

Alphabet Studie
(*Assessment of Buffy Coat Dosage*)



Jean-Louis Kerkhoffs
Internist-Hematoloog HagaZiekenhuis
j.kerkhoffs@hagaziekenhuis.nl

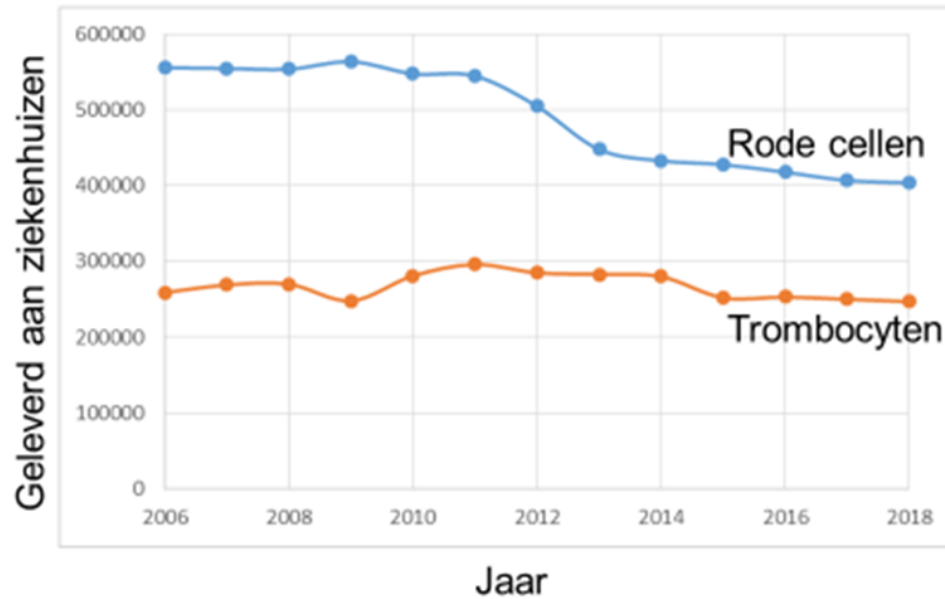
Inhoud

- Achtergrond
- Studie design
- Bloedingsrapportage
- Logistiek / CRF
- Contactgegevens

Achtergrond



Bloedverbruik

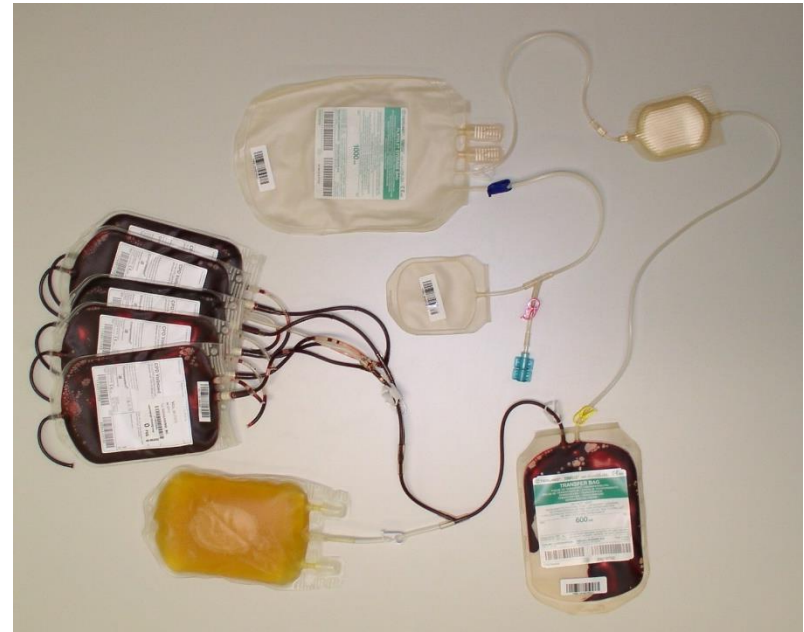


14

Minder beschikbare BC's

Achtergrond

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



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

Tinmouth et al, Transfusion 2004; 44(12):1711-9; Heddle et al, Blood 2009; 113(7): 1564-73; Slichter et al, NEJM 2010; 362(7): 600-13)

Achtergrond

- Studies met aferese trombocyten hebben aangetoond dat hematologische patiënten met hypoproliferatieve trombocytopenie kunnen worden ondersteund met lagere trombocyten doses dan de huidige standaard (Slichter et al. 2010)
 - + minder volume nodig
 - + minder blootstelling aan donorbloed → minder risico op refractoriteit a.g.v. ontwikkeling antistoffen
 - = geen verschil in bloeding frequentie en ernst

Het studieproduct



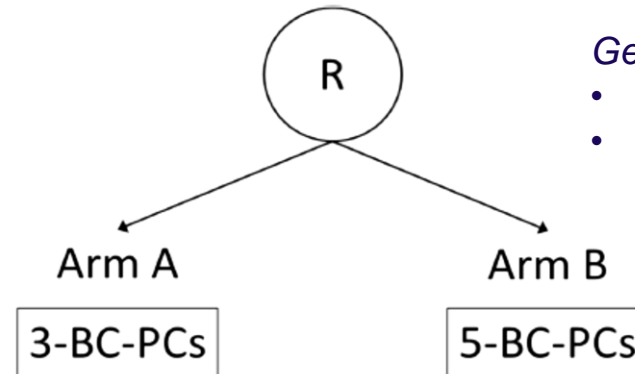
Samenstelling 3-BC-TCs

| Dag 1 | n=12 |
|---------------------------------------|-----------|
| Volume, ml | 208±6 |
| Trombocyten, 10^9 | 217±33 |
| Concentratie, $\times 10^9/\text{mL}$ | 1,04±0,15 |

5 BC:
330-350 $\times 10^9$

| 27

Studie design



Gestratificeerd op:

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

| | |
|-------------------------|---|
| <i>Design</i> | Prospectief, gerandomiseerd, open blinded, multicenter |
| <i>Populatie</i> | Hemato-oncologie patiënten (≥ 18 jaar) met verwachte transfusiebehoefte ≥ 2 trombocytenproducten tijdens ziekenhuisopname |
| <i>Primair eindpunt</i> | Non-inferioriteit aantonen van 3-BC-PC's t.o.v. 5-BC-PC's m.b.t. het optreden van graad 1b en 2 bloedingen (BSMS). (% bloedingsdagen) |

Secundaire eindpunten

- n trombocytransfusies
- n individuele buffy coats
- 1 en 24-uurs CI
- 1 en 24-uurs CCI
- % patiënten met ten minste 1 bloeding graad 1b of 2 (BSMS)
- % patiënten en % dagen/patiënt met ten minste 1 klinisch relevante minor bleeding (ISTH)
- Incidentie HLA allo-immunisatie
- Transfusiereacties (met name op TC)
- Transfusie interval
- n RBC en plasma transfusies
- Associaties tussen albumine/kreatinine in urine en/of CRP met klinisch relevante bloedingen (BSMS)
- Kosten-baten analyse

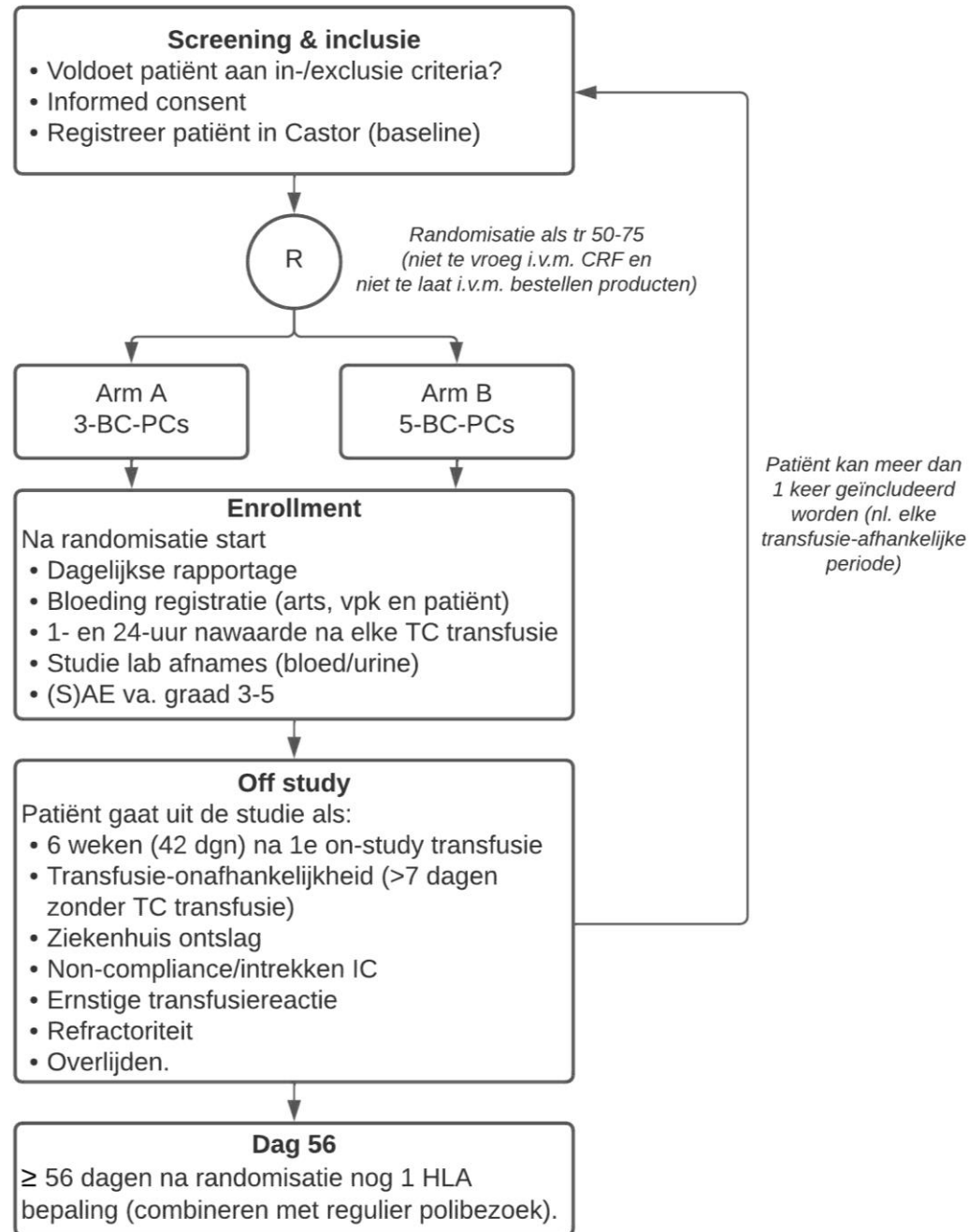
In- en exclusie criteria

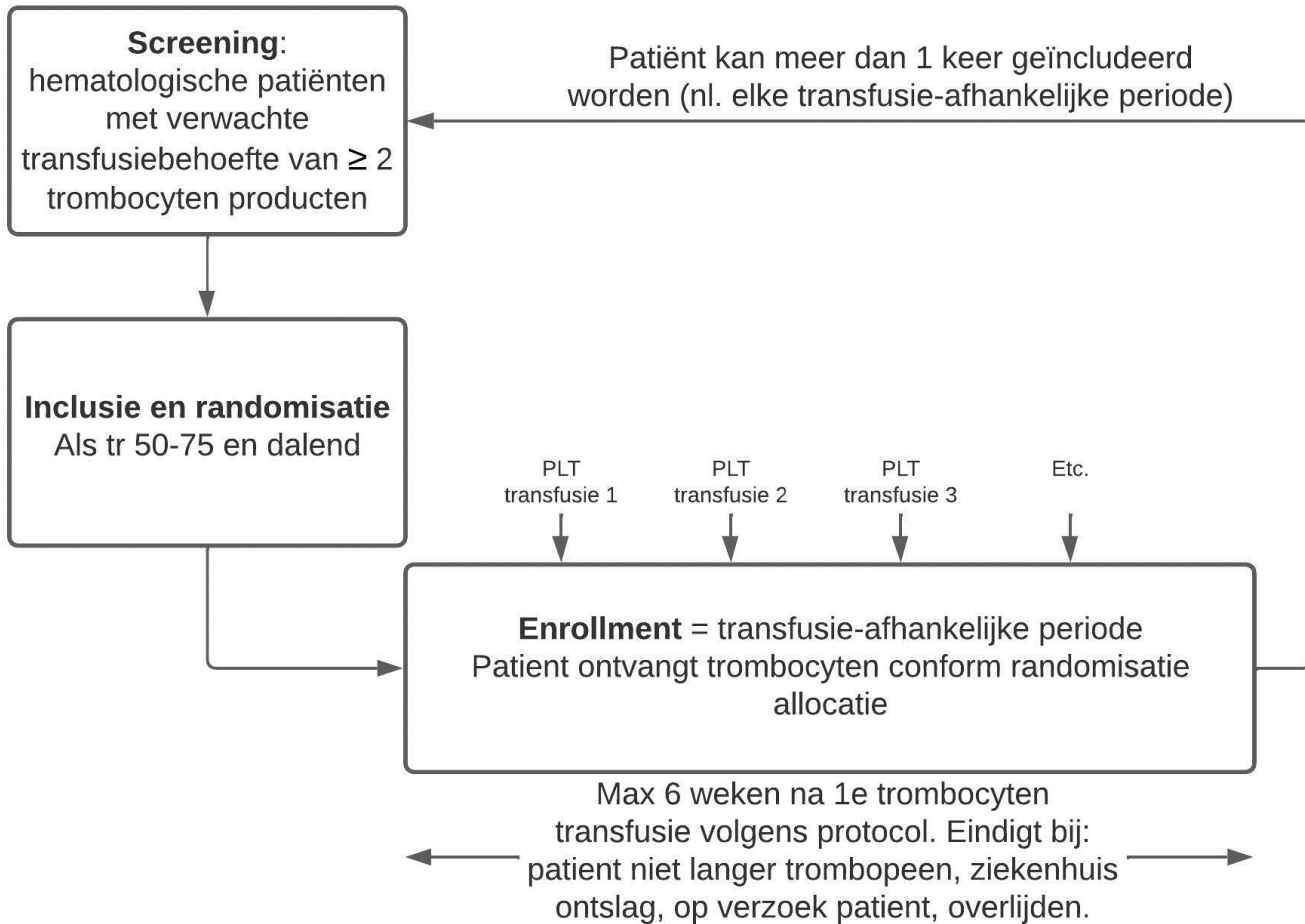
Inclusiecriteria

- ≥ 18 jaar
- Hemato-oncologische patiënt, in kliniek opgenomen
- Verwachte transfusiebehoefte ≥ 2 trombocytenproducten
- Informed consent

Exclusiecriteria

- Immunologische refractoriteit voor trombocyten transfusies;
- HLA en/of HPA allo-immunisatie en/of klinisch relevante auto-antistoffen;
- Indicatie voor HLA getypeerde trombocyten concentraten;
- Indicatie voor hyper-geconcentreerde (plasma-gereduceerde) trombocyten concentraten, zoals ptn met bekende ernstige allergische reacties of transfusion-associated circulatory overload (TACO).
- Micro-angiopathische trombocytopenie (TTP, HUS) en ITP.





Bloedingen

Tot nu toe: WHO –gradering

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

Richtlijn trombocytentransfusies

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

WHO gradering- detail

samenvatten op 1 dia?

| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---|---|--|---|
| Oral and nasal | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Oropharyngeal bleeding – total duration of all episodes in previous 24 hours \leq 30 minutes* ➢ Petechiae of oral mucosa ➢ Epistaxis – total duration of all episodes in previous 24 hours \leq 30 minutes* | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Oropharyngeal bleeding – total duration of all episodes in previous 24 hours $>$ 30 minutes* ➢ Epistaxis – total duration of all episodes in previous 24 hours $>$ 30 minutes* | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| Skin, soft tissue, musculoskeletal | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Petechiae of skin ➢ Purpura \leq 1 inch diameter ➢ One or more spontaneous hematomas in the soft tissue or muscle $>$ 1 inch | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Purpura $>$ 1 inch diameter ➢ Spontaneous hematoma in deeper tissues ➢ Joint bleeding (confirmed by aspiration, imaging study or other accepted technique) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Positive stool occult blood test [<i>This was not assessed in PLADO</i>] | <ul style="list-style-type: none"> ➢ Melanotic stool ➢ Hematochezia – visible red blood mixed in stool, not requiring a transfusion ➢ Hematemesis – Grossly visible blood in emesis or in nasogastric drainage tube (not related or secondary to swallowed blood) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |

| | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|
| <p>Genitourinary</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Any biochemical or microscopic Hb/RBCs without red urine [<i>This was not assessed in PLADO</i>] ➤ Abnormal vaginal bleeding (Unexpected bleeding out of normal cycle OR Bleeding heavier than normal OR Breakthrough bleeding (patient on hormonal therapy to prevent bleeding)) with spotting | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gross/visible hematuria without need for transfusion ➤ Abnormal vaginal bleeding (Unexpected bleeding out of normal cycle OR Bleeding heavier than normal OR Breakthrough bleeding (patient on hormonal therapy to prevent bleeding)) more than spotting | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| <p>Pulmonary</p> | | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemoptysis – Visible blood ➤ Blood in broncho-pulmonary lavage, or blood tinged sputum (excluding those with nose or oropharyngeal bleeding) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| <p>Body Cavity</p> | | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Visible blood in body cavity fluid (e.g. red cells apparent in fluid aspirate) short of criteria for Grade 3 or 4 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Grossly bloody body cavity fluids and organ dysfunction with symptoms, and/or need to intervene (e.g. to aspirate), and/or need for transfusion |
| <p>Central Nervous System</p> | | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Retinal bleeding without visual impairment ➤ Lumbar puncture with blood (>5 RBC/μL in CSF on microscopic analysis and non-traumatic tap), no symptoms and no visible red color | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lumbar puncture with visible red color in absence of symptoms, and non-traumatic tap |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Invasive Sites | | ➤ Bleeding at invasive sites (venipuncture sites, intravenous lines or catheter exit sites): active oozing at site for a cumulative total of > 1 hour in the previous 24 hours | ♦ Any bleeding requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| Hemodynamic Instability | | | ➤ Any bleeding associated with moderate hemodynamic instability (hypotension; >30mmHg fall or >30% decrease in either systolic or diastolic blood pressure) and requiring RBC transfusion over routine transfusion needs** |
| * Count actual bleeding (i.e. “running out” or need for basin, Kleenex, towel, etc.) not minor bleeding ** Red cell transfusion must be specifically related to treatment of bleeding within 24 hours of onset of bleeding | | | |

GRADE 4:

- ♦ Any bleeding associated with severe hemodynamic instability (hypotension; >50mm/Hg fall or >50% decrease in either systolic or diastolic blood pressure, with associated tachycardia (heart rate increase of $\geq 20\%$ for 20 minutes) and requiring RBC transfusion over routine transfusion needs
- ♦ Fatal bleeding from any source
- ♦ Retinal bleeding with visual impairment (Visual impairment is defined as a field deficit, and patients with suspected visual impairment require an ophthalmologic consult for documentation)
- ♦ CNS symptoms with non-traumatic bloody lumbar puncture
- ♦ CNS bleeding on imaging study with or without dysfunction

Bleeding Severity Measurement Scale (BSMS)

TABLE 3. The BSMS*

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

General instructions:

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

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

Patient in Alphabet-studie wat is belangrijk?

- 1. gewoon de richtlijn volgen (qua trigger, opbrengst etc)
- 2. opschrijven wat je ziet en doet: (dagelijks)
- **BLoedingen** bij trombocytopenie
 - Ja, nieuwe bloeding:**
 - Locatie:**
 - Hb daling:**
 - Medicatie voorgeschreven:**
 - tranexaminezuur
 - [\(ophogen\)](#) hormonale therapie
 - Trombocytentransfusie** ivm bloeding:
 - Hogere trigger** ivm bloeding:
 - Plasmainfusie** ivm bloeding
 - ERy transfusie** ivm bloeding:
 - Hogere controlefrequentie** afgesproken ivm bloeding:
 - Scopie** ivm bloeding:
 - ICC** ivm bloeding:
 - Radiologische oz** ivm bloeding:
 - Andere interventie ivm bloeding (bijv lijn verbinden):
 - Antistolling:**

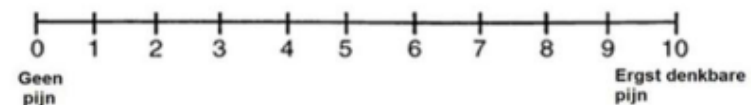
Datum van vandaag - - 2 0 2

Patiëntdagboek

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

Heeft u de afgelopen 24 uur:

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



Prepares re-adjudicated

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

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

Power berekening

- Primair eindpunt: het optreden van graad 1b en 2 bloedingen volgens de Bleeding Severity Measurement Scale (BSMS) → % **bloedingsdagen**
- Eerdere gegevens van de PREPAREs trial toonden aan dat patiënten gedurende een transfusieperiode op **20%** van de dagen een graad 1b of 2 bloeding hadden. (Van der Meer & Ypma et al. 2018)
- Als bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ratio van de gemiddelde bloedingspercentages in beide studie armen accepteren we een 37.5% hoger percentage aan dagen met een 1b+2 bloeding (dus een toename in bloedingsdagen van de verwachte **20% tot maximaal 27.5%**)
- Met 80% power, 0,025 eenzijdige alfa en rekening houdend met een clustereffect dat wordt veroorzaakt door patiënten die meerdere keren worden gerandomiseerd, zijn **per arm 260 patiënten** nodig, in totaal 520 voor de hele studie.

A dark blue graphic element on the left side of the slide, consisting of a vertical bar and a horizontal bar that together form a 'T' shape.

Logistiek

Inclusie

- Patiënt informeren m.b.v. informatiebrief
 - Door arts of verpleegkundig specialist
 - Contactgegevens aanpassen naar site
 - Onafhankelijk arts is gelijk voor alle sites
- Indien patiënt akkoord en alle vragen beantwoord:
 - ICF tekenen (door gedelegeerde arts)
 - Inscannen in EPD, kopie uitgeven aan patiënt
 - Patiënt toevoegen op Screening Log
 - Patiënt registreren in Castor (baseline gegevens)
 - NB nog niet randomiseren indien nog niet trombopeen!

Studiehandelingen

| | At entry | At randomization | Transfusion episode | | |
|--|----------|------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|
| | | | Ongoing until day 42 ¹ | | |
| | | | Daily | Twice weekly | Weekly |
| Medical history | X | | | | |
| Diagnosis | X | | | | |
| Pregnancy /Transfusion history | X | | | | |
| Physical examination (spleen size) | X | | | | |
| Medication | X | | X | | |
| Treatment phase | X | | | | |
| ABO-RhD and antibody screening | X | | | | |
| Screening HLA-, HPA- or auto platelet antibodies | | X | | | X ² |
| Thrombopoietin levels | | X | | X ³ | |
| Hematology | | X | X | | |
| Blood coagulation | | X | | | X |
| Hemorrhage/bleeding (and other AEs) | | X | X ⁴ | | |
| Optional testing | | | | | |
| C-reactive protein | | X | | X ⁵ | |
| Urine albumin and creatinin ⁶ | | X | | X ⁵ | |

¹At most until day 42 of transfusion period or till hospital discharge or transfusion independency, whichever occurs first.

²Weekly until day 28, plus on day 56.

³Twice-weekly after day 10 after randomization until the platelet count is >50 x10⁹/L.

⁴The screening for bleeding should commence on the day of enrollment, which can be a couple of days prior to the first study transfusion

⁵Three times weekly

⁶Measurement in a morning urine portion ^{3x}twice weekly

Randomisatie

- Hoe? In Castor
- Wanneer?
 - Als trombocyten \pm 50-75 en dalend
 - Op ma t/m do (i.v.m. bestellen studieproduct)
- Niet te vroeg randomiseren: veel administratie en alleen trombopene periode relevant voor studie
- Niet te laat randomiseren: houdt rekening met besteldagen (ma t/m do) en levertijd studieproduct (48 uur).

Randomisatie

- Open label
 - Randomisatie niet geblindeerd (volume producten niet gelijk)
 - Arts niet actief informeren (i.v.m. mogelijke bias bloedingsregistratie)
- Na randomisatie
 - Patiënt aanmelden bij transfusielab (arm A + B)
 - Producten bestellen via HWBO (arm A)
Standaard 3 producten, tenzij anders ingeschat
- Rondom elke TC transfusie
 - Voorwaarde, 1-uur en 24-uur nawaarde (**range**)

Bestellen studieproducten

- Bestel tijdig nieuwe producten (HWBO)

| Besteld voor 16.00 uur | Levering |
|-------------------------------|------------------|
| Maandag | Woensdag |
| Dinsdag | Donderdag |
| Woensdag | Vrijdag |
| Donderdag | <i>Maandag *</i> |

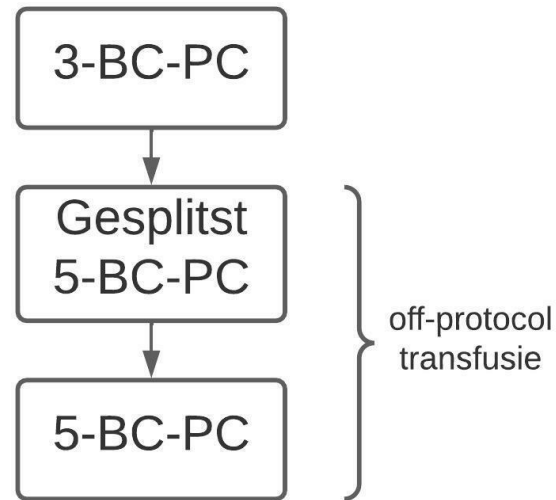
**relatief korter houdbaar*

Bestellen studieproducten

- Wat te doen met producten die bijna verlopen?
 - 3-BC-PC's = experimenteel product
 - Op dit moment **NIET** toegestaan om uit te geven aan andere patiënten! (buiten studieverband)
 - Opties:
 - Retour sturen naar Sanquin alwaar producten worden vernietigd. Sanquin dekt de kosten hiervoor.
 - Bewustzijnsverklaring laten tekenen door betreffende arts
 - We zijn in overleg hoe we kunnen zorgen dat zo min mogelijk producten verloren gaan
 - Wees niet terughoudend met bestellen → off-protocol transfusies zijn niet wenselijk!

Bestellen studieproducten

Beslisboom Arm A



- Uiteraard staat welzijn patiënt voorop

On study: aandachtspunten

- Lab afnames (ma-vr?), zie afnameschema
- Bloedingsanamnese
 - Door arts/vpk: documentatie in EPD
 - Door patiënt: bloedingsdagboek
- TC transfusies
 - Arm A: tijdig studieproducten bestellen (tot aan repopulatie)
 - Rondom elke TC transfusie: voorwaarde, 1-uur en 24-uur nawaarde
- CRF invullen
 - Daily Report: o.a. transfusies, bloedingen, infecties, lab uitslagen
 - (S)AE's

Lab bepalingen (ma-vr?)

| Bepaling | Frequentie | Buis | Afhandeling |
|---|---|---------------------|---|
| CBC (Hb, TC, WBC, ANC, <i>IPF, AIPC</i>) | <u>Dagelijks</u> van randomisatie tot off study | 1x 3ml EDTA | Lokaal bepaald |
| Coagulatie (PT, aPTT, <i>INR, fibrinogeen</i>) | <u>Wekelijks</u> van randomisatie tot off study | 1x 1.8 ml citraat | Lokaal bepaald |
| Urine albumine, creatinine, albumine/creatinine ratio | <u>3x/week</u> van randomisatie tot off study | Portie ochtendurine | Lokaal bepaald |
| CRP (bloed) | <u>3x/week</u> van randomisatie tot off study | 1x 3 ml LiHep | Lokaal bepaald |
| TPO | Bij randomisatie en <u>2x/week</u> na dag 10 tot TC >50 | 1x 10 ml EDTA | Afdraaien en invriezen (-80), wordt in batch bepaald door Sanquin |
| Anti-HLA I en II | <u>Wekelijks</u> tot dag 28 na rand en op/na dag 56 | | |

Voorbeeld afnameschema Haga

| Dag | Afname | Bepalingen |
|-----------|---|---|
| Maandag | 1 EDTA (3ml) | CBC |
| | 1 Citraat (1.8 ml) | Stolling (PT, aPTT) |
| | 1 LiHep (3ml) | CRP |
| | Urine portie (spec. aanvraag form) 1 EDTA (10ml) | Albumine/kreatinine Naar research voor opslag (auto aHLA/HPA en TPO) |
| Dinsdag | 1 EDTA (3ml) | CBC |
| | Verder alleen als maandag niet is gelukt | |
| Woensdag | 1 EDTA (3ml) | CBC |
| | 1 LiHep (3ml) | CRP |
| | Urine portie (spec. aanvraag form) | Albumine/kreatinine |
| Donderdag | 1 EDTA (3ml) | CBC |
| | 1 EDTA (10ml) | Naar research voor opslag (TPO) |
| Vrijdag | 1 EDTA (3ml) | CBC |
| | 1 LiHep (3ml) | CRP |
| | Urine portie (spec. aanvraag form) | Albumine/kreatinine |

Verwerking HLA/TPO buis

- 1 buis voor beide bepalingen (10 ml EDTA), 2x/week
- Centrifugeren 2000-2500 g, 15', kamertemperatuur.
- Uitvullen in 3 cryovials en invriezen bij -80
- → zie lab manual

Instructies voor samples die opgeslagen moeten worden in de -80° C voor de Alfabeta studie

De afnames die in het protocol staan voor "Screening HLA-, HPA- or auto platelet antibodies" en "Thrombopoietin levels" moeten lokaal worden opgeslagen in een -80° C vriezer om later bepaald te worden in een centraal laboratorium. De samples worden in batches verzameld of aan het einde van de studie door het HagaZiekenhuis.



Voor de opslag moet er één (10ml) EDTA buis worden afgenomen en afgedraaid. 1 buis is voldoende voor beide bepalingen.

Het is handig om op vaste dagen de buis af te nemen (bv. ma en do). Buisen dienen een dag van tevoren naar de afdeling te worden gebracht met naam, geb datum erop en (standaard) briefje met wanneer af te nemen.



Buis afdraaien op 2.000 – 2.500 g (=rcf) gedurende 15 minuten, op kamertemperatuur (20 °C).

Alfabeta
Studienummer
Geslacht
Geboorte jaar
Datum afname

Minimale informatie voor op de (voor-geprinte) sticker.



Plasma uitvullen als volgt: 3 cryovials, 1,5 ml per cryovial.



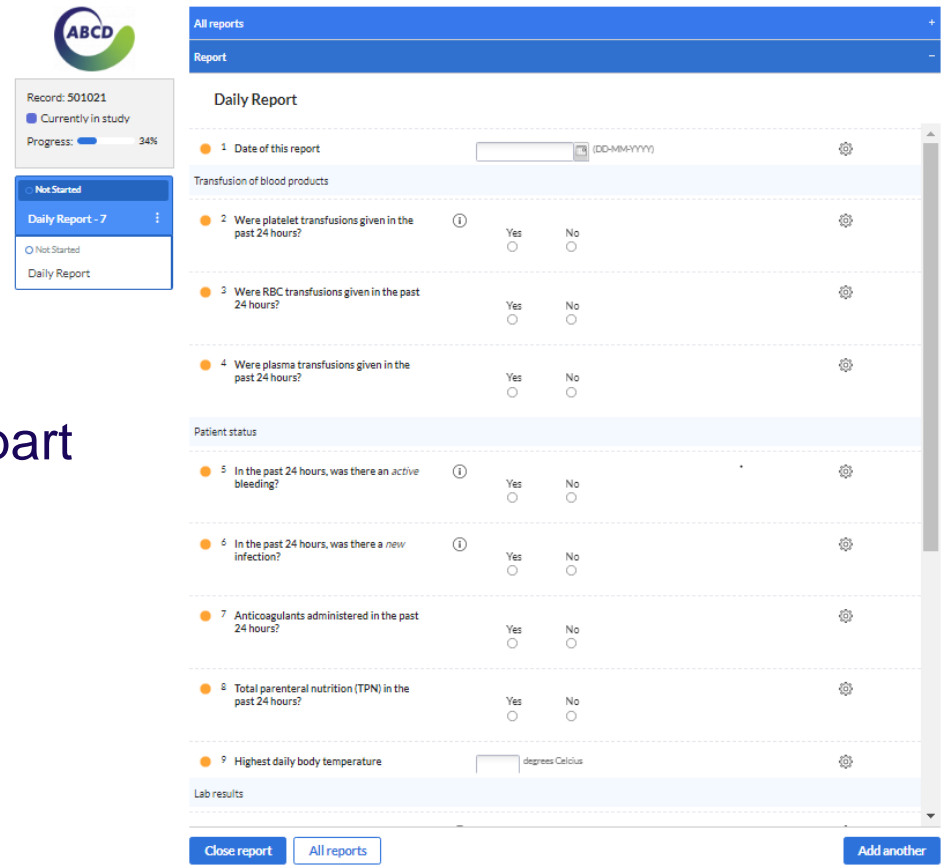
Opslag in -80° C vriezer. NB. In Haga wordt een 'ongesorteerde' cryobox gebruikt voor patiënten die nog in de studie zitten. Als de patiënt klaar is met de studie sorteren we de cryovials per patiënt verdeeld over 3 doosjes (aliquot 1, 2 en 3).



Noteer in Excel overzicht 'Plasma opslag per patiënt Haga' datum en aantal cryovials die per patiënt zijn ingevroren.

CRF: Daily Report

- Transfusies
- Patient status
 - Bloedingen
 - Infecties
- Labuitslagen
- AE's, SAE's melden in apart report



The screenshot shows the ABCD CRF interface for a 'Daily Report'. On the left, a sidebar displays the record ID '501021', the patient's status as 'Currently in study', and a progress bar at 34%. Below this, a menu lists 'Not Started', 'Daily Report - 7' (selected), and another 'Not Started' option.

The main form area is titled 'Daily Report' and contains several sections:

- Date of this report:** A date input field with a calendar icon and a format hint '(DD-MM-YYYY)'.
- Transfusion of blood products:** A section with four questions:
 - Were platelet transfusions given in the past 24 hours? (Yes/No radio buttons)
 - Were RBC transfusions given in the past 24 hours? (Yes/No radio buttons)
 - Were plasma transfusions given in the past 24 hours? (Yes/No radio buttons)
- Patient status:** A section with three questions:
 - In the past 24 hours, was there an active bleeding? (Yes/No radio buttons)
 - In the past 24 hours, was there a new infection? (Yes/No radio buttons)
 - Anticoagulants administered in the past 24 hours? (Yes/No radio buttons)
- Other questions:**
 - Total parenteral nutrition (TPN) in the past 24 hours? (Yes/No radio buttons)
 - Highest daily body temperature: A text input field followed by 'degrees Celsius'.
- Lab results:** A section header at the bottom of the form.

At the bottom of the form, there are three buttons: 'Close report', 'All reports', and 'Add another'.

AE's

- Graad 3 en hoger
- Alleen klinische AE's, geen lab AE's
- Van randomisatie tot ziekenhuisontslag (ook als patiënt eerder uit studie gaat)
- Niet melden als AE:
 - Bloedingen (Bleeding Report) = studie eindpunt
 - Infecties (Infection Report), tenzij graad 3 of hoger
 - Neutropene koorts, mucositis (reeds verwerkt in CRF en niet a.g.v. transfusieproduct)
- Wel melden:
 - Transfusiereacties op RBC of plasma

| CTCAE grades version 5.0 (published Nov 27, 2017) | |
|---|--|
| Grade 1 (mild) | Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated |
| Grade 2 (moderate) | Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL |
| Grade 3 (severe) | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL. |
| Grade 4 (life-threatening) | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. |
| Grade 5 (death) | Death related to AE. |

SAE's

- Wanneer? Van eerste studie-gerelateerde handeling (= 1^e TC transfusie na randomisatie) tot aan ziekenhuis ontslag.
- 1^e melding < 24 uur na kennisneming
 - Startdatum + omschrijving SAE
 - Relatie met studieproduct
- Follow-up report < 2 weken
- Final report: zodra uitkomst bekend is. Digitaal aftekenen door PI.
- Niet melden: graad 2 bloedingen (= studie eindpunt)

Elk ongewenst medisch voorval of effect dat:

- resulteert in de dood;
- levensbedreigend is (ten tijde van de gebeurtenis);
- ziekenhuisopname of verlenging van ziekenhuisopname vereist;
- resulteert in aanhoudende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid;
- een aangeboren afwijking of aangeboren afwijking is;
- of een andere belangrijke medische gebeurtenis die niet heeft geleid tot een van de hierboven genoemde resultaten, als gevolg van medische of chirurgische ingrepen, maar die gebaseerd zou kunnen zijn op een passend oordeel van de onderzoeker.

Off study

- Patiënt gaat uit studie als:
 - Ontslag
 - 42 dagen na 1^e TC transfusie binnen studieverband
 - Transfusie onafhankelijkheid (>7 dagen zonder TC transfusie)
 - Non-compliance / intrekken IC → *AE's nog wel rapporteren*
 - Ernstige transfusiereactie
 - Immunologisch refractair
 - Overlijden
- Doen
 - Patiënt afmelden bij transfusielab
 - Bloedingsdagboek retour
 - CRF verder invullen

Dag 56 afname

- 1 late HLA antistof bepaling *op of na* 56 dagen na randomisatie
- 1x 10 ml EDTA, verwerking zoals in lab instructie
- Patiënt bij voorkeur niet extra laten prikken, maar combineren met reguliere lab afname.
- Registreer datum collectie in Castor

Punten van aandacht

- Afname via lijn; zo min mogelijk extra prikken
- Indien geen lijn meer, bijv. a.g.v. infectie: **geen extra lab afnames? Geen 1 uurs nawaarde**
- Open label, arts niet actief informeren over rand uitslag

eCRF

- Castor: <https://data.castoredc.com/studies>
- Zie CRF Manual voor meer informatie over data invoer, randomisatie, queries, SAE's, etc.
- CRF regelmatig bijhouden = key!
- Bij vragen of problemen: alphabet@hagaziekenhuis.nl

Contactgegevens

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

Dank voor jullie aandacht!

Zijn er vragen?