxicity, or previously documented alloimmunization; disseminated intravascular coagulation; treatment with IL-11 or other investigational platelet growth factors; previous exposure to gamma-irradiated PLTs; active bleeding requiring one or more transfusions of red blood cells (RBCs); coagulation disorders, use of anticoagulants, use of acetyl salicylic acid within the preceding 10 days, or use of non-steroidal anti-inflammatory drugs within the last 24 h; exposure to an investigational product within 30 days before randomization; splenomegaly or splenectomy; history or diagnosis of immune or idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenia purpura, or hemolytic uremic syndrome; pregnant or lactating females; any other medical condition that would compromise the participation</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>of the patient in the study. Finally, patients who developed thrombosis, as demonstrated by ultrasonography, were also excluded.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 20 Control: 20</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age median (range):</i> I: 52.5 (18-70) C: 54.5 (22-68)</p> <p><i>Sex:</i> I: 50 % M (10/20) C: 55 % M (11/20)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
- 5 2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders]).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Bestaat er bij de huidige geleukodepleteerde bloedproducten nog een indicatie voor bestralen?

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Zu, 2014	No	Likely	Likely	Likely (patients on one side of the ward all received the gamma irradiated products)	Likely. However, the main study outcomes were objective measurements. Also a case of TA-GVHD has manifestations which are objectively demonstrable	Unlikely	Unlikely.	Unlikely

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Simancas-Racines, 2015	Betreft niet de juiste vergelijking
Jaime-Perez, 2015	Leukodepletie voldoet niet aan kwaliteitseisen
Kopolovic, 2015	Betreft een review van case reports dus niet het juiste studiedesign
Vasudev, 2016	Betreft niet de juiste vergelijking en gewenste uitkomstmaat
Cho, 2016	Betreft niet de juiste vergelijking en gewenste uitkomstmaat
Harvey, 2015	Betreft niet de juiste vergelijking en gewenste uitkomstmaat

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2013 – april 2018	<p>1 exp Blood Transfusion/ or transfusion.ti,ab. (126815)</p> <p>2 exp Leukocyte Reduction Procedures/ or (leukocyte reduction or leukoreduced or leukodeplet* or LD or leukapheres*).ti,ab. (27666)</p> <p>3 exp Transfusion Reaction/ or exp Graft vs Host Disease/ or (transfusion reaction* or graft-versus-host diseas* or TA-GVHD or GVHD or graft vs host diseas*).ti,ab. (46552)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (367)</p> <p>5 limit 4 to yr="2013 -Current" (72)</p> <p>6 limit 5 to (dutch or french or german or spanish) (4)</p> <p>8 limit 5 to (english or french or german or spanish) (70)</p> <p>= 71</p>	104
Embase (Elsevier)	<p>('blood transfusion'/exp OR transfusion:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('leukapheresis'/exp OR 'leukocyte reduction':ab,ti OR leukoreduced:ab,ti OR leukodeplet*:ab,ti OR ld:ab,ti OR leukapheres*:ab,ti)</p> <p>AND</p> <p>('blood transfusion reaction'/exp OR 'graft versus host reaction'/exp OR 'transfusion reaction*':ti,ab OR 'graft-versus-host diseas*':ti,ab OR 'ta-gvhd':ti,ab OR gvhd:ti,ab OR 'graft vs host diseas*':ti,ab))</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim)</p> <p>AND [2013-2018]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 68</p>	

5

Module 6 Contaminatie

Uitgangsvraag

- 5 Welke procedure wordt geadviseerd ter bevestiging of uitsluiting van de diagnose Transfusion Transmitted Bacterial Infection (TTBI), post transfusie bacteriëmie/sepsis.

Inleiding

- 10 Om de juiste diagnose te stellen voor TTBI/posttransfusiebacteriëmie/sepsis is het van essentieel belang dat de bloedkweken die worden ingezet van de patiënt en uit het bloedproduct zo optimaal mogelijk worden verkregen. Zie ook <https://www.tripnet.nl/pages/nl/documents/SchemaTTBIroutes.pdf>. Het op een gestandaardiseerde wijze afnemen van bloedkweken bij de patiënt en het kweken van het bloedproduct kan bijdragen aan de betrouwbaarheid van het onderzoek en de diagnose.

15 Zoeken en selecteren

- Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuursearch met bijbehorende literatuuranalyse middels GRADE uitgevoerd. De werkgroep heeft wel gezocht naar artikelen waarin beschreven wordt hoe de diagnose TTBI kan worden gesteld. Hierover is geen literatuur gevonden. De werkgroep heeft vervolgens contact gezocht met drs. B. Tomson van de Unit Transfusiegeneskunde van Sanquin en dr. D. de Korte, Senior Scientist van de afdeling Product & Process Development and Blood Cell Research van Sanquin voor ondersteuning van de expert opinion van de leden van de werkgroep bij beantwoording van deze uitgangsvraag.

25 Overwegingen

- In de Richtlijn bloedtransfusie 2011 wordt aanbevolen om bij transfusiereacties zoals koorts en koude rilling een bloedkweek van de patiënt af te nemen en een kweek van het bloedproduct. Echter, de manier waarop de bloedkweken afgenomen moeten worden is niet vastgelegd. De aanbeveling ten aanzien van het kweken van (restant) bloedproduct is gebaseerd op expert opinion van de werkgroep.

Bloedkweek van de patiënt

- 35 Het verdient de voorkeur om zowel een kweek uit een centraal veneuze katheter of Port-a-cath® (implanteerbaar poortsysteem) als een perifere bloedkweek af te nemen bij de patiënt. Afname uit alleen een centrale lijn kan tot een onjuiste uitslag leiden omdat er mogelijk tevens sprake kan zijn van een zogenaamde lijninfectie, een bekende complicatie van met name Centraal veneuze katheters (Referentiecijfers 2012 tot en met 2016: lijnsepsis. PREZIES)

40 Bloedkweek uit bloedproduct

- 45 Van alle trombocytenproducten wordt door Stichting Sanquin Bloedvoorziening (Sanquin) direct na bereiding een kweek in een aëroob en een anaëroob medium ingezet gedurende 7 dagen. Voor de uitgifte van de trombocyten kan niet gewacht worden op de definitieve kweekuitslag van de trombocytenproducten, omdat de maximale houdbaarheid van de trombocyten 7 dagen is. De trombocyten worden vrijgegeven voor uitgifte zodra de vereiste kwaliteitstesten goed zijn doorlopen en de kweek op het uitgiftemoment “negative to date” is. Indien na uitgifte de kweek positief wordt volgt melding (recall) aan het ziekenhuis dat de trombocyten of erythrocyten verkregen uit dezelfde bloedafname heeft ontvangen. Indien het bloedproduct reeds is toegediend kan door het ziekenhuis de uitslag van het Gram-preparaat worden opgevraagd bij Sanquin.

Eind 2017 heeft Trip een enquête uitgevoerd waarin aan de ziekenhuizen werd gevraagd of er een protocol bestaat voor het afnemen van een kweek van het bloedproduct, hoe het (restant)bloedproduct aan het laboratorium moet worden aangeleverd en of beschreven is op welke wijze met onjuist aangeleverde kweken wordt omgegaan. Op deze enquête hebben 47 ziekenhuizen gereageerd. De wijze waarop de kweek van het restant bloedproduct wordt afgenomen is verre van gestandaardiseerd. Twintig ziekenhuizen hebben aangegeven dat de wijze van afname kweek protocollair is vastgesteld en dat in 17 ziekenhuizen is beschreven wanneer wel of niet een kweek in behandeling wordt genomen (verdere uitwerking volgt).

10

Om een gestandaardiseerde werkwijze te introduceren voor het afnemen van een kweek is gekeken naar welk materiaal op een verpleegafdeling aanwezig is om een bloedproduct goed, dat wil zeggen aseptisch, af te sluiten. Het is niet wenselijk dat complete infuussystemen naar het laboratorium worden gebracht. Dit leidt tot een verhoogde kans op contaminatie, omdat er terugstroming kan plaatsvinden van bloed of transfusie vloeistof in het bloedproduct. Deze zouden reeds besmet kunnen zijn door bacteriën ten gevolge van een reeds bestaande bacteriaemie voorafgaande aan de transfusie. De werkgroep adviseert daarom de zak aan een nieuw zogenaamd zijlijntje van een infuussysteem te koppelen en het product hiermee “af te doppen”. De verpleegkundige is in het werken met dergelijke zijlijntjes getraind. Vervolgens kunnen op het microbiologisch laboratorium door middel van de steriele naald of luerlock (waar een naald opgezet kan worden) onder aseptische condities bloedkweekflesjes worden gevuld.

15

20

25

Het is zinloos om onjuist afgenomen kweken te gebruiken om de diagnose voor een transfusie gerelateerd bacteriële infectie te stellen.

30

Als klachten bij de patiënt optreden na transfusie en de hele eenheid is getransfundeerd kan op het microbiologisch laboratorium uit de lege zak door middel van spoelen nog wel een kweek worden verricht. De kans op contaminatie is hierbij echter groot en daarmee de kans op het kweken van een oorzakelijk micro-organisme kleiner.

Conclusie

35

1. *In de literatuur wordt geen onderbouwing / procedure gevonden met betrekking tot de wijze van het verkrijgen van een goede kweek van het (restant)bloedproduct naar aanleiding van klinische symptomen die kunnen duiden op een posttransfusiebacteriële sepsis of Transfusion Transmitted Bacterial Infection (TTBI).*
2. De geformuleerde aanbevelingen zijn gebaseerd op de expert opinion van de werkgroep en van de geraadpleegde experts.

40

De werkgroep komt met betrekking tot de procedure ter bevestiging of uitsluiting van de diagnose Transfusion Transmitted Bacterial Infection (TTBI), post transfusie bacteriëmie/sepsis tot de volgende aanbevelingen.

Aanbevelingen

Afname bloedkweek patiënt:

- Neem bij voorkeur een bloedkweek middels een vena punctie af en indien aanwezig ook een bloedkweek uit de centraal veneuze katheter of port-a-cath.

45

Kweek uit restant bloedproduct:

Algemeen:

- Neem de methode van het afnemen van kweken van het restant bloedproduct op in de transfusieprotocollen.

Verpleegkundige:

- Vervang het infuussysteem door een nieuw zijlijntje waardoor het bloedproduct goed afgedopt wordt. Gebruik voor het afdoppen van het restant bloedproduct een nieuw zogenaamd zijlijntje van een infuussysteem.

Medische Microbiologische Laboratorium:

- Formuleer criteria voor het accepteren van het aangeleverde (restant) bloedproduct voor een kweek en neem dit op in het ziekenhuisprotocol.
- Vul de kweekfles door middel van het gebruik van het zijlijntje.
- Neem het resultaat van een onjuist afgenomen kweek alleen mee na overleg met de medisch microbioloog.
- Oormerk de kweekuitslagen die door middel van het “spoelen” van een toegediende eenheid zijn verkregen.

Literatuur

CBO Richtlijn Bloedtransfusie 2011

Enquête TRIP: protocol afnemen kweek bloedproduct (nog niet gepubliceerd)

- 5 PREZIES (RIVM): Referentiecijfers 2012 tot en met 2016 lijnsepsis. Versie april 2018.
<https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/Referentiecijfers%202017%20def%20v1.0.pdf>

Hoofdstuk plasmatransfusies

Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

10

Inleiding

Toediening van plasma kan om meerdere redenen geïndiceerd zijn. Een aantal indicaties worden in tegenstelling tot voorgaande richtlijnen niet in dit hoofdstuk beschreven maar zijn opgenomen in een andere module of een andere richtlijn:

15

- Zo worden de modules betreffende het couperen van antistolling en antifibrinolytica beschreven in de richtlijn antitrombotisch beleid (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).
- Het toedienen van plasma bij een plasmaferese in het kader van een trombotische microangiopathie (TMA) behandeling staat beschreven in de richtlijn van de NVvH (<https://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-TMA-03102016-NVvHautorisatie.pdf>).
- Het gebruik van plasma bij een wisseltransfusie is beschreven in de richtlijn Hyperbilirubinemie bij pasgeborenen (<https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/730/Hyperbilirubinemie-preventie-diagnostiek-en-behandeling-bij-de-pasgeborene-geboren-na-een-zwangerschapsduur-van-meer-dan-35-weken#tab15>).
- Plasma kan therapeutisch gebruikt worden bij het stelpen van een bloeding om het verlies/verbruik van stollingsfactoren te corrigeren. Het toedienen van plasma bij een massale bloeding wordt beschreven in de modules bij het onderdeel "bloedingen en bloedbesparende technieken" bij deze richtlijn. Dit onderdeel komt na de zomer van 2019 in commentaar.

20

25

30

In dit hoofdstuk wordt plasmatransfusie besproken als profylaxe bij:

35

- een verbruikscoagulopathie om spontane of procedure gerelateerde bloedingen te voorkomen (hyperlink);
- coagulopathie bij leverinsufficiëntie;
- coagulopathie bij purpura fulminans;
- neonaten.

40

Coagulopathie is gedefinieerd als verlengde stollingstijden, zoals PT,PT-INR, aPTT of een verlaagde fibrinogeen concentratie. Suppletie van stollingsfactoren door een plasmatransfusie kan een verhoogde bloedingsneiging of tromboseneiging corrigeren met als doel een stabiel evenwicht in de stolling en fibrinolyse.

45

In Nederland gebruikte plasma's zijn quarantaine plasma (Q plasma) en Omniplasma. Beide plasma's zijn afkomstig van fresh frozen plasma verkregen van Nederlandse donoren. Q plasma is afkomstig van een donor, dat 4 maanden in quarantaine gehouden wordt, zodat bij de donor aangetoond kan worden dat deze tijdens de donatie niet

besmet was met een van de te testen virussen. Omniplasma is een poolplasma, dat een bereiding heeft ondergaan, die virussen en prionen uit het plasma verwijdert. Nadere productinformatie is bij de Nederlandse bloedbank (Sanquin).

Module 1a Profylactische plasmatransfusie bij patiënten met een verbruikskoagulopathie die niet bloeden en al dan niet een interventie moeten ondergaan

5 **Uitgangsvraag**

Is er een indicatie voor profylactische plasmatransfusie bij patiënten met verbruikskoagulopathie om spontane of procedure gerelateerde bloedingscomplicaties te voorkomen?

10 **Inleiding**

Ernstige zieke patiënten (met ernstige infecties, sepsis, maligniteiten of trauma) ontwikkelen vaak een verbruikskoagulopathie. Door de inflammatoire respons wordt het stollingssysteem geactiveerd, hierbij kan de consumptie van stollingsfactoren en bloedplaatjes leiden tot verlenging van plasmatische stollingstesten (zoals protrombinetijd (PT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT en fibrinogeen). Bij een deel van deze patiënten is er sprake van diffuse intravasale stolling (DIS) zoals gedefinieerd volgens de criteria van de ISTH (Taylor, 2001).

20 Ondanks dat conventionele stollingstesten een zeer beperkte indicatie geven van het in vivo bloedingsrisico, zijn verlengde plasmatische stoltijden de belangrijkste reden om profylactisch plasma aan dit soort patiënten toe te dienen, met name als er een interventie moet plaatsvinden (Watson, 2011; Reiter, 2013). Het is de vraag of toediening van plasma aan deze patiënten inderdaad een vermindering van het bloedingsrisico geeft. Daarentegen is het gebruik van plasma niet zonder risico te zijn, 25 mogelijke bijwerkingen zijn het ontstaan van (transfusie gerelateerde) longschade, volume overbelasting en transmissie van virussen.

Het knelpunt is dat er verschil van inzicht bestaat tussen behandelaren of toediening van plasma aan niet bloedende ernstig zieke patiënten met een coagulopathie, met als 30 vermeend effect het voorkomen van spontane of interventie gerelateerde bloedingscomplicaties zinvol is. Dit leidt tot discussies rondom ingrepen en praktijkvariatie. Nadelen voor patiënten zijn – als suppletie niet nodig zou zijn – onnodige blootstelling aan plasma met kans op de genoemde nadelige effecten, of – als 35 suppletie wel nodig is – onnodige blootstelling aan bloedingsrisico's als geen plasma wordt gegeven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

40 Wat is het effect van profylactische plasmatransfusies op het optreden van bloedingscomplicaties, noodzaak tot interventie, noodzaak tot transfusie van additionele RBCs en mortaliteit bij patiënten met verbruikskoagulopathie die niet bloeden of bij patiënten met verbruikskoagulopathie die niet bloeden en een ingreep moeten ondergaan?

45

P: patiënten met verbruikskoagulopathie die niet bloeden of patiënten met verbruikskoagulopathie die niet bloeden en een ingreep moeten ondergaan;

I: profylactische plasmatransfusie;

C: geen plasma;

O: optreden van bloedingscomplicaties (definities uit studies hanteren), noodzaak tot interventie (chirurgie, interventie radiologie), noodzaak tot transfusie, mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

- 5 De werkgroep achtte het optreden van bloedingscomplicaties een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en noodzaak tot interventie (chirurgie, interventie radiologie), noodzaak tot transfusie van RBC en mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.
- 10 De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

- 15 In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar studies over profylactische plasmatransfusies bij patiënten met verbruikscoagulopathie die niet bloeden of patiënten met verbruikscoagulopathie die niet bloeden en een ingreep moeten ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:
- 20 vergelijkende studie naar het optreden van bloedingscomplicaties, noodzaak tot interventie (chirurgie, interventie radiologie), noodzaak tot transfusie van RBC en mortaliteit bij patiënten met verbruikscoagulopathie die profylactische plasmatransfusies kregen in vergelijking met deze patiëntenpopulatie aan wie geen profylactische plasmatransfusie is gegeven. Overige selectiecriteria waren: ten minste
- 25 een multivariate analyse indien het observationele studies betrof. Studies werden geëxcludeerd wanneer International Normalized Ratio (INR)-verlenging wordt veroorzaakt door vitamine K antagonisten zoals warfarine. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 35 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad
- 30 Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

- Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias
- 35 tabellen. De Cochrane review van Hall (2016) werd ook gevonden in de literatuurzoekactie. Müller (2015) werd als enige studie in deze review geïncludeerd. Daarnaast werd slechts een deel van de data geanalyseerd, omdat alleen patiënten die een centraal veneuze katheter kregen werden geïncludeerd. Om deze reden is Müller (2015) apart meegenomen in de systematische literatuuranalyse en de review van Hall
- 40 (2016) niet.

- Er werden geen vergelijkende studies gevonden naar de effecten van profylactische plasma transfusie aan niet bloedende patiënten met een verbruikscoagulopathie die geen interventie hoefden te ondergaan.

45

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de Cochrane review van Estcourt (2017) is gekeken naar het effect van profylactische plasmatransfusies voorafgaand aan een lumbaalpunctie of het plaatsen van een

epiduraalkatheter bij patiënten met een afwijkende coagulatie. De search werd niet beperkt op datum en taal. Er is gezocht tot 9 januari 2017. Artikelen werden geïnccludeerd wanneer het gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), niet-gerandomiseerde gecontroleerde trials (non-RCT's) of gecontroleerde voor-na-onderzoeken betroffen. Er werden geen geschikte studies gevonden en geïnccludeerd.

In de RCT van Müller (2015) is gekeken naar het effect van profylactische plasmatoediening voor een geplande ingreep op post procedurele bloedingscomplicaties, INR-correctie en longschade bij ernstig zieke patiënten met een verlengde INR (1,5 tot 3,0) die een ingreep ondergingen. Uitgevoerde ingrepen waren: centraal veneuze katheter (n = 58), thoraxdrain (n = 19), tracheotomie (n = 10) en absces drainage (n = 19). Er werden 81 patiënten geïnccludeerd en gerandomiseerd in een profylactische plasmatransfusie groep (n = 41) en een controlegroep (n = 40). De plasmagroep ontving 12 mL/kg fresh-frozen quarantaineplasma. De controlegroep ontving geen plasma voorafgaand aan de ingreep. De mediane leeftijd van patiënten in de plasmagroep was 64 jaar (interkwartiel range 54 tot 70) en van de controlegroep 66 jaar (interkwartiel range 62 tot 72). De groepen verschilden niet van elkaar op baselinekenmerken, echter kwam leverziekte vaker voor bij patiënten in de controlegroep, 17/38 (45%) patiënten, ten opzichte van 6/38 (16%) patiënten in de plasmagroep. Profylactische doseringen van laagmoleculaire heparine was standaardzorg in alle geïnccludeerde patiënten. De studie werd vroegtijdig gestaakt in verband met trage inclusie snelheid.

Resultaten

25 *Optreden van bloedingscomplicaties (binnen 24 uur)*

Bloedingscomplicaties werden in de studie van Müller (2015) onderverdeeld in major en minor bloedingen, maar omdat er slechts één major bloeding is voorgekomen werden major en minor bloedingen samen geanalyseerd. In de plasmatransfusie groep kregen 8 van de 38 patiënten (21,1%) een bloeding in vergelijking met 6 van de 38 patiënten (15,8%) in de groep die geen plasma kreeg ($p = 0,77$).

Noodzaak tot interventie

Het was bij geen enkele patiënt noodzakelijk om een chirurgische of interventie radiologische interventie te verrichten.

Noodzaak tot transfusie van RBC

In de eerste 24 uur na de ingreep werd in de groep patiënten die een profylactische plasmatransfusie ontvingen 1 unit RBC toegediend (0 tot 2), in vergelijking met 1 unit RBC (0 tot 3) in de groep die geen plasma ontving ($p = 0,91$). De resultaten werden in de studie (Müller, 2015) gepresenteerd als mediaan (interkwartile range).

Mortaliteit

In de profylactische plasmatransfusie groep overleden 19 van de 38 patiënten (51%) in vergelijking met 27 van de 38 patiënten (71%) in de controlegroep ($p = 0,08$). Müller (2015), rapporteerde dat, ondanks randomisatie, meer patiënten met een leverziekte in de controlegroep terecht zijn gekomen, 45% versus 16% in de plasmatransfusie groep. De studie (Müller, 2015) voerde een lineaire regressieanalyse uit die aantoonde dat leverziekte de enige voorspeller voor mortaliteit bleek te zijn. Dus leverziekte is een confounder voor mortaliteit.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten optreden van bloedingscomplicaties en noodzaak tot transfusie van RBC met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoepzet (risk of bias: inadequate blinding van patiënten en zorgverleners; het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is voor deze uitkomstmaat niet gedowngrade voor de disbalans in patiënten met leverziekte tussen de twee studiegroepen omdat het stollingsprofiel tussen beide groepen niet significant verschillend was (factor levels, natural anticoagulants, trombine generatie) en daarmee risico op vertekening voor de uitkomstmaat bloedingscomplicaties laag wordt ingeschat.

5

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd gezien risico op vertekening door de disbalans van patiënten met leverziekte tussen de twee studiegroepen en het zeer geringe aantal patiënten en events, veroorzaakt door trage inclusie (imprecisie). Gezien de objectieve aard van deze uitkomstmaat werd niet afgetrokken voor inadequate blinding van patiënten en zorgverleners.

10

Conclusies

Optreden van bloedingscomplicaties gerelateerd aan interventie

Laag GRADE	Er is geen verschil in het optreden van bloedingscomplicaties bij patiënten met verbruikscogulopathie die niet bloeden en een ingreep ondergaan, ongeacht of er wel of geen plasma wordt toegediend. <i>Bronnen: (Müller, 2015)</i>
-----------------------	--

20

Noodzaak tot transfusie van RBC

Laag GRADE	Er is geen verschil in de noodzaak tot RBC transfusie bij patiënten met verbruikscogulopathie die niet bloeden en een ingreep ondergaan, ongeacht of er wel of geen plasma wordt toegediend. <i>Bronnen: (Müller, 2015)</i>
-----------------------	--

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens om een conclusie te kunnen trekken over het effect van plasma versus geen plasma op de mortaliteit bij patiënten met verbruikscogulopathie die niet bloeden en een ingreep ondergaan. <i>Bronnen: (Müller, 2015)</i>
----------------------------	--

Noodzaak tot interventie

- GRADE	Er is geen verschil in de noodzaak tot interventies bij patiënten met verbruikscogulopathie die niet bloeden en een ingreep ondergaan, ongeacht of er wel of geen plasma wordt toegediend. <i>Bronnen: (Müller, 2015)</i>
--------------------	--

25

Optreden van bloedingen, noodzaak tot transfusie van RBC en mortaliteit bij patiënten met verbruikscogulopathie die geen interventie ondergingen

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die het effect van profylactische plasmatransfusie op het optreden van bloedingscomplicaties, noodzaak
--------------------	--

	tot RBC transfusie of mortaliteit onderzochten bij niet bloedende patiënten met een verbruikskoagulopathie zonder dat er een interventie plaatsvond.
--	--

Overwegingen

De gevonden literatuur is zeer beperkt en bevat alleen een gerandomiseerde studie naar het effect van plasma op het optreden van interventie gerelateerde

5 bloedingscomplicaties bij intensive care patiënten met een coagulopathie. De studie werd vroegtijdig beëindigd in verband met een lage inclusie snelheid. Er werden geen vergelijkende studies gevonden naar het effect van plasma bij patiënten met een verbruikskoagulopathie die geen interventie ondergingen. Om tot een onderbouwde
10 aanbeveling te komen zijn de volgende overwegingen meegenomen.

Een belangrijke vraag is in welke mate er sprake is van een verhoogd bloedingsrisico bij patiënten met een verbruikskoagulopathie (inclusief diffuse intravasale stolling). Op basis van verschillende observationele studies lijkt aannemelijk dat het risico op ernstige
15 bloedingscomplicaties <1% is voor bijvoorbeeld een centraal veneuze lijn (Doerfler, 1996; Mumtaz, 2000; Muller, 2015; Foster, 1992) en thoracocentese (Hibbert, 2013). Voor een (percutane) tracheotomie is dit risico 0 tot 5% (Brass, 2016; Veelo, 2012; Pandit, 2006). In de studies van Doerfler en Foster werd geen plasma transfusie gegeven. In de studies van Mumtaz, Muller, Veelo, Hibbert werd geen verschil in
20 bloedingscomplicaties gezien tussen patiënten die wel of niet met plasma getransfundeerd werden. Daarnaast is de frequentie van spontane bloedingscomplicaties bij patiënten met een verbruikskoagulopathie (inclusief diffuse intravasale stolling) zeer laag (Gando, 2013; Vincent, 2013). Opgemerkt dient te worden dat er in de genoemde studies variabiliteit was in de mate van PT en aPTT verlenging, maar dat deze in het merendeel van de gevallen <2x verlengd waren.

25 Om in te schatten of er sprake is van een verhoogd bloedingsrisico bij de patiënt wordt in de praktijk gebruik gemaakt van de plasmatische stollingstesten (PT, INR, aPTT). Deze vormen echter geen adequate afspiegeling van het in vivo bloedingsrisico (Segal, 2005). Tenslotte is het van belang of plasma transfusie inderdaad zorgt voor een meer pro
30 hemostatische balans bij patiënten met een coagulopathie. Bij ernstig zieke patiënten is dit niet aangetoond, meest waarschijnlijk omdat plasma ook anticoagulante eiwitten bevat (Muller, 2015).

35 Plasma transfusie heeft potentieel nadelige effecten zoals volume overbelasting, transfusie gerelateerde longschade en virale transmissie (Dara, 2005). Waarbij wel dient opgemerkt te worden dat sinds het uitsluiten van vrouwelijke plasma donoren het risico op transfusie gerelateerde longschade sterk verminderd is (trip rapport 2017).

Op grond van:

- 40 1. bovenstaande overwegingen, namelijk een laag bloedingsrisico bij verbruikskoagulopathie inclusief DIS, het feit dat plasmatische stollingstesten geen goede voorspeller van het in vivo bloedingsrisico zijn en het ontbreken pro coagulant effect van plasma transfusie en
- 45 2. de potentieel nadelige effecten en kosten van plasma transfusie, is profylactische toediening van plasma aan niet bloedende patiënten met een verbruikskoagulopathie niet rationeel.

Gezien het aantal voortijdig gestopte studies en bovenstaande argumenten is het niet te verwachten dat er nog nieuwe studies uitgevoerd zullen worden naar de effectiviteit van plasma bij patiënten met een verbruikscoagulopathie. Het lijkt eerder zinvol om studies te verrichten naar de optimale identificatie van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico. Vervolgstudies zouden zich dan kunnen richten op de adequate correctie van een daadwerkelijk verhoogd bloedingsrisico.

Aanbeveling

Geef geen profylactisch plasma aan niet-bloedende patiënten met een verbruikscoagulopathie met afwijkende plasmatische stoltesten die al dan niet een interventie moeten ondergaan.

10

Literatuur

- Reiter N, Wesche N, Perner A. The majority of patients in septic shock are transfused with fresh-frozen plasma. *Dan Med J.* 2013 Apr;60(4):A4606.
- Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul.
- 15 Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2667-71.
- Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest.* 1996 Jul;110(1):185-8. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, Rowe M, Henry-Tillman RS, Heaton K, Mancino AT, Muldoon RL, Klimberg VS, Broadwater JR, Westbrook KC, Lang NP. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am J Surg.* 2000 Dec;180(6):503-5.
- 20 Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg.* 1992 Mar;127(3):273-5.
- Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, Kushimoto S, Tanjoh K, Mayumi T, Ikeda T, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ogura H, Koseki K, Sakamoto Y, Takayama Y, Shirai K, Takasu O, Inoue Y, Mashiko K, Tsubota T, Endo S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013 Dec 16;17(6):R297.
- 30 Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pacht J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2069-79.
- 40 Hall DP, Estcourt LJ, Doree C, et al. Plasma transfusions prior to insertion of central lines for people with abnormal coagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD011756. Review. PubMed PMID: 27647489.
- 45 Hibbert RM, Atwell TD, Lekah A, Patel MD, Carter RE, McDonald JS, Rabatin JT. Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients with abnormal preprocedural coagulation parameters. *Chest.* 2013 Aug;144(2):456-463.

- Müller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion*. 2015;55(1):26-35; quiz 25. PubMed PMID: 24912653.
- 5 Müller MC, Straat M, Meijers JC, Klinkspoor JH, de Jonge E, Arbous MS, Schultz MJ, Vroom MB, Juffermans NP. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):989-97.
- 10 Müller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, Vink R, Karakus A, Straat M, Binnekade JM, de Jonge E, Vroom MB, Juffermans NP. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion*. 2015 Jan;55(1):26-35;Pandit RA, Jacques TC. Audit of over 500 percutaneous dilational tracheostomies. *Crit Care resusc*. 2006 Jun;8(2):146-50.
- 15 Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005 Sep;45(9):1413-25.
- 20 Veelo DP, Vlaar AP, Dongelmans DA, Binnekade JM, Levi M, Paulus F, Berends F, Schultz MJ. Correction of subclinical coagulation disorders before percutaneous dilatational tracheotomy. *Blood Transfus*. 2012 Apr;10(2):213-20.
- 25 Watson DM, Stanworth SJ, Wyncoll D, McAuley DF, Perkins GD, Young D, Biggin KJ, Walsh TS. A national clinical scenario-based survey of clinicians' attitudes towards fresh frozen plasma transfusion for critically ill patients. *Transfus Med*. 2011 Apr;21(2):124-9.
- 30 Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327-30.

Bijlagen bij module 1a

Kennislacunes

- 5 Het lijkt eerder zinvol om studies te verrichten naar de optimale identificatie van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico. Vervolgstudies zouden zich dan kunnen richten op de adequate correctie van een daadwerkelijk verhoogd bloedingsrisico.

Evidencetabellen

10 **Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹**

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met verbruikskoagulopathie om spontane of procedure gerelateerde bloedingscomplicaties te voorkomen?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Müller, 2015	Type of study: parallel-group, multi-centre, randomised, open-label trial with blinded endpoint evaluation. Setting: participants recruited at two university hospitals and	<u>Inclusion criteria:</u> People over 18 years old admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with an INR of 1.5 to 3.0 and undergoing insertion of a central venous catheter, thoracocentesis, percutaneous tracheotomy, or drainage of abscess or fluid collection Patients treated with low-molecular-weight	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients received a single dose of 12 mL/kg FFP. Fresh-frozen quarantine plasma, manufactured by Sanquin, the Dutch National Bloodbank, was used. Transfusion amount was rounded to whole units.	Describe control (treatment/procedure/test): No plasma. Use of low-molecular-weight heparin in a prophylactic dose was standard care in all patients	<u>Length of follow-up:</u> Patients were observed for 24 hours after planned invasive procedure <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) 2 (5) Reasons: No intervention	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Procedure-related bleeding, occurring within 24 hours after the procedure. Bleeding was assessed using a tool validated in the critically ill (HEME).	The major limitation of this trial was that it was stopped early due to slow inclusion. Despite the addition of extra recruitment sites, the study was only able to randomise 20% of the targeted

	<p>two large teaching hospitals.</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Source of funding: The study was funded by ZonMw Netherlands, Organization for Health, Research and Development, The Hague, The Netherlands (Project 171002206).</p>	<p>heparin or heparin in therapeutic dose were eligible if medication was discontinued for an appropriate period.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with clinically overt bleeding (defined as either a decrease in hemoglobin (Hb) > 1.6 g/dL or a need for transfusion or hemodynamic instability due to bleeding at the time of the procedure) or with a thrombocytopenia of not more than $30 \times 10^9/L$ - Patients treated with vitamin K antagonists, activated protein C, abciximab, tirofiban, ticlopidine, or prothrombin complex concentrates. - Patients with a 			<p>Control: N (%) 3 (7,5) Reasons: no intervention</p>	<p><u>Major bleeding was defined as bleeding accompanied by any of the following: a decrease in Hb by more than 2 g/dL in the absence of another cause of bleeding, transfusion of 2 or more units RBCs without an increase in Hb, a decrease in systolic blood pressure by more than 20 mmHg, an increase in heart rate by 20 beats/min or more, or wound-related bleeding requiring an intervention.</u></p> <p><u>Minor bleeding was defined as prolonged bleeding at the site of insertion or increase in size of subcutaneous hematoma</u></p>	<p>participant number.</p> <p>There was an imbalance in the number of participants with a history of liver disease between treatment arms. 45% (17/38) of participants had liver disease in the no FFP arm whereas only 16% (6/38) had liver disease in the FFP arm.</p> <p>People with liver disease are known to have re-balanced haemostasis with a decrease in both pro-coagulant and anticoagulant clotting factors (Habib 2014; Kujovich 2015), therefore people</p>
--	--	---	--	--	--	---	--

		<p>history of congenital or acquired coagulation factor deficiency or bleeding diathesis</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 40 Control: 41</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Median age (IQR range):</i> I: 64 (54 – 70) C: 66 (62 – 72)</p> <p><i>Sex:</i> I: 67% M C: 47% M</p> <p>Groups comparable at baseline?</p> <p>Groups were balanced with respect to demographic variables and disease severity scores. However, in patients randomly assigned to the</p>				<p>None of the patients experienced a fatal bleeding. Overall, one major and 13 minor bleedings occurred (Table 3). As the primary outcome of major bleeding only occurred once, meaningful statistical analysis was not possible. Therefore, bleeding data (major and minor bleeding complications) were aggregated into bleeding and no bleeding categories. Occurrence of bleeding did not differ between groups (eight events in the FFP group compared to six in the nontransfused group, $p = 0.77$; Table 3).</p>	<p>with liver disease may be less likely to bleed than other people with abnormal coagulation (measured using INR).</p>
--	--	---	--	--	--	---	---

		<p>nontransfused group, liver disease was more frequent ($p = 0.006$). Baseline values of coagulation tests, Hb, and lung injury scores did not differ between the two groups, nor did preprocedural use of anticoagulant medication (Table 1). Central catheter placement was the most frequent intervention (76% in the FFP transfusion and 78% in the nontransfused group; Table 2).</p>				<p><u>RBC transfusion (units) in the first 24 hr after intervention median (interquartile range)</u> FFP transfusion: 1 (0-2) No FFP transfusion: 1 (0-3) $p = 0.91$</p> <p><u>Mortality</u> Mortality tended to be higher in the nontransfused group (51% mortality in patients transfused with FFP compared to 71% in those not transfused with FFP before the intervention ($p = 0.08$); Table 4). Additional linear regression demonstrated that liver disease was the sole predictor for mortality ($p = 0.056$). Hereby, liver disease</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						was a confounder for mortality.	
--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
- 5 2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

10 *Research question: Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met verbruikcoagulopathie om spontane of procedure gerelateerde bloedingscomplicaties te voorkomen?*

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
Müller, 2015	The randomization procedure was Web-based, using permuted blocks and was stratified by study center and type of invasive procedure. Patients could only be randomized once	Unlikely (unlikely/likely/unclear)	Likely, investigators and clinicians were unblinded to the intervention. It is unclear how many participants were sedated and not aware of the intervention. "Since manufacturing a	Likely, investigators and clinicians were unblinded to the intervention. It is unclear how many participants were sedated and not aware of the intervention. "Since manufacturing a	Unlikely, the potential bleeding site was assessed by a physician blinded to the intervention who filled out a predefined bleeding score form consisting of blood	Unlikely, the primary outcome was pre-specified and reported ("procedure related relevant bleeding, occurring within 24 hours after the procedure").	Unlikely, all participants who were randomised and underwent an invasive procedure were included in the analysis	Unlikely, all participants who were randomised and underwent an invasive procedure were included in the analysis

	(e.g., for one procedure).		completely matched placebo in full compliance with the current good manufacturing practice standards was considered not possible, a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) design was chosen.”	completely matched placebo in full compliance with the current good manufacturing practice standards was considered not possible, a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) design was chosen.”	pressure, heart rate, Hb level, and occurrence of procedure-related bleeding with or without the need for intervention or transfusion. Subsequently this blinded physician assigned a score of major bleeding, minor bleeding, or no bleeding at 1 and 24 hours after the intervention.	Minor changes were made to secondary outcomes between trial registration (https://clinicaltrials.gov/) and reporting. Acute lung injury was reported at 24 hours, rather than 48 hours as specified in the trial registration. No evaluation of costs was reported, despite this being registered as a secondary outcome		
--	----------------------------	--	--	--	---	--	--	--

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – oktober 2018	<p>1 (plasmatransfus* or (plasma adj4 transfus*) or ffp).ti. (755)</p> <p>2 exp Blood Coagulation Disorders/ or (coagulat* or coagulopath*).ti,ab,kw. or 'blood clotting'.ti,ab,kw. (177421)</p> <p>3 1 and 2 (215)</p> <p>4 limit 3 to english language (178)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (369586)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1792762)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3048112)</p> <p>8 5 or 6 or 7 (4497106)</p> <p>9 4 and 8 (94)</p> <p>10 4 and 5 (12)</p> <p>11 4 and 6 (54)</p> <p>12 4 and 7 (62)</p> <p>13 10 or 11 or 12 (94)</p> <p>= 94</p>	189
Embase (Elsevier)	<p>('plasma transfusion'/exp/mj OR plasmatransfus*:ti OR (plasma NEAR/4 transfus*):ti OR ffp:ti)</p> <p>AND ('blood clotting disorder'/exp OR coagulat*:ab,ti OR coagulopath*:ti,ab OR 'blood clotting':ti,ab)</p> <p>AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p>	

	<p><i>Observationeel onderzoek:</i> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 161</p>	
--	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Hall, 2016	Review includeerde 1 studie, namelijk Müller (2015). Review analyseerde alleen de ingreep Central line insertion. Müller (2015) includeerde meerdere ingrepen. Deze studie wordt om deze reden geëxcludeerd en de studie van Müller (2015) geïnccludeerd.
Desborough, 2015	Geïnccludeerde patiënten betreffen CPB. Objective was: To evaluate the risk to benefit ratio of FFP transfusion in cardiovascular surgery for the treatment of bleeding patients or for prophylaxis against bleeding. Eens met exclusie?
Karam, 2013	Onjuiste vergelijking. Objective is: use of a restrictive versus a liberal plasma transfusion threshold affects mortality or morbidity in critically ill patients, and to assess the clinical effects of different plasma transfusion thresholds in critically ill patients.
Biu, 2018	Voldoet niet aan selectiecriteria: multivariate analyse ontbreekt.
Al-Abdi, 2018	Vergelijking is niet plasma vs geen plasma, maar solvent-detergent plasma (SDP) and cryoprecipitate transfusion vs SDP/Cryoprecipitate-T. Daarnaast populatie neonaten, wordt beschreven in UV4.
Tinmouth, 2016	Betreft geen systematisch review, wellicht relevant voor overwegingen.
Keir, 2016	Studiepopulatie betreft neonaten, wordt beschreven in UV4. Daarnaast werden studies geïnccludeerd zonder controlegroep of met een onjuiste vergelijking zoals gedefinieerd in de PICO (bijvoorbeeld therapeutische plasmatransfusie ipv profylactisch).
Karam, 2015	Onjuiste vergelijking, studie vergeleek de verschillende indicatiegroepen voor een plasmatransfusie. Daarnaast werden de gewenste uitkomstmaten niet gerapporteerd.
Reiter, 2013	Onjuiste patiëntenpopulatie. Bloedende patiënten werden ook geïnccludeerd, er ontbreekt een subgroep analyse van de gewenste populatie.
Hall, 2012	Studie rapporteert niet de gewenste uitkomstmaten. Studie focust vooral op het onderzoeken van indicaties om wel of geen plasma te geven aan patiënten die een line insertion moeten ondergaan. De platelet count, INR APTT en Fibrinogen voor en na FFP met elkaar vergeleken en werd niet de vergelijking tussen de plasma groep en niet plasma-groep gemaakt.
Desborough, 2012	Betreft geen systematisch review.
Dani, 2009	Onjuiste vergelijking; studie vergeleek een screeningstrategie ten opzichte van geen screeningstrategie. Studiepopulatie betreft neonaten, wordt beschreven in UV4.
Pisciotto, 2008	Studiepopulatie betreft neonaten, wordt beschreven in UV4. Daarnaast geen systematische review.
Stanworth, 2007	Geen systematische review.
Gajic, 2006	Review van onvoldoende methodologische kwaliteit; in- en exclusiecriteria, exclusietabel en risk of bias beoordeling ontbreken.
Dara, 2005	Beantwoord niet de uitgangsvraag; multivariate analyse voor de geformuleerde uitkomstmaten ontbreekt.

Lerner, 2000	Onjuiste vergelijking, studie vergeleek twee groepen die plasma ontvingen i.p.v. controlegroep zonder plasma.
Warner, 2018	Beantwoord niet de uitgangsvraag; onjuiste vergelijking; studie onderzocht het effect van de dosis plasma op veranderingen in INR. Tevens werden de geformuleerde uitkomstmaten niet gerapporteerd.
Warner, 2017	Onjuiste studiepopulatie, meer dan 40% van de populatie gebruikte warfarine.
Warner, 2016	Onjuiste studiepopulatie, 31% in de niet plasma groep en 24.5% in de plasma groep heeft warfarine gebruikt. Daarnaast konden ook poli patiënten geïncludeerd worden.
Jia, 2016	Onjuiste studiepopulatie, meer dan 60% van de populatie heeft warfarine gebruikt.
Watkins, 2015	Betreft geen systematische review.
Shukri, 2015	Studiepopulatie betreft neonaten, wordt beschreven in UV4. Daarnaast geen systematische review.
Soundar, 2014	Onjuiste vergelijking. Het betroffen niet alleen profylactische plasmatransfusies, 39% betrof therapeutische plasmatransfusies (plasmatransfusies gedurende een bloeding) Daarnaast bestond de patiëntenpopulatie uit 39% bloedende patiënten en 22% neonaten. Er werden geen subanalyses gedaan.
Sezik, 2014	Geen vergelijkende studie, niet de gewenste uitkomstmaten.
Labarinas, 2013	Betreft geen systematische review.
Anglin, 2013	Geen multivariate analyse van gewenste uitkomstmaten.
Carino, 2012	Geen multivariate analyse van de gewenste uitkomstmaten.
Matevosyan, 2011	Beantwoord niet de uitgangsvraag. Onjuiste vergelijking. Vergelijking van plasma vs plasma (before after design). Daarnaast werden niet de gewenste uitkomstmaten gerapporteerd: PT, INR, and PTT.
Heim, 2009	Geen vergelijkende studie.
Holland, 2006	Geen systematische review.
Solheim, 2003	Geen origineel artikel; letter to the editor
Gunawardana, 1996	Geen systematische review.

Geldigheid en Onderhoud

- OPM: de teksten onder Geldigheid en Onderhoud bij individuele uitgangsvragen worden gebundeld tot de module Geldigheid en Onderhoud dat onder aanverwante producten
- 5 wordt opgenomen in de Richtlijndatabase. Dit hoofdstuk geeft tevens aan welke modules naar verwachting voor de praktijk het meest onderhoudsintensief zijn, en vormt daarmee een leidraad voor toekomstige modulaire updates.

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

- 10 Geef aan of er vanuit deze module verwezen moet worden naar andere richtlijnen of modules (zowel binnen richtlijn bloedtransfusiebeleid als andere richtlijnen). Doe dit ook in de lopende tekst waar relevant.

Module 1b Purpura Fulminans ten gevolge van een aangeboren of verworven ernstige proteïne C/S deficiëntie

Uitgangsvraag

- 5 Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) plasmatransfusie als behandelingsmodaliteit bij patiënten met purpura fulminans (PF) veroorzaakt door een aangeboren of verworven ernstige proteïne C/S deficiëntie?

Inleiding

- 10 Purpura fulminans (PF) is een zeldzame levensbedreigende aandoening gekenmerkt door uitgebreide endovasculaire trombose die onder andere resulteert in bloedende huidnecrose (purpura). Het syndroom is beschreven als
- 15 a. Acute infectieuze purpura fulminans bij (ernstige) bacteriële en in zeldzame gevallen virale infecties. Daar in deze setting purpura fulminans beschouwd kunnen worden als een trombotisch subtype van een gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS), wordt voor de indicaties van een eventuele plasmatransfusie verwezen naar de betreffende paragraaf in deze module(verwijzen naar uitgangsvraag UV1a Profylactische plasmatransfusie bij patiënten met een verbruikscoagulopathie die niet bloeden en al dan niet een interventie moeten ondergaan”.
 - 20 b. Minder frequent als idiopathische, ook wel postinfectieuze purpura fulminans, een auto-immuun fenomeen dat in meer dan 90% wordt voorafgegaan door anderszins goedaardige (kinder)infecties en wordt gekenmerkt door (kruis reagerende) autoantistoffen tegen m.n. proteïne S en uiterst zelden proteïne C.
 - 25 c. Uiterst zeldzaam als neonatale purpura fulminans, reeds bij de geboorte of de eerste paar levensdagen aanwezig, bij een aangeboren ernstige proteïne-C of homozygote proteïne S deficiëntie
 - 30 d. Hemorragische huidnecrose, beschreven bij het opstarten van uitsluitend vitamine K antagonisten als antistollingsbehandeling bij patiënten met een proteïne C/S, deficiëntie

Wat is de huidige situatie:

- 35 Bij purpura fulminans en verdenking op een ernstig proteïne C/S tekort is correctie van het proteïne C/S gehalte onderdeel van het behandeladvies. Waar voor proteïne S plasma de enige optie is bestaat er voor proteïne C ook Ceprotin^R, proteïne C concentraat, als alternatief. Door de hoge concentratie proteïne C (100 IE proteïne C/ ml), kunnen kleinere volumina worden gegeven en wordt volume overbelasting voorkomen.

40 Knelpunten t.a.v. plasmatransfusie zijn:

Oneigenlijke toediening van plasma, het risico van onder behandeling en overvulling tgv de lage concentratie proteïne C en S (0,6-0,8 IE/ ml plasma) bij ernstig zieke patiënten. Gezondheidswinst: voorkomen van oneigenlijk gebruik van plasma

45

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) plasmatransfusie als behandelingsmodaliteit bij patiënten met purpura fulminans (PF)

5 veroorzaakt door een aangeboren of verworven ernstige (primaire) proteïne C/S deficiëntie?

P: Patiënten met purpura fulminans (PF) t.g.v. aangeboren of verworven proteïne C/S deficiëntie

I: Plasmatransfusie als behandelmodaliteit

10 C: Geen plasma, proteïne C concentraat (Ceprotin^R)

O: Optreden van trombotische complicaties (definities uit studies aanhouden) (multi-orgaan falen), noodzaak tot interventie (chirurgie, amputatie extremiteiten), correctie proteïne C, overleving, mortaliteit.

15 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte optreden van trombotische complicaties een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en noodzaak tot interventie (chirurgie, amputatie extremiteiten), correctie proteïne C, overleving en mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

20

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

25 In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar studies over plasmatransfusies als behandelmodaliteit bij patiënten met Purpura Fulminans (PF) t.g.v. aangeboren proteïne C/S deficiëntie of verworven proteïne C/S deficiëntie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 95 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie naar het optreden van trombotische complicaties (multi-orgaan falen), noodzaak tot interventie (chirurgie, amputatie extremiteiten), correctie proteïne C, overleving en mortaliteit bij patiënten met purpura fulminans die een plasmatransfusie ondergingen in vergelijking met deze patiëntenpopulatie aan wie geen plasmatransfusie of proteïne C concentraat is

30 gegeven. Overige selectiecriteria waren: ten minste een multivariate analyse indien het observationele studies betrof. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studie definitief geselecteerd.

40

Resultaten

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse, daarom zijn er voor deze module geen evidence- en risk of bias tabellen opgenomen.

45 **Samenvatting literatuur**

Er werden geen studies geïncludeerd voor de systematische literatuuranalyse.

Overwegingen

Purpura fulminans (PF), door een aangeboren of verworven ernstig (primair) proteïne C/S tekort, is een uiterst zeldzame en ernstige complicatie als gevolg van een disbalans in de hemostase. In de literatuur is het niet duidelijk waarom slechts enkele patiënten met een proteïne C/S tekort purpura fulminans (PF) ontwikkelen, ontbreken gerandomiseerde studies naar de afzonderlijke effectiviteit van plasma en zijn er alleen case reports en series met een combinatie van verschillende behandelings-modaliteiten beschreven. Plasma bevat zowel proteïne C en S en heeft als voordeel dat het in alle ziekenhuizen direct beschikbaar is. Belangrijke nadelen zijn de risico's op onderbehandeling, het grote volume plasma noodzakelijk (concentraties proteïne C en S 0,6-0,8 IE/ ml plasma) en de frequente toediening daarvan (T1/2 proteïne C 6-16 uur, T1/2 proteïne S 36 uur). In lijn met internationale richtlijnen adviseert de werkgroep daarom bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie met purpura fulminans of een door een vitamine K-antagonist geïnduceerde huidnecrose plasma alleen te gebruiken indien proteïne C concentraat niet beschikbaar is (Colling, 2018). In die gevallen waarin bij een ernstige proteïne S deficiëntie correctie noodzakelijk is staat alleen plasma ter beschikking. Bij gebruik van plasma adviseert de werkgroep zowel voor proteïne S als proteïne C een initiële dosis van 15 tot 20 mL/kg te gebruiken en de daaropvolgende dosering te titreren opgeleide van de opbrengst bij de individuele patiënt (rekening houdend met het feit dat de eerder genoemde halfwaardetijd van proteïne C/S aanzienlijk verkort kunnen zijn tijdens acute trombose of bij verhoogde klaring tgv S/C specifieke antistoffen). T.a.v. het gebruik van ofwel single donor Quarantaineplasma (FFP) of wel gepoold SD plasma (Omniplasma) is het belangrijk dat door het poolen weliswaar een product wordt verkregen met een beter gestandaardiseerde samenstelling, maar dat proteïne S (net als het alfa-2 antiplasmine) labiel is voor de SD-chemicaliën en de SD-behandeling effect heeft op de concentratie van proteïne S (0,63 ± 0,08 IE/ml t.o.v. 0,56-1,68 IE/ml bij 100 gezonde bloeddonoren). Voor aanvullende bijzonderheden raadpleeg https://www.sanquin.org/binaries/content/assets/plasma-ifus/omniplasma_spc.pdf

30 **Aanbeveling**

1. Geef plasma in de acute fase bij Purpura Fulminans tgv een proteïne S deficiëntie. Geef bij Purpura Fulminans tgv een proteïne C deficiëntie alleen plasma indien proteïne C concentraat (Ceprotin®) niet (tijdig) beschikbaar is.
2. Gebruik zowel voor proteïne S als proteïne C substitutie een initiële plasma dosis van 15 tot 20 mL/kg. Herhaal plasma transfusie in principe a 12 uur, maar gebruik bij de individuele patiënt ook eerdere opbrengsten en aanvullende kliniek (effect van additionele therapeutische maatregelen) voor timing en dosering. Streef daarbij naar dal spiegels voor het vrij proteïne S en voor de proteïne C-activiteit van > 25 internationale eenheden/dL.

Literatuur

Colling ME, Bendapudi PK. Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfus Med Rev.* 2018 Apr;32(2):69-76.
35 www.sanquin.org/binaries/content/assets/plasma-ifus/omniplasma_spc.pdf

Bijlagen bij module 1b

Evidence tabellen

- 5 Aangezien er geen studies geïnccludeerd zijn voor de systematische literatuuranalyse, bevat deze module geen evidence- en risk of bias tabellen.

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Findley T, 2018	Studie betreft een case report. Geen systematische review
Thakkar, 2010	Studie betreft een case report. Geen systematische review
Manco-Johnson, 2016	Voldoet niet aan PICO: andere vergelijking, namelijk protein C concentraat vs historical control group (bijv. FFP of conventional anticoagulants).
Veldman, 2010	Voldoet niet aan de PICO: andere vergelijking; Alle geïnccludeerde patiënten ontvingen Protein C concentraat. Survivors werden met non-survivors vergeleken
De Carolis, 2010	Geen origineel artikel; narratief review, geen systematische review
Knoebl, 2008	Geen origineel artikel; narratief review, geen systematische review
Goldenberg, 2008	Geen origineel artikel; Narratief review, geen systematische review
Thornburg, 2006	Geen origineel artikel; Narratief review, geen systematische review
Warner, 2003	Geen vergelijkende studie. Studie voldoet niet aan de vergelijking zoals geformuleerd in de PICO.
Rivard, 1995	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series.
Baliga, 1995	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series
Branson, 1983	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case report
Fruchtman, 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series
Monagle, 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case report
Limperger, 2014	Studie voldoet niet aan de vergelijking zoals geformuleerd in de PICO. Voldoet daarnaast niet aan de patiëntenpopulatie; slechts 5 van de 25 geïnccludeerde patiënten hadden purpura fulminans. Geen subgroepanalyses uitgevoerd.
de Kort, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case report
Fischer, 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series.
Hassan, 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series
Gurgey, 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek. Studie voldoet niet aan de vergelijking zoals geformuleerd in de PICO.

Van Ommen, 2002	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case report
Chuansumrit, 2001	Voldoet niet aan de selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek. Studie voldoet niet aan de vergelijking zoals geformuleerd in de PICO. Daarnaast voldoet patiëntenpopulatie niet; 3/60 patiënten hadden purpura fulminans.
Levin, 1995	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen vergelijkend onderzoek, namelijk case series.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1948 – september 2018	<p>1 exp Blood Transfusion/ or exp Protein C/ or (transfus* or plasma* or ffp or 'protein c').ti,ab,kw. (999891)</p> <p>2 exp PURPURA FULMINANS/ or (purpura adj3 fulmina*).ti,ab,kw. (976)</p> <p>3 1 and 2 (315)</p> <p>4 limit 3 to english language (272)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (368471)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase</p>	95

		<p>iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1790387)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3042757)</p> <p>8 4 and 5 (5) 9 4 and 6 (20) 10 4 and 7 (36) 11 8 or 9 or 10 (51)</p> <p>= 51 (50 uniek)</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>		<p>('fulminating purpura'/exp OR ((purpura NEAR/3 fulmina*):ab,ti)</p> <p>AND ('blood transfusion'/exp OR transfus*:ti,ab OR plasma*:ab,ti OR ffp:ab,ti OR 'protein c'/exp OR 'protein c':ab,ti)</p>	

		<p>AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>Gebruikte filters:</p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR</p>	
--	--	---	--

		<p>(follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 69 (69 uniek)</p>	
--	--	--	--

Module 2 Wat is de indicatie voor plasmatransfusie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase)

5

Uitgangsvraag

Wat is de indicatie voor plasmatransfusie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase)?

10

Voor aanbevelingen over de strategie (anders dan plasma) bij patiënten met een bloeding en/of acute ingreep bij patiënten die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase) wordt een separate module geschreven die onderdeel zal zijn van de richtlijn antitrombotisch beleid

15

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).

Inleiding

20

Bloedingen en met name intracerebrale bloedingen zijn een belangrijke complicatie van trombolytische therapie.

Zowel in de richtlijn antitrombotische beleid (link

25

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html) als in de richtlijn herseninfarct en hersenbloeding

30

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersenbloeding/startpagina_herseninfarct_-_bloeding.html) worden geen (evidence based) behandeladviezen voor patiënten met een bloeding of acute ingreep tijdens of na behandeling met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase) gegeven. In de samenvatting van productkenmerken (SmPC) van trombolytica wordt, bij onvoldoende resultaat van staken medicament en lokale hemostase, transfusie met bloedproducten geadviseerd opgeleide van de kliniek en lab parameters (aPTT, fibrinogeen, PT, trombocyten, Hb). Vanuit de optiek daarmee het fibrinogeen, overige stollingsfactoren en het alfa-2 antiplasmine aan te vullen wordt in vigerende behandelprotocollen bij klinisch belangrijke bloedingen vaak standaard toediening van plasma in een dosis van 10 tot 15mL/kg geadviseerd.

35

40

In de bloedtransfusie richtlijn uit 2011 wordt ten aanzien van het couperen van trombolytica geconcludeerd dat tranexaminezuur het middel is van keus en wordt geadviseerd in geval van bloeding bij een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en een laag fibrinogeen, plasma of een fibrinogeenpreparaat te geven op geleide van de aPTT en fibrinogeenspiegel. De richtlijn bloedtransfusie wordt herzien en vraagt om een update van dit advies. Ten aanzien van de bloedtransfusie richtlijn herziening hebben wij ons expliciet beperkt tot de vraag wat de indicatie voor plasmatransfusie is bij patiënten met een bloeding en/of acute ingreep die behandeld worden met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase). Het volledige advies ten aanzien van de behandelstrategie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die

45

behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase) zal ter zijner tijd worden toegevoegd aan de reeds bestaande module van de van de richtlijn antitrombotisch beleid.

- 5 Coagulopathie wordt in dit hoofdstuk gedefinieerd als een verlaagd fibrinogeen en/of afwijkende stollingsparameters (APTT, PT/INR). Verlaging van het fibrinogeen is het meest rationeel als maat voor een coagulopathie ten gevolge van trombolysie.

Zoeken en selecteren

- 10 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- 15 P: patiënten met bloeding en/of acute ingrepen en behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase);
I: plasma;
C: zie "I", ook in combinaties (pakket);
O: mortaliteit, (couperen van) bloedingen, bijwerkingen.

20 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

25

Zoeken en selecteren (Methode)

- 30 In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar studies (elke studie opzet) naar het beleid bij bloedingen of rondom operatie bij patiënten die trombolytica gebruiken. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 4209 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectief vergelijkende studie bij patiënten die trombolytica gebruiken en een bloeding kregen of ingreep moeten ondergaan waarbij plasma werd vergeleken met geen plasma of placebo en een van de benoemde uitkomstmaten werd gerapporteerd.
- 35 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vier studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studies definitief geselecteerd.

- 40 Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om op te nemen in de literatuuranalyse. Wel werden een aantal reviews, opinion papers en richtlijnen over dit onderwerp gevonden. Ook deze artikelen baseren zich echter niet op prospectief vergelijkend onderzoek. Een aantal van deze reviews en richtlijnen worden bij de overwegingen beschreven.

45

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Conclusie

- GRADE	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar over de effectiviteit van behandeling met plasma van patiënten die trombolytica gebruiken en een bloeding of spoedingreep moeten ondergaan.
--------------------	--

Overwegingen

5 Gerandomiseerd onderzoek naar hoe trombolytica te couperen of bloedingen te behandelen ontbreekt. Het beperkte indicatiegebied voor trombolyse, de verschillende toedieningsroutes die mogelijk zijn, de korte halfwaardetijd van de betreffende middelen, waarbij weliswaar het effect op fibrinogeen en stoltijden langer kan zijn, maakt prospectief onderzoek slecht uitvoerbaar (Matrat, 2013). Tevens wordt het
10 bloedingsrisico beperkt door zorgvuldige selectie van patiënten en het voorkomen van onnodige invasieve procedures, waardoor weinig patiënten met een bloeding beschikbaar zijn voor prospectief onderzoek.

In 2010 beschreef Goldstein een retrospectieve analyse van 2.362 patiënten met een iCVA, waarvan 352 patiënten werden behandeld met trombolyse. Van deze 352
15 patiënten werden 282 patiënten met intraveneuze, 41 patiënten met intra-arteriële en 29 met beide vormen van trombolyse behandeld (Goldstein, 2010). Bij 20 patiënten (5,7%) daarvan werd de behandeling gecompliceerd door een intracerebrale bloeding. Elf van de 20 patiënten (55,0%) werden behandeld met, al dan niet in combinatie, plasma (FFP n=7), cryoprecipitaat (n=5), vitamine K (n=4), bloedplaatjes (n=3) of
20 aminocapronzuur (n=1). Geen van deze interventies was geassocieerd met (een betere) uitkomst. Vanwege de zeer kleine aantallen is het echter onmogelijk het effect van de interventies te beoordelen. In 14 van de 20 patiënten met een bloeding waarbij de fibrinogeen was gemeten, had geen van deze patiënten een fibrinogeen lager dan
25 1gram/L.

In een case report uit 2012 beschreef French een Jehovah's getuige waarbij na een intraveneuze infusie van 1000mg tranexaminezuur in 10 minuten en vervolgens 675 mg (10mg/kg) in één uur er geen toename was van de intracerebrale bloeding (French, 2012).

30 Yaghi beschreef een multicenter retrospectieve review van 3,894 patiënten die vanwege een iCVA binnen 4,5 uur na start van symptomen werden behandeld met intraveneus rtPA. In deze groep patiënten ontwikkelde 128 patiënten een intracerebrale bloeding (3%), waarvan 67 patiënten overleden in het ziekenhuis (Yaghi, 2015). Bij 82 van de 128
35 patiënten (64,1%) werd een follow-up CT gemaakt, waarop bij 26,8% (22 van de 82) progressie van de bloeding werd gevonden. Een fibrinogeen <1,5g/L was geassocieerd met uitbreiding van de bloeding. Acht van de 22 (36,3%) van de patiënten met een uitbreiding van de bloeding had een fibrinogeen <1,5g/L ten opzichte van 15 van de 60
40 patiënten zonder uitbreiding van de bloeding (p = 0,01). Patiënten met toename van de bloeding kregen vaker een bloedplaatjes transfusie, de overige behandelmodaliteiten (plasma, cryoprecipitaat, vitamine K, vier factorenconcentraat, recombinant factor VIIa) waren niet geassocieerd met uitbreiding van de bloeding. Ook hier betreft het een retrospectieve analyse met kleine groepen en is het onmogelijk het effect van de
45 interventies te beoordelen.

- In de literatuur worden behandeladviezen rond het gebruik van plasma, bloedplaatjes, fibrinogeen, overige stollingsfactorconcentraten en tranexaminezuur gegeven op basis van expert opinion mening (Wechsler, 2011; Frontera, 2016) of volgen eerder gepubliceerde richtlijnen (Broderick, 2007; Makris, 2013). In een Canadese richtlijn voor de behandeling van acute beroerte wordt aangegeven dat er geen algemene behandeladviezen te geven zijn voor de behandeling van een (intracerebrale) bloeding als gevolg van trombolysie (Boulanger, 2018).
- 5 Nadelen voor patiënten - als suppletie niet nodig is- zijn onnodige blootstelling aan plasma met name bij patiënten met een geïsoleerde intracerebrale bloeding (vaak 10 ouder, normovolemisch en hypertensief) kans op ontstaan van (transfusie gerelateerde) volume overbelasting, longschade, allergische reacties en een zeer klein risico op transmissie van virussen, of –als geen plasma wordt gegeven en suppletie wel nodig is – onnodige blootstelling aan bloedingsrisico's.
- 15 Het merendeel van de bloedingen ontstaan op plaatsen na recente vasculaire puncties. Bij de meeste patiënten volstaat het staken van de trombolytica, het onderbreken of couperen van de eventueel bijkomende anticoagulantia en TAR's en waar mogelijk lokale (endoscopische, radiologische, chirurgische) hemostase.
- 20 Vanuit de optiek dat bij een intracerebrale bloeding niet alleen de coagulopathie maar mogelijk ook toegenomen vaatdoorlaatbaarheid ten gevolge van metalloproteïnases zoals ADAMTS13 een rol speelt en naast stollingscorrectie, ook bloeddrukcontrole van belang is, hebben wij bij ons advies een onderscheid gemaakt tussen een intracerebrale bloeding, overige bloedingen en ingrepen na trombolysie (Yaghi, 2017).
- 25 Met betrekking tot de plaats van plasmatransfusie, heeft de werkgroep als expert opinion op basis van observationele literatuur en in lijn met gepubliceerde richtlijnen onderstaand aanbevelingen geformuleerd.
- 30 De behandelstrategie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingreep die behandeld worden met trombolytica, omvattende plasma, bloedplaatjestransfusie, fibrinogeen, overige stollingsfactorconcentraten en tranexaminezuur zullen ter zijne tijd worden opgenomen als toevoeging aan de reeds bestaande module van de richtlijn antitrombotisch beleid.

35

Aanbevelingen

Maak bij de indicatie voor plasmatransfusie een onderscheid tussen een geïsoleerde intracerebrale bloeding, overige bloedingen en ingrepen na trombolysie.

Geïsoleerde Intracerebrale bloeding tijdens/binnen 24 uur na trombolysie

Er bestaat in het algemeen geen indicatie voor plasma. Geef alleen plasma bij een aangetoonde coagulopathie (verlaagd fibrinogeen en/of afwijkende stollingstesten) waarbij correctie anderszins niet mogelijk of gecontra-indiceerd is.

40 Overige bloeding tijdens/binnen 24 uur na trombolysie

Indien hemodynamisch instabiel, plasmatransfusie binnen het indicatiegebied voor massaal bloedverlies toepassen. Gebruik in overige situaties alleen plasma bij een aangetoonde coagulopathie (verlaagd fibrinogeen en/of afwijkende stollingstesten) waarbij correctie anderszins niet mogelijk of gecontra-indiceerd is.

Ingrepen tijdens/binnen 24 uur na trombolysie

Maak een individuele risicoafweging indien er binnen 24 uur na trombolysie spoed chirurgie nodig is. Gebruik alleen plasma bij een aangetoonde coagulopathie (verlaagd fibrinogeen en/of afwijkende stollingstesten) waarbij correctie anderszins niet mogelijk of gecontra-indiceerd is.

Literatuur

- Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48(12): e343-e61.
- 5 Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1451-7.
- French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):107-11. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology* 2010; 67(8): 965-9.
- 10 Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 2011; 364(22): 2138-46.
- 15 Matrat A, De Mazancourt P, Derex L, et al. Characterization of a severe hypofibrinogenemia induced by alteplase in two patients thrombolysed for stroke. *Thrombosis research* 2013; 131(1): e45-8.
- 20 Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology* 2010; 67(8): 965-9.
- Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocritical care* 2016; 24(1): 6-46.
- 25 Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38(6): 2001-23.
- 30 Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in H. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British journal of haematology* 2013; 160(1): 35-46.
- Boulangier JM, Lindsay MP, Gubitz G, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke* 2018; 13(9): 949-84.
- 35 Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke After Thrombolysis With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator A Review of Natural History and Treatment. *JAMA*. 71 (9): 1180-1185, 2014.
- 40

Bijlagen bij module 2

Evidencetabellen

- 5 Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden en derhalve zijn er geen evidence tabellen opgesteld.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: 2A: Wat is de beste behandelstrategie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase)?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 23-01-2018
Periode: > 1946	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – januari 2018	<p>1 exp STREPTOKINASE/ or exp Urokinase-Type Plasminogen Activator/ or exp Tissue Plasminogen Activator/ or exp ANISTREPLASE/ or (streptokinas* or urokinas* or 'tissue plasminogen activator*' or alteplas* or anistreplas* or reteplas* or tenecteplas* or thromboly* or tromboly* or fibrinoly* or antithrombotic or antithrombic).ti,ab,kw. or exp Thrombolytic Therapy/ or exp Fibrinolytic Agents/ (225525)</p> <p>2 exp *Hemorrhage/ or (bleeding or hemorrhage* or haemorrhage* or acute).ti. (672519)</p> <p>3 1 and 2 and (exp Antidotes/ or (antidote* or reversal or revers*).ti,ab,kw.) (780)</p> <p>4 limit 3 to english language (708)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (382671)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1824051)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3113432)</p> <p>8 4 and 5 (33)</p> <p>9 4 and 6 (173)</p> <p>10 9 not 8 (158)</p> <p>11 4 and 7 (184)</p> <p>12 11 not 8 not 10 (117)</p> <p>13 8 or 10 or 12 (308)</p> <p>= 308 (306 uniek)</p>	4209
Embase (Elsevier)	<p>('streptokinase'/exp OR 'urokinase'/exp OR 'tissue plasminogen activator'/exp OR 'alteplase'/exp OR 'anistreplase'/exp OR 'reteplase'/exp OR 'tenecteplase'/exp OR streptokinas*:ti,ab OR urokinas*:ti,ab OR 'tissue plasminogen activator*':ti,ab OR alteplas*:ti,ab OR anistreplas*:ti,ab OR reteplas*:ti,ab OR tenecteplas*:ti,ab OR 'fibrinolytic therapy'/exp OR 'fibrinolytic agent'/exp OR 'plasminogen activator'/exp/mj OR thromboly*:ab,ti OR tromboly*:ab,ti OR fibrinoly*:ab,ti OR antithrombotic:ab,ti OR antithrombic:ab,ti)</p> <p>AND ('bleeding'/exp/mj OR bleeding:ti OR hemorrhage*:ti OR haemorrhage*:ti OR acute:ti)</p> <p>AND ('antidote'/exp OR antidote*:ab,ti OR reversal:ab,ti OR revers*:ab,ti)</p>	

	<p>AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematic Reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) = 39</p> <p><u>Randomized Controlled Trials:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it = 248</p> <p><u>Observationele studies:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 115</p> <p>= 402 (399 uniek)</p>	
--	---	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. 2015; Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Guerrero CRL, Ali S, Martin-Schild S, et al. JAMA Neurology. 72(12):1451-7.	Exclusie: studie design
Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. 2016; Frontera JA, Lewin IJJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Neurocritical Care. 24(1):6-46.	Exclusie: studie design (richtlijn van lage methodologische kwaliteit).
Delayed cervical epidural hematoma after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: case report and review of literature. 2014; Ghadirpour R, Nasi D, Benedetti B, Zedde ML, Iaccarino C, Malferrari G, et al. Clinical Neurology & Neurosurgery. 122:50-3.	Exclusie case report en review. Geen primair onderzoek
Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. 2008; Derex L, Nighoghossian N. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 79(10):1093-9	Niet juiste studiedesign (guideline/narrative review)

5 Geldigheid en Onderhoud

Oudere versies van de module	Wijzigingen ten opzichte van oudere versie	Onderhoud (termijnen voor herziening): <1 jaar (snel) 1 tot 4 jaar (sneller dan normaal)
------------------------------	--	--

		5 jaar (standaard)
Titel, jaartal noemen oude richtlijn module	Wijzigingen noemen (nieuwe literatuur xxx, wijzigingen aanbevelingen:xx, tekstuelen wijzigingen xxx)	

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

Richtlijn antitrombotisch beleid

Richtlijn herseninfarct en hersenbloeding

5

Module 3 Profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan

5 Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan?

10 Inleiding

Patiënten met leverinsufficiëntie of leverfalen hebben vaak deficiënties van stollingsfactoren (door verminderde aanmaak) die leiden tot verlengde stollingstijden (PT/INR en in mindere mate aPTT). Deze verlengde stollingstijden worden vaak geïnterpreteerd als 'verhoogd bloedingsrisico'. Om vervolgens bloedingen bij ingrepen te voorkomen wordt plasma getransfundeerd met als doel de stollingstijden te normaliseren. De vraag is echter of er sprake is van een verhoogde bloedingsneiging: leverinsufficiëntie geeft verlaging van zowel pro- als anticoagulante eiwitten. Vanuit de stollingsfysiologie wordt dan ook gesteld dat patiënten met verminderde aanmaak van stollingsfactoren niet een verhoogde bloedingsneiging (of tromboseneiging) hebben, maar nog steeds een coagulatiestatus hebben die in evenwicht is. Dit evenwicht is dan wel minder stabiel dan in de gezonde situatie.

Het knelpunt is dat er verschil van inzicht bestaat tussen behandelaren of suppletie zinvol is. Dit leidt tot discussies rondom ingrepen en praktijkvariatie. Nadelen voor patiënten zijn - als suppletie niet nodig zou zijn - onnodige blootstelling aan plasma, met risico van transfusiereacties en overvulling en verminderde mogelijkheid om de ernst van het leverfalen te monitoren/vervolgen, of - als suppletie wel nodig is - onnodige blootstelling aan bloedingsrisico als geen plasma wordt gegeven.

30 Coagulopathie wordt in deze module gedefinieerd door verlengde stollingstijden, zoals gebruikelijk in de literatuur. Gebruik van PT is het meest rationeel als maat voor procoagulante factoren, maar in studies wordt vaak de INR gegeven.

Zoeken en selecteren

35 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van profylactische plasmatransfusies bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie of leverfalen die een ingreep moeten ondergaan?

40

P: patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met een bloedingsrisico ondergaan;

I: profylactische plasmatransfusie;

C: geen plasma;

45 O: optreden van bloedingen (definitie zoals in studies hanteren), relevante complicaties en mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het optreden van bloedingen een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en complicaties en mortaliteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

- 5 De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

- 10 In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar studies over profylactische plasmatransfusies bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie of leverfalen die een ingreep moeten ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 357 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie naar het optreden van optreden van
15 bloedingen, complicaties en mortaliteit bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie of leverfalen die voorafgaand aan een ingreep een plasmatransfusie ontvingen in vergelijking met deze patiëntenpopulatie aan wie geen profylactische plasmatransfusie is gegeven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 27 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst,
20 werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd (de Pietri, 2016).

- De betreffende studie randomiseerde patiënten met coagulopathie veroorzaakt door levercirrose, in een tromboelastografiegroep (TEG) of een groep die standaard zorg
25 ontving (SOC). De studie randomiseerde dus niet bij voorbaat patiënten in groepen die wel of geen profylactische plasmatransfusies ontvingen, maar tussen een hoge en lage drempel voor plasmatransfusie. In de TEG-groep ontving niemand alleen plasmatransfusies, twee patiënten ontvingen alleen trombocyten en drie patiënten ontvingen zowel trombocyten als plasma. Daarentegen ontvingen 16 patiënten in de
30 SOC-groep alleen plasmatransfusies, tien patiënten ontvingen alleen trombocyten en vier patiënten ontvingen zowel trombocyten als plasma. De werkgroep realiseert zich dat de vergelijking anders is dan gesteld in de PICO. Er is toch gekozen om deze studie te beschrijven in de systematische literatuuranalyse, omdat er wordt aangenomen dat trombocyten het risico op bloeden eerder verlagen dan verhogen en er verder geen
35 geschikte studies zijn gevonden om deze uitgangsvraag te beantwoorden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

40 **Samenvatting literatuur**

Beschrijving studies

- De Pietri (2016) includeerde patiënten met coagulopathie (gedefinieerd als INR >1.8 en/of trombocyten aantal <50 x 10⁹/L) veroorzaakt door levercirrose die een geplande
45 laag bloedingsrisico (<3%), 32 met een hoog bloedingsrisico (>3%). Uitgevoerde ingrepen waren: ascitesdrainage (n=19), pleuradrainage (n=5), plaatsing centrale lijn (n=3), transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt procedure (n=1), rubber band ligatie van varices (n=10); leverresectie (n=5); andere buikoperatie (n=4); endoscopische poliepectomie (n=3); radiofrequentie-ablatie (n=3); leverbiopsie (n=3); biopsie anders

dan van de lever (n=1); buikdrainage (n=1); endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) met sfincterotomie (n=1); en thoracotomie (n=1). Het soort ingrepen verschilde niet tussen beide groepen. Er werden in totaal 60 patiënten geïnccludeerd en gerandomiseerd over de tromboelastografie gestuurde transfusie groep (TEG) (n=30) en de standaard zorg transfusie groep (SOC) (n=30):

- 5 • De patiënten in de TEG-groep (n=30) ontvingen Fresh Frozen Plasma (FFP) wanneer de reactietijd (r) meer dan 40 minuten was en/of ontvingen trombocyten indien de maximale amplitude (MA) kleiner dan 30 mm was:
 - 10 ○ Geen patiënt ontving enkel plasmatransfusies.
 - Twee patiënten ontvingen trombocyten.
 - Drie patiënten ontvingen zowel trombocyten als plasma.
 - Patiënten in de SOC-groep ontvingen FFP en/of trombocyten indien INR groter dan 1,8 was en/of ontvingen trombocyten wanneer de hoeveelheid trombocyten lager was dan $<50 \times 10^9/L$:
 - 15 ▪ Zestien (16) patiënten ontvingen enkel plasmatransfusies.
 - Tien patiënten ontvingen trombocyten.
 - Vier patiënten ontvingen zowel trombocyten als plasma.

De werkgroep is zich ervan bewust dat de patiënten die in deze studie geïnccludeerd werden zowel plasma- als trombocytentransfusies ontvingen en niet, zoals gesteld in de PICO, alleen plasmatransfusies. Om redenen die zijn beschreven onder het kopje 'Zoeken en selecteren (Methode)' is er toch voor gekozen om deze studie te beschrijven.

Resultaten

Optreden van bloedingen

25 De Pietri (2016) hanteerde de volgende definitie voor het optreden van bloedingen: zichtbaar bloedverlies of een hemoglobinedaling waarvoor het geven van een transfusie noodzakelijk is. In de TEG-groep kregen 3 patiënten plasma (in combinatie met trombocyten) en 27 niet. Er traden geen bloedingen op. In de SOC-groep kregen 16 patiënten enkel plasma, 4 patiënten plasma en trombo's en er trad bij één patiënt, die 30 een paracentese onderging, een post-procedurele bloeding op. Deze patiënt kreeg preventief plasma.

Complicaties

35 Transfusie-gerelateerde bijwerkingen werden gedefinieerd als iedere bijwerking die binnen zes uur na infusie van het bloedproduct optrad. Er werden geen complicaties gerapporteerd in de TEG-groep, terwijl één allergische reactie gedurende de plasmatransfusie werd gerapporteerd in de SOC-groep (3,3%).

Mortaliteit

40 Er zijn acht (26,6%) patiënten overleden in de TEG-groep en zeven patiënten in de SOC-groep (23,3%). Eindstadium van de leverziekte was de voornaamste doodsoorzaak (TEG-groep: zes patiënten; SOC-groep: zeven patiënten). Andere patiënten zijn overleden aan de gevolgen van sepsis. Mortaliteit werd niet uitgesplitst naar plasmatransfusie.

45 Bewijskracht van de literatuur

De studie van de Pietri (2016) is een RCT, maar patiënten zijn niet initieel gerandomiseerd over een interventie- (plasma) en controlegroep (geen plasma) zoals in de PICO voor deze uitgangsvraag is gesteld. Daarom wordt deze studie als observationele studie behandeld en start de bewijskracht op GRADE 'laag'. De

bewijskracht voor de uitkomstmaten: optreden van bloedingen, complicaties en mortaliteit zijn daarnaast met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Waardoor de GRADE beoordeling uitkomt op zeer laag.

5 Conclusies

Zeer laag GRADE	Het risico op bloedingen is waarschijnlijk laag bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met een bloedingsrisico ondergaan. <i>Bronnen: (De Pietri, 2016)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Er is voor patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met bloedingsrisico ondergaan geen bewijs dat profylactische plasmatransfusie het optreden van bloedingen vermindert. <i>Bronnen: (De Pietri, 2016)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of profylactische plasmatransfusies het optreden van complicaties beïnvloedt, bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met een bloedingsrisico ondergaan. <i>Bronnen: (De Pietri, 2016)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of profylactische plasmatransfusie de mortaliteit beïnvloedt bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met een bloedingsrisico ondergaan. <i>Bronnen: (De Pietri, 2016)</i>
------------------------	--

10 Overwegingen

De beschikbare literatuur geeft geen afdoende antwoord op de vraag of toediening van plasma in deze patiëntengroep het bloedingsrisico verlaagt. Om desondanks tot een onderbouwde aanbeveling te komen kan de vraag ontleed worden:

- 15 Onderliggend aan de vraag of profylactische plasmatransfusie het risico op bloedingen verlaagt bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep met een bloedingsrisico ondergaan, is de vraag of deze patiënten een relevant risico op bloedingen hebben. Uit de studie van De Pietri lijkt dat niet het geval te zijn: 27/27 ingrepen zonder plasmatransfusie werden niet
- 20 gecompliceerd door bloedingen. Andere, grotere cohorten, lieten een soortgelijke uitkomst zien: Li zag 4,1% bloedingen in 296 patiënten die of een trombopenie ≤ 50 of een INR ≥ 1.5 hadden (de Pietri, 2016). Slechts een kleine minderheid van de patiënten in deze studie (29/874) kreeg profylactisch plasma, en er was geen relatie tussen plasma gebruik en optreden van bloedingen. Napolitano zag 10 bloedingen in een
- 25 retrospectieve serie van 852 ingrepen (463 laag –waarvan 378 ascitesdrainage-, 117 intermediair en 262 hoog bloedingsrisico), maar rapporteert niet hoeveel patiënten in

totaal plasma kregen (Napolitano, 2017). Vier van de tien bloedingen traden op na hoog risico ingrepen. Shah (2015) rapporteren over 78 patiënten die of een trombopenie ≤ 50 of een INR ≥ 1.5 hadden: 60 ondergingen één of meer laag risico ingrepen, 18 ondergingen hoog risico ingrepen. Voor geen van deze ingrepen werd plasma gegeven.

5 Geen van de patiënten met een laag risico ingreep had een bloeding, van de patiënten die een hoog risico ingreep ondergingen hadden 3/18 een bloeding.

Daar nog weer onder ligt de vraag of de gemeten coagulopathie, in de klinische praktijk meestal PT/INR, een maat is voor de in vivo stollingsactiviteit in patiënten met levercirrose. In de recente Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference wordt door een groep experts gesteld –onderbouwd door een literatuur analyse- dat dat niet het geval is. Ook gebruik van meer globale stollingstesten wordt door deze groep onvoldoende onderbouwd gevonden (REF Intaglia). Overigens wordt het gebruik van plasma ter correctie van de stollingsstoornis in deze tekst niet eens als optie (al dan niet te overwegen) genoemd.

10

15

Tenslotte zou de vraag kunnen worden gesteld of met toediening van plasma de gestoorde INR kan worden gecorrigeerd. Uit de studie van Baruah (2018), waarin retrospectief de relatie tussen toediening van plasma en verandering van INR in patiënten met leverziekte wordt bestudeerd, blijkt dat er pas een significante verbetering van INR wordt gezien bij toediening van tenminste 6 eenheden plasma (FFP; grootte van eenheid en gewicht van ontvangers niet gegeven).

20

Op grond van:

- 25
1. bovengenoemde argumenten (het risico op bloedingen bij coagulopathie lijkt niet heel hoog, coagulopathie gemeten als INR heeft geen relatie met in vivo hemostatische potentie , plasma heft niet de coagulopathie op);
 2. de risico's die toediening van plasma heeft, onafhankelijk van de setting, is profylactische toediening van plasma niet rationeel.
- 30

Er zijn de afgelopen jaren verschillende reviewartikelen geschreven die tot dezelfde conclusie komen, en op basis daarvan het gebruik van profylactisch plasma afraden (Stellingwerff, 2015; Northup, 2013)

35 Ook gezien bovenstaande argumenten is het onwaarschijnlijk dat er nog een klinische studie uitgevoerd gaat worden om het effect van profylactische plasmatoediening te meten. Het veld lijkt zich eerder te bewegen in de richting van manieren om patiënten met verhoogd bloedingsrisico te identificeren met andere maten dan PT/INR en naar suppletie van trombocyten, en (individuele) stollingsfactoren en fibrinogeenconcentraat

40 (Intagliata, 2018).

Aanbeveling

Geef geen profylactisch plasma aan patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een geplande ingreep ondergaan, onafhankelijk van het bloedingsrisico van die ingreep.

Literatuur

- De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(2):566-73. PubMed PMID: 26340411.
- 5 Stellingwerff M, Brandsma A, Lisman T, Porte RJ. Prohemostatic interventions in liver surgery. *Semin Thromb Hemost* 2012 Apr;38(3):244-9. doi: 10.1055/s-0032-1302440. Epub 2012 Feb 17.
- 10 Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, Siena D, Caruso M, Ippolito A, Mannuccio PM, Andriulli A. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017 Mar;38:79-82. doi: 10.1016/j.ejim.2016.11.007. Epub 2016 Dec 15.
- 15 Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, Chandnani M, Baijal R, Kumar P, Jain M, Patel N, Kamani P, Gautam S, Shah N, Kulkarni S, Doshi S. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol* 2015 Sep;34(5):359-64.
- 20 Li J, Han B, Li H, Deng H, Méndez-Sánchez N, Guo X, Qi X. Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2018 Jul-Aug;24(4):220-227. doi: 10.4103/sjg.SJG_486_17.
- Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F; faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018 Aug;118(8):1491-1506. doi: 10.1055/s-0038-1666861. Epub 2018 Jul 30.
- 25 Baruah S, Bajpai M. Effect of FFP transfusion on International Normalized Ratio in liver disease patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018 Oct;34(4):719-722.
- Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Sep;11(9):1064-74. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026. Epub 2013 Mar 16.

Bijlagen bij module 3

Evidencetabellen

5 Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan?

10

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
De Pietri, 2016	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Gastroenterology Unit and/or at the Liver Transplant Center of the University of Modena and Reggio Emilia</p> <p>Country: Italy</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Age between 18 and 80 years; histological or imaging-proven liver cirrhosis of any etiology; and INR >1.8 and/or PLT <50 3 109/L.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ongoing bleeding; previous or current thrombotic events defined as any documented blood clot in a venous or arterial vessel; antiplatelet or -</p>	<p>Describe intervention (standard-of-care (SOC) group):</p> <p>Patients in the TEG group received FFP at a dose of 10 mL/kg of ideal body weight when r time was greater than 40 minutes and they would receive platelet transfusion in the amount of 1 apheresis unit (i.e., the equivalent of six or more units of platelets from whole blood, 3-6 3 1011 platelets) when</p>	<p>Describe control (thromboelastography (TEG) group):</p> <p>In the SOC group, all patients received FFP and/or PLT: Patients received FFP at the dose of 10 mL/kg of ideal body weight when the INR was higher than 1.8 and/or received PLT in the amount of 1 unit when platelet count was below 50 3 109/L.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> After patient discharge, assessment of his or her condition was performed weekly by phone call for 90 days after procedure.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> No</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> No</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Postprocedure bleeding (defined as overt bleeding or hemoglobin drop requiring transfusion with a target of 8 g/dL)</p> <p>Postprocedure bleeding occurred in only 1 patient. This patient was scheduled to have large-volume paracentesis followed by albumin replacement. Preprocedure blood tests were: INR 2.03; PLT count 111 3 109/L; aPTT 1.35; hemoglobin (Hb) 12.5; bilirubin</p>	

		<p>coagulant therapy at the time of enrollment or that had been discontinued less than 7 days before evaluation for the study; presence of documented infection or sepsis according to ACCP-SCCM criteria¹⁸; or hemodialysis in the previous 7 days.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 30 Control: 30</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I (SOC): 58.6 ± 12.1 C (TEG): 57.8 ± 9.4</p> <p><i>Sex (%):</i> I (SOC): 22 (73.3) M C (TEG): 16 (53.3) M</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>	<p>MA was shorter than 30 mm.</p>		<p>14.3 mg/dL; creatinine 12.58 mg/dL; R of 17.3 minutes; and an MA of 33.9 mm. He was randomized to the SOC group and received 900 mL of FFP (ideal weight of the patient was calculated at 83 kg). The day after paracentesis, the patient experienced a rapid drop in Hb levels (9 g/day). A diagnostic tap showed hemoperitoneum. The patient was treated with 2 units of packed red cells and an infusion of 800 mL of FFP and survived.</p> <p>Side-effects No transfusion side effects were reported in the TEG group, whereas an allergic reaction during FFP infusion occurred in the SOC group (3.3%).</p> <p>Mortality: Fifteen patients died within 90 days from the procedure, 8 in the TEG group (26.6%) and 7 (23.3%) in the SOC group.</p>	
--	--	--	-----------------------------------	--	--	--

		No significant differences in terms of age, sex, clinical features, cirrhosis prognostic scores, and clotting parameters were present between the two study groups at baseline.					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
- 5 2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
De Pietri, 2016	Randomization was performed electronically	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely, no losses to follow up.	Unlikely

	by block of 4 in a 1:1 rate.							
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

1. **Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. **Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – juni 2018	<p>1 exp Blood Transfusion/ or exp ERYTHROCYTE TRANSFUSION/ or transfus*.ti,ab. (141750)</p> <p>2 exp Blood Coagulation Disorders/ or coagulopath*.ti,ab. or blood clotting.ti,ab. (103053)</p> <p>3 exp *Liver Diseases/ or ((liver or hepat*) and (failure or insuffienc* or dysfunct* or impairment or disease)).ti,ab. or cirrhosis.ti,ab. (571088)</p> <p>4 exp *General Surgery/ or surgery.ti,ab. or procedure*.ti,ab. (1820363)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (192)</p> <p>6 limit 5 to english language (176)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (357195)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1762377)</p> <p>9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2984987)</p> <p>10 7 or 8 or 9 (4407194)</p> <p>11 6 and 10 (90)</p> <p>12 6 and 7 (6)</p> <p>13 6 and 8 (33)</p> <p>14 6 and 9 (72)</p> <p>= 90</p>	357
Embase (Elsevier)	<p>(('erythrocyte transfusion'/exp OR transfus*.ti,ab OR 'thrombocyte transfusion'/exp) AND (coagulopath*.ti,ab OR 'blood clotting disorder'/exp OR 'blood clotting'.ti,ab) AND ('liver disease'/exp/mj OR 'liver dysfunction'/exp OR ((liver:ti,ab OR hepat*.ti,ab) AND (failure:ti,ab OR insuffienc*.ti,ab OR dysfunct*.ti,ab OR impairment:ti,ab OR disease:ti,ab)) OR cirrhosis:ti,ab) AND (surgery'/exp/mj OR 'invasive procedure'/exp OR surgery:ti,ab OR procedure*.ti,ab) AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it) AND</p> <p><i>Gebuurte filters:</i> Systematic Reviews: ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 35</p> <p>Randomized Controlled Trials: ((('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it))</p>	

	= 161	
	Observationele studies: ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
	= 195	
	= 309	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Hall, 2016	Betreft niet specifiek patiënten met leverinsufficiëntie/leverfalen.
Barton, 2016	Betreft geen systematisch review. Zoekstrategie, in/exclusiecriteria, gegevens over geïncludeerde artikelen, risk of bias assessment ontbreken.
Yang, 2012	Review beantwoordt een bredere uitgangsvraag. Betreft geen review naar alleen patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan. En betreft zowel profylactisch als therapeutische plasmatoediening. Daarnaast komen de uitkomstmaten niet overeen.
Guay, 2006	Review beantwoordt niet de uitgangsvraag. Betreft geen profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan. Daarnaast voldoet review niet aan methodologische kwaliteit, zoekstrategie, in/exclusiecriteria, risk of bias en beschrijving van studies ontbreken.
Baruah, 2018	Betref niet de gewenste uitkomstmaat (change in INR). Daarnaast is de groep die profylactische transfusies ontving voor een ingreep, in vergelijking met het totaal, te klein (27,4%).
Rocha, 2017	Betreft een studieprotocol
Lu, 2017	Beantwoordt niet de uitgangsvraag. Betreft geen interventie. De studie geeft een overzicht wanneer plasma is toegediend en bij wie, welke indicatie de patiënten hadden om plasma te ontvangen. Daarnaast worden niet de gewenste uitkomstmaten gerapporteerd.
Lee, 2017	Controlegroep ontbreekt.
Mahmoud, 2015	Studie beantwoordt een bredere uitgangsvraag. De review includeerde niet alleen studies die plasma vs geen plasma/alternatief vergeleken in patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen. Studies werden ook geïncludeerd wanneer de controlegroep een gezonde groep betrof, daarnaast werden ook studies geïncludeerd die operatieve methodes vergeleken; trans-radial access vs trans-femoral access vergeleken.
Cocero, 2015	Betreft niet de juiste interventie; betrof fibrin glue en PRGF
Puchalski, 2013	Populatie betreft niet alleen leverpatiënten; afzonderlijke analyse voor leverpatiënten ontbreekt.
Stanca, 2010	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; controlegroep ontving intranasal desmopressin.
Ramsey, 2006	Betreft geen systematische review; zoekstrategie, in/exclusiecriteria, gegevens over geïncludeerde artikelen, risk of bias assessment ontbreken.
Chekrizova, 2006	Controlegroep ontbreekt.
Dara, 2005	Populatie betreft niet alleen leverpatiënten; afzonderlijke analyse voor leverpatiënten ontbreekt. Daarnaast komt de interventie niet overeen; betreft niet alleen profylactische plasmatoediening.

Fan, 2003	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft een andere vergelijking. De studie zet uiteen wat de verschillen zijn tussen de patiënten die na een right lobe live donor liver transplantation zijn blijven leven ten opzichte van de patiënten die zijn overleden.
Williamson, 1999	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; controlegroep ontving ook plasma.
Beck, 1994	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; controlegroep ontving ook plasma. Tevens werden niet de gewenste uitkomstmaten gerapporteerd.
Medina, 2018	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft geen profylactische plasmatransfusie.
Elkholy, 2017	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft een studie over uitkomsten na een living donor liver transplantation. Betreft geen profylactische plasmatransfusie.
Kwon, 2016	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; controlegroep zonder plasma ontbreekt.
Morita, 2014	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft geen profylactische plasmatransfusie. Maar betreft een studie over incidentie en timing van severe pulmonary edema tijdens orthotopic liver transplant.
Unal, 2013	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft geen profylactische plasmatransfusie, maar betreft een studie naar de risicofactoren bij patiënten met en zonder hepatic artery thrombosis na levertransplantatie.
Levesque, 2012	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft een studie over pulmonary complications na een levertransplantatie, maar betreft geen profylactische plasmatransfusie.
Esmat, 2012	Interventie komt niet overeen. Betreft een studie naar risicofactoren op bloedingen na een levertransplantatie. Betreft geen profylactische plasmatransfusie.
Vivarelli, 2004	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft een studie naar de risicofactoren op hepatic artery thrombosis na levertransplantatie. Betreft geen profylactische plasmatransfusie.
Li, 2002	Beantwoordt niet de uitgangsvraag; betreft een studie naar risicofactoren op acute respiratory distress na een levertransplantatie; betreft geen profylactische plasmatransfusie;
Friedman, 1989	Betreft niet de juiste vergelijking; profylactisch plasma vs geen plasma werd niet geanalyseerd.

Geldigheid en Onderhoud

Oudere versies van de module	Wijzigingen ten opzichte van oudere versie	Onderhoud (termijnen voor herziening): <1 jaar (snel) 1 tot 4 jaar (sneller dan normaal) 5 jaar (standaard)
Titel, jaartal noemen oude richtlijn module	Wijzigingen noemen (nieuwe literatuur xxx, wijzigingen aanbevelingen:xx, tekstuelen wijzigingen xxx)	

5 Vermeld de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en door welke wetenschappelijke vereniging. Vermeld eventuele aandachtspunten die van belang zijn voor een toekomstige update:

- onderzoek dat is gestart en waarvan de resultaten een grote impact kunnen hebben (waar mogelijk datum noemen waarop resultaten zijn te verwachten);
- kennislacunes die van groot belang zijn bij herbeoordeling zoals een gebrekkige kennis over bijwerkingen/complicaties;
- 10 • registers die moeten worden gemonitord om de geldigheid van de aanbeveling te borgen;
- kortom alle zaken die per se in de gaten moeten worden gehouden om te bepalen of en wanneer een herbeoordeling noodzakelijk is.

OPM: de teksten onder Geldigheid en Onderhoud bij individuele uitgangsvragen worden gebundeld tot het hoofdstuk Geldigheid en Onderhoud dat onder aanverwante producten wordt opgenomen in de Richtlijndatabase. Deze module geeft tevens aan welke modules naar verwachting voor de praktijk het meest onderhoudsintensief zijn, en vormt daarmee een leidraad voor toekomstige modulaire updates.

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

Geef aan of er vanuit deze module verwezen moet worden naar andere richtlijnen of modules (zowel binnen richtlijn bloedtransfusiebeleid als andere richtlijnen). Doe dit ook in de lopende tekst waar relevant.

Module 4 Plasmatransfusies bij neonaten

Definitie

5 Voor deze richtlijn wordt de doelgroep gedefinieerd als pasgeborenen, ongeacht zwangerschapsduur en gewicht, jonger dan 1 maand post-terme leeftijd. Deze definitie omvat de NICU-populatie.

Uitgangsvraag

10 Wat is het beleid ten aanzien van plasmatransfusies bij neonaten?

10 *De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Indicaties. Welke indicaties zijn er voor de therapeutische toediening van plasmatransfusies aan neonaten?
2. Dosering. Welk transfusievolume en met welke snelheid dient een plasmatransfusie te worden toegediend aan neonaten?

15

Inleiding

15 Uit internationale studies blijkt dat 2 tot 12% van de NICU-patiënten een of meerdere plasmatransfusies ontvingen. Dit is niet zonder risico, aangezien plasmatransfusies aanleiding kunnen geven tot volumebelasting, transfusion related acute lung injury (TRALI), transfusiereacties en transfusie gerelateerde infecties. Bovendien zijn trombotische complicaties beschreven bij profylactische toediening van plasma (fresh frozen plasma) bij diffuse intravasale stolling (DIS) zonder bloedingsneiging (Motta, 2014; Motta, 2015). Data met betrekking tot plasmatransfusies op Nederlandse neonatale intensive care units (NICU's) en de indicaties waarop dit plaatsvindt, zijn niet beschikbaar.

25

Zoeken en selecteren

30 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is gebruik gemaakt van de (evidence based) guideline van Motta (2015) en de review van Keir (2016) Andere reviews en richtlijnen zijn buiten beschouwing gelaten gezien de kwaliteit van deze publicaties.

30

35 Het artikel van Motta (2015) leent zich het best voor de beantwoording van bovengenoemde vraag omdat het een goed overzicht geeft van de uitkomsten van alle klinische studies (RCT), waarbij de interventie transfusie met plasma (fresh frozen plasma) betrof. Kier (2016) geeft een overzicht van alle studies waarin het gebruik van plasma (fresh frozen plasma) werd onderzocht.

35

40 Voor deze review is in de database Medline en Embase gezocht naar relevante artikelen (searchdata, april 2017 en november 2018).

40

Samenvatting van de literatuur

45 In de review van Motta worden in totaal negen RCT's naar het gebruik van plasma bij neonaten (verschillende indicaties) geïnccludeerd. Zie tabel 4.1 voor een overzicht van deze studies (overgenomen uit Motta, 2015).

45

Tabel 4.1: overzicht studies geïnccludeerd in de review van Motta (2015)

Study	Design	Clinical Setting	Intervention	Outcome
Gross et al, ⁸ 1982	Single-center RCT	DIC	FFP + PLTs vs ET vs control	No differences in survival, or resolution of DIC
Hambleton & Appleyard, ¹¹ 1973	Single-center RCT	Prevention of IVH in LBW neonates	FFP for 2 d vs control	No evidence of beneficial effect
Beverley et al, ¹² 1985 ^{a,b}	Single-center RCT	Prevention of IVH in preterm neonates	FFP for 2 d vs control	Decreased rate of IVH
Ekblad et al, ¹³ 1991 ^b	Single-center RCT	Prevention of IVH and improvement of renal function in preterm neonates	FFP for 3 d vs control	No evidence of beneficial effect
NNNI Trial Group, ^{14,16} 1996 ^a	Multicenter RCT	Prevention of mortality, cerebral ultrasound abnormality, and disability in preterm neonates	FFP for 2 d vs Gelofusin vs dextrose-saline	No evidence of beneficial effect
Emery et al, ²⁰ 1992	Single-center RCT	Hypotension in preterm neonates	FFP vs 20% albumin vs 4.5% albumin	No benefit in blood pressure levels in any group
Gottuso et al, ¹⁹ 1976 ^a	Multicenter RCT	Prevention of mortality in LBW neonates with RDS	FFP vs ET vs control	No evidence of beneficial effect in FFP group, possible benefit for ET
Acunas et al, ¹⁷ 1994	Multicenter RCT	Sepsis	FFP vs IVIG vs control	No evidence of immunity function improvement in FFP group
Mou et al, ²¹ 2004	Single-center RCT	Priming of the cardiopulmonary bypass circuit	FFP + PRBC vs whole blood	Decreased length of stay and perioperative fluid overload in FFP + PRBC group

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; ET, exchange transfusion; FFP, fresh frozen plasma; IVH, intraventricular hemorrhage; IVIG, intravenous immunoglobulin; LBW, low birth weight; PLT, platelet; PRBC, peripheral red blood cell; RCT, randomized controlled trial; RDS, respiratory distress syndrome.

^a The meta-analysis of these 3 studies showed no significant difference in mortality rate.¹⁵
^b The meta-analysis of these 2 studies found a nonsignificant trend to reduce any grade of IVH.¹⁵

Belangrijk is om te onderstrepen dat de studies in deze review tussen 1973 en 2004 werden gepubliceerd.

5

De belangrijkste uitkomsten met betrekking tot de uitgangsvraag zijn:

Diffuse intravasale stolling (DIS)

Eén studie onderzocht de effectiviteit van plasma (fresh frozen plasma) in DIS en vond geen verschillen in coagulatie testen of overleving (Gross, 1982).

10

Intraventriculaire bloedingen

Vier studies onderzochten de effectiviteit van profylactische plasma-transfusie (fresh frozen plasma) als volume expansie ter preventie van intraventriculaire bloedingen bij prematuren (Hambleton, Beverley, Ekblad, NNNI). Meta-analyse van deze vier studies vond geen significant verschil in optreden van intraventriculaire bloedingen of mortaliteit.

15

Cardiopulmonaire bypass voor hartchirurgie

Eén single-centre RCT toont aan dat het gebruik van rode bloedcellen in combinatie met plasma (fresh frozen plasma) voor primen van de hart-longmachine leidde tot kortere ziekenhuisopnameduur en lager risico op volumebelasting (Mou, 2004).

20

Overige groepen

Er werden geen voordelen gezien van plasma (fresh frozen plasma) toediening aan neonaten met sepsis, respiratoir distress syndroom en hypotensie (Acunas, Krediet, Gottuso, Emery).

25

De gevonden studies zijn gedateerd en hebben een hoog risico op bias (kleine aantallen, beperkingen in de studie-opzet). De bewijskracht zou hierdoor met minimaal drie niveaus worden verlaagd. Gezien er op basis van deze gegevens geen conclusie kan worden getrokken is er ook geen GRADE bewijskracht aan deze conclusie toegekend.

30

Conclusie

- GRADE	<p>Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar die de effectiviteit van plasmatransfusies bij (premature) neonaten onderbouwen.</p> <p><i>Bronnen: (Motta, 2015)</i></p>
-------------------	---

Overwegingen

5 Er zijn weinig prospectieve, gerandomiseerde multicenter studies met betrekking tot plasmatransfusies bij neonaten beschikbaar. De aanbevelingen zijn in belangrijke mate gebaseerd op expert opinion.

10 Afwijkend screenend stollingsonderzoek is de belangrijkste reden voor profylactische transfusies met plasma bij (premature) neonaten zonder de aanwezigheid van manifeste bloedingen. (Motta, 2014; Motta, 2015). Stollingsonderzoek bij pasgeborenen heeft beperkte waarde en leidt in afwezigheid van acuut bloedverlies tot onnodig gebruik van plasmaproducten (Motta, 2014). De hemostase is bij (premature) neonaten nog onvoldoende ontwikkeld. De interpretatie van uitslagen is lastig, waarbij er rekening gehouden dient te worden met de zwangerschapsduur en postnatale leeftijd. Bovendien hebben de normaalwaarden die er zijn een zeer wijde range, waardoor de vraag blijft

15 wat normaal is. Voor extreem premature neonaten ontbreken normaalwaarden. Net als bij kinderen en volwassenen is de uitslag van het stollingsonderzoek een slechte voorspeller van het risico op bloedingscomplicaties.

20 Stollingsonderzoek dient uitsluitend op indicatie (manifeste bloeding, verdenking erfelijke stollingsstoornis, medicatie) plaats te vinden. Er is geen indicatie voor routinematige screening (Motta, 2015; Keir, 2016).

25 Uit twee recente systematische reviews (Motta, 2015; Keir, 2016) wordt duidelijk dat er nog maar weinig indicaties voor het gebruik van plasma bij (premature)neonaten zijn.

Plasma wordt in de praktijk uitsluitend nog toegediend of overwogen bij:

- manifeste bloedingen op basis van DIS, acuut leverfalen, trombolysie of massale transfusies;
- ingreep/ procedure bij een kritisch zieke neonat waarbij op basis van kliniek en

30 aard van de ingreep/procedure de inschatting wordt gemaakt dat sprake is van een verhoogd bloedingsrisico;

- stollingsfactor deficiëntie waarvoor geen specifieke factorsuppletie mogelijk is.

35 Opgemerkt dient te worden dat acuut leverfalen bij de pasgeborene zowel verlaging geeft van pro- als anticoagulantia eiwitten. Er is bij deze kinderen een delicaat evenwicht met betrekking tot bloedingsneiging en tromboseneiging. Overleg bij manifeste bloedingen in een vroeg stadium met een levertransplantatiecentrum voor kinderen met betrekking tot het verder te voeren beleid.

40 Daarnaast wordt gebruik gemaakt van plasma als component van het samengesteld bloedproduct (plasma+ rode bloedcellen concentraat) bij een wisseltransfusie i.v.m. hyperbilirubinemie. (NVK richtlijn hyperbilirubinemie, 2008, www.babyzietgeel.nl) en bij primen van het ECMO-circuit en de hart-longmachine.

Er is geen ondersteuning voor de profylactische toediening van plasma aan premature neonaten ter voorkoming van hersenbloedingen (NNN, 1996; Keir, 2016).

5 Er is geen indicatie voor het gebruik van plasma als volume expansie bij premature pasgeborenen (Osborn, 2004).

10 Twee recente internationale evidence based richtlijnen (National Blood Authority, Australia (2016), en uit de UK New (2016)) komen, op basis van vrijwel dezelfde literatuur, tot overeenkomstige aanbevelingen.

Productkeuze

• Plasma: in 2019 wordt Q-plasma geadviseerd als plasmaproduct bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden. Zie www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/bloedwijzer/index.

15 • Voor de indicaties voor Parvo B19-veilige plasmatransfusies zie www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/bloedwijzer/index.

Dosering

20 Er zijn geen studies met betrekking tot de optimale dosering van plasma bij pasgeborenen. In de literatuur worden doseringen aangehouden variërend van 10 tot maximaal 20 ml/kg. De dosering wordt mede bepaald door de circulatoire conditie en de indicatie. Geadviseerd wordt een dosering van 15 tot 20 ml/kg/gift 30 tot 60 minuten i.v. (Motta, 2015).

25 Aanbevelingen

Indicaties

Geef geen profylactische plasmatransfusies op basis van uitsluitende afwijkend screenend stollingsonderzoek.

Overweeg de toediening van plasma aan (premature) neonaten in de volgende situaties:

- bloedingsneiging op basis van DIS, acuut leverfalen, trombolysie of massale transfusies;
- kritisch zieke neonaat waarbij op basis van kliniek en aard van de ingreep/procedure de inschatting wordt gemaakt dat sprake is van verhoogd bloedingsrisico;
- stollingsstoornis met deficiëntie waarvoor geen specifieke factorsuppletie mogelijk is.

Productkeuze

Gebruik Q-plasma voor de daarvoor gestelde indicaties:

www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/bloedwijzer/index.

30

Gebruik Parvo-B19-veilig producten voor de daarvoor gestelde indicaties:

www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/bloedwijzer/index.

Dosering

Geef plasma, wanneer geïndiceerd, in de volgende dosering: 15 tot 20 ml/kg in 30 tot 60 min i.v. afhankelijk van de circulatoire conditie en indicatie.

Literatuur

35 Acunas BA1, Peakman M, Liossis G, Davies ET, Bakoleas B, Costalos C, Gamsu HR, Vergani Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in

- neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994 May;70(3):F182-7.PMID 8198411.
- 5 Beverley DW, Pitts-Tucker TJ, Conqdon PJ, Arthus RJ, Tate G. Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma. Arch Dis Child. 1985; 60(8); 710-3. PMID 3899020.
- Ekblad H, Kero P, Shaffer SG, Korvenranta H.Extracellular volume in preterm infants: influence of gestational age and colloids. Early Hum Dev. 1991 Nov;27(1-2):1-7.PMID: 1802656.
- 10 Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. Arch Dis Child. 1992 Oct;67(10 Spec No):1185-8. PMID: 1444555.
- Gezondheidsraad. Signalement. 2002 Bloedproducten en Parvo B 19.
- Gottuso MA, Williams ML, Oski FA.The role of exchange transfusions in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. II. Further observations and studies of mechanisms of action. J Pediatr. 1976 ;89(2):279-85. PMID 781206.
- 15 Gross SJ, Filston HC, Anderson JC.Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. J Pediatr. 1982;100(3):445-8.PMID: 7038076.
- 20 Hambelton G, Appleyard WJ. Controlled trial of fresh frozen plasma in asphyxiated low birth infants. Arch Dis Child.1973; 48(1):31-5. PMID 4685591.
- Keir AK, Stanworth SJ. Neonatal Plasma Transfusion: An Evidence-Based Review. Transfus Med Rev. 2016 Oct;30(4):174-82. PMID: 27473518.
- 25 Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, Ghirardello S, Radicioni M.Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Jul;99(4):F303-8. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646616.
- Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. Clin Perinatol. 2015 Sep;42(3):639-50. PMID: 26250923.
- 30 Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, Leonard SR, Nikaidoh H, Nizzi F, Town DA, Roy LC, Scott W, Stromberg D.Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants.N Engl J Med. 2004 ;351(16):1635-44. PMID: 15483282.
- 35 National Blood Authority 2016. Australian Government and National Health and Medical Research Council. Update 2017. Patient blood management guidelines: model 6. Neonatal and Paediatrics. <https://www.blood.gov.au/pbm-module>.
- New HV , Berryman J, Bolton-Maggs PHB , Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, Gottstein R, Kelleher A, Kumar S, Morley SL . Stanworth SJ, on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. BJH 2016;175; 784-828. PMID: 27861734.
- 40 Northern Neonatal Nursing Initiative (NNN) Trial Group. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma , gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. Eur J Pediatr 1996;7: 580-8. PMID 8831082.
- 45 NVK richtlijn: Hyperbilirubinemie, preventie, diagnostiek en behandeling bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken. 2008 www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/730/Hyperbilirubinemie-

preventie-diagnostiek-en-behandeling-bij-de-pasgeborene-geboren-na-een-zwangerschapsduur-van-meer-dan-35-weken.

Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD002055. Review. PMID: 15106166.

5

Sanquin bloedvoorziening. Bloedwijzer: informatie voor gebruikers van kort houdbare bloedproducten en Omniplasma® op www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/bloedwijzer/index.

www.babyzietgeel.nl.

10

Bijlagen bij module 4

Kennislacunes

Uit de systematische literatuur analyse zijn de volgende kennislacunes naar voren gekomen:

5

- Heeft de toediening van Q-plasma aan (premature)pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden voordelen ten opzichte van Omniplasma®.
- Wat en wanneer is de optimale plasmadosering bij toediening aan (premature)pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden.

10

Geldigheid en Onderhoud

Er zijn, voor zover bekend, geen lopende studie met betrekking tot bovengenoemde uitgangsvraag waarvan in de komende 5 jaar de resultaten te verwachten zijn.