Richtlijn Bloedtransfusiebeleid
deel 3

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

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Nederlandse Vereniging van Anesthesie Medewerkers
Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie
Transfusiegeneeskunde in Academische Ziekenhuizen
Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

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

Colofon
RICHTLIJN BLOEDTRANSFUSIEBELEID – DEEL 3
© 2020

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Tel. 030 282 32 29
info@internisten.nl
www.internisten.n

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Catherijnesingel 49A, 3511 GC Utrecht
Tel. 030 232 86 23
buro@nvkc.nl
www.nvkc.nl

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Tel. 030 282 33 85
nva@anesthesiologie.nl
www.anesthesiologie.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Algemene teksten **4**
Samenstelling van de werkgroep **4**
Module acute bloeding, verbloedingsshock en bloedbesparende technieken **6**
Voorspellen van verbloedingsshock bij acute bloedingen door trauma of bij obstetrische bloedingen **8**
Moment van toedienen van tranexaminezuur bij acute bloedingen **28**
Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock **50**
Invloed van gebruik van fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren bij de patiënt met verbloedingsshock **79**
Stollingscorrectie op basis van trombo-elastografie/-metrie in vergelijking met standaard laboratoriumtests **99**
Peri-operatief gebruik tranexaminezuur bij kinderen **123**
Preoperatieve behandeling van anemie als bloedbesparende interventie **174**
Trigger trombocytentransfusie neonaten trombocytopenie **218**
Indicatie voor bestralen van bloedproducten **232**
Bijlage 1 Begrippen en definities **246**

Algemene teksten

Voor algemene teksten (achtergrond, methoden, belangenverklaringen etc.) bij deze richtlijn wordt verwezen naar de algemene teksten van de richtlijn bloedtransfusiebeleid (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/startpagina_-_bloedtransfusiebeleid.html)

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep bloedingen en bloedbesparende technieken:

- Dr. A.W .M.M. (Ankie) Koopman- van Gemert, Anesthesioloog, voorzitter, NVA
- Dr. P.M.J. (Peter) Rosseel, anesthesioloog-intensivist, NVA
- Prof. dr. J.J. (Jaap Jan) Zwaginga, Hematoloog / Transfusiespecialist / Hoogleraar transfusiegeneeskunde, NIV
- Prof. dr. F.W.G. (Frank) Leebeek, Internist hematoloog en internist vasculair geneeskundige, NIV
- Dr. ir. Y.M.C. (Yvonne) Henskens, laboratoriumspecialist klinische chemie/ clusterhoofd Hemostase en Transfusie, NVKC
- Dr. E.C.T.H. (Edward) Tan, Traumachirurg / Afdelingshoofd SEH / Heli-MMT arts, NVVH
- Dr. L.M.G. (Leo) Geeraedts, Traumachirurg, NVVH
- Dr. A.B.A. (Alexander) Vonk, Cardiothoracaal chirurg, NVT
- Drs. E.J. (Elise) Huijssen-Huisman, Kinderarts, kinderhematoloog, Transfusiespecialist, NVK
- Dr. N.P. (Nicole) Juffermans, Intensivist, NVIC
- Dr. J.J. (Hans) Duvekot, Gynaecoloog-Perinatoloog, NVOG

Meelezer:

- Drs. V.A. (Victor) Viersen, Anesthesioloog, NVA

Werkgroep Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

- Dr. M.R. (Martin) Schipperus, internist-hematoloog, voorzitter, NIV
- Dr. J.L.P. (Hans) van Duijnhoven, 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
- G.H. (Judith) Lie, hemovigilantiefunctionaris, weefselvigilantiecoördinator, NVML
- Dr. T. (Tanja) Netelenbos, internist-hematoloog, NIV
- M.R. (Michaela) van Bohemen, verpleegkundige n.p., hemovigilantieconsulent V&VN (vanaf juli 2018)
- Dr. J. (Jennita) Slomp, laboratoriumspecialist klinische chemie en hematologie, NVKC
- Dr. D. (Dik) Versteeg, arts-microbioloog, NVMM (tot juli 2018)
- Dr. J. H. (Jan) Marcelis arts-microbioloog, NVMM (vanaf juli 2018)
- Dr. A.P.J. (Alexander) Vlaar, internist-Intensivist, NVIC
- Dr. J.C. (Jo) Wiersum-Osselton, TRIP hemo- en biovigilantie, landelijk coördinator, arts M&G, NVDG

Voor de module "Indicatie voor bestralen van bloedproducten" heeft een expertmeeting plaatsgevonden. Bijzondere dank aan de experts die tijdens en na deze meeting hebben bijgedragen aan de tekst:

- Prof. dr. J.H.F. (Fred) Falkenburg, hoogleraar hematologie

- Dr. P.A.W. (Peter) te Boekhorst, internist-hematoloog/ transfusiespecialist
- Drs. K.A. (Klasien) Bergman, kinderarts-neonatoloog
- Prof. dr. J.J. (Jaap Jan) Zwaginga, internist-hematoloog/ transfusiespecialist/ hoogleraar transfusiegeneeskunde
- Dr. M.D. (Mette) Hazenberg, internist-hematoloog

Met ondersteuning van:

- Drs. E.E. (Eva) Volmeijer, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, projectleider (tot februari 2020)
- Dr. B.H. (Bernardine) Stegeman, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, projectleider (vanaf februari 2020)
- Drs. T. (Tessa) Geltink, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. R. (Roy) Elbers, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot juli 2019)
- Dr. E. (Ellen) Paap, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf juli 2019)

Module acute bloeding, verbloedingsshock en bloedbesparende technieken

Leeswijzer
Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.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).

Inleiding
Bloedverlies wordt gekenmerkt door verlies en verbruik van erytrocyten, stollingsfactoren en trombocyten. Er zijn verschillende typen bloedverlies. In de oude richtlijn werd gesproken over gecontroleerd en ongecontroleerd bloedverlies. Gecontroleerd bloedverlies is acuut bloedverlies waarbij hemodilutie en verbruik op de voorgrond staat. Ongecontroleerd bloedverlies staat voor acuut massaal bloedverlies, waarbij hypoperfusie en shock ontstaat met een inflammatoire reactie als gevolg, gepaard gaande met activatie van het endotheel en met onder meer activatie van proteïne C en hyperfibrinolyse. Het gevolg is een cascade aan stollingsreacties, met depletie van fibrinogeen en stollingsfactoren, trombocyten-dysfunctie en stoornissen in de fibrinevorming en -afbraak. Bij trauma worden deze afwijkingen, die in 25% van traumagevallen optreedt, 'trauma induced coagulopathy' genoemd. Trauma induced coagulopathie is met name bekend bij trauma's en veel informatie en behandelingsopties komen daaruit voort (Palmer, 2014). Infusie van kristalloïden of andere vloeistoffen tijdens een dergelijke verbloedingsshock herstelt dan wel de perfusie en bloeddruk, maar veroorzaakt daarbovenop dilutie en daarmee verergering van de coagulopathie en toename van de bloeding. Daarnaast is bij verbloedingsshock vaak sprake van hypothermie en acidose, welke de coagulopathie alsook de klinische uitkomst verergeren. De behandelingen met onder andere vroeg geven van plasma of fibrinogeen komt voort uit de ervaringen in de traumachirurgie. Veel behandelingsopties echter zijn niet of inadequaat onderzocht, dan wel gebaseerd op retrospectief onderzoek. Bewezen is dat het gebruik van tranexaminezuur het bloedverlies en de toediening van bloedproducten vermindert.

Bloedtransfusies zijn vaak levensreddend, maar hebben ook nadelen. Niet alleen deze risico's maar ook de kosten, de schaarste aan bloedproducten en het feit dat de donor zijn bloed afstaat, zijn reden voor zogenaamd "bloedmanagement", zuinig te zijn met homologe bloedtransfusies en op indicatie, het toepassen van bloedbesparende maatregelen.

In deze richtlijn gebruiken wij voor gecontroleerd acuut bloedverlies de term **"acute bloeding"** en voor ongecontroleerd massaal bloedverlies de term **"verbloedingsshock".**

Bij de gesprekken in aanloop naar de herziening van het beleid bij acute bloedingen kwamen met name onderzoeksvragen naar voren die het huidige beleid zouden kunnen onderbouwen dan wel beleidsbepalend zijn voor de opvang van patiënten met acuut gecontroleerd en/of massaal ongecontroleerd bloedverlies. Belangrijk is wanneer het protocol "massaal bloedverlies" moet worden opgestart, welke producten er gegeven moeten worden en wanneer het zinvol is om de fibrinolyse te remmen. Het beleid bij kinderen is onduidelijk en daarom is er bij de herziening specifiek gekeken of het beleid bij kinderen anders moet zijn dan bij volwassenen.

Naar aanleiding hiervan zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

1. Wat is de additionele waarde van bestaande algoritmes voor het voorspellen van een verbloedingsshock om het massaal bloedtransfusieprotocol te starten bij:
   - volwassen traumapatiënten,
   - kinderen met een trauma;
   - vrouwen met een acute obstetrische bloeding?
2. Wanneer dient tranexaminezuur gegeven te worden (vroegtijdig versus later) bij acute bloedingen?
3. *Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in twee deelvragen*:
   - wat is de invloed van de gegeven ratio van eenheden plasma (P): erytrocytenconcentraat (EC) bij transfusie van patiënten met verbloedingsshock?
   - wat is het effect van het eerder toedienen van plasma versus latere toediening in dit kader?
4. Wat is het effect van toediening van fibrinogeen en/of Prothrombine Complex Concentrate (PCC) als additionele interventie bij de massale transfusie met plasma, trombocytenconcentraat en erytrocytenconcentraat?
5. Wat is het effect van stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met tromboelastografie (TEG) of tromboelastometrie (ROTEM) in vergelijking met stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met standaard laboratoriumtesten bij volwassenen met een verbloedingsshock of risico op stollingsstoornissen door een acute bloeding bij electieve ingrepen?
6. Is het effectief om preventief tranexaminezuur te geven aan kinderen die een operatie met hoog bloedingsrisico ondergaan?
7. Wat is de beste manier om chirurgische patiënten *met anemie* preoperatief te behandelen met het doel om een bloedtransfusie te beperken?
8. Bij welke trigger is een trombocytentransfusie geïndiceerd bij (premature) neonaten (AD < 32 weken) met
   - trombocytopenie?
   - trombocytopenie en ibuprofen/indomethacine kuur in verband met Patent Ductus Arteriosus (PDA)?
   - trombocytopenie en die een laagrisico-ingreep (LP, maagsondes, centrale lijnen) moeten ondergaan?
9. Bestaat er bij de huidige geleukodepleteerde bloedproducten nog een indicatie voor bestralen?

Literatuur

Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy--part 2: Resuscitative strategies. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2014;24(1):75–92. doi:10.1111/vec.12138.

Voorspellen van verbloedingsshock bij acute bloedingen door trauma of bij obstetrische bloedingen

Uitgangsvraag

Wat is de additionele waarde van bestaande algoritmes voor het voorspellen van een verbloedingsshock om het massaal bloedtransfusieprotocol te starten bij:

- volwassen traumapatiënten;
- kinderen met een trauma;
- vrouwen met een acute obstetrische bloeding?

Inleiding

Vaak wordt op basis van anamnestische en klinische observaties van de bloeding een inschatting gemaakt of gestart moet worden met transfunderen. In hoeverre beter meteen overgegaan had kunnen worden tot een massaal transfusie protocol blijkt vaak achteraf op basis van het volume gegeven bloedproducten in een bepaald tijdsbestek. Vitale parameters maar ook laboratoriumwaardes en parameters uit meetinstrumenten worden in dit opzicht gebruikt om het risico op verbloedingsshock te voorspellen. Als een (hoge) score van parameters en waardes met een goede specificiteit verbloedingsshock voorspelt, zou deze het vroeger starten van een massaal bloedtransfusieprotocol met verbetering van de morbiditeit en mortaliteit mogelijk maken (zie module "Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock"). Vice versa zal een (lage) score met een goede sensitiviteit het te vroeg bestellen van massale transfusiepakketten en verspilling verminderen.

Zoeken en selecteren

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

> Wat is de voorspellende waarde van bestaande beslistools/modellen voor verbloedingsshock voor het opstarten van het massaal bloedtransfusie protocol bij volwassen patiënten met een acute bloeding als gevolg van een trauma en/of acute obstetrische bloeding?

Hierbij is gekeken naar:

P: volwassen patiënten of kinderen met een acute bloeding als gevolg van een trauma, of vrouwen met een acute obstetrische bloeding;

I/C: predictoren voor verbloedingsshock op basis van een gevalideerde beslistool, onder andere: Assessment of Blood Consumption (ABC) score; ATLS classification of hypovolaemic shock; Shock index (SI); Trauma-Associated Severe Hemmorrhage (TASH) score; Mc Laughlin score; Dynamic Massive Blood Transfusion (DMBT) score; Paediatric Adapted Shock (PAS) score, Shock Index Pediatric-adjusted (SIPA). Predictoren voor verbloedingsshock op basis van klinische parameters: systolische bloeddruk, saturatie, lactaat;

O: verbloedingsshock op basis van de uiteindelijk gegeven bloedproducten aan deze patiënten-(Sensitiviteit, Specificiteit, Positief voorspellende waarde, Negatief voorspellende waarde, Fout positief, Fout negatief).

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>

In de databases Medline (OVID), *<u>Embase</u>* en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd onderzoek en ander vergelijkend onderzoek (cohort en case controle studies) over:

a) of en hoe (combinaties van) parameters bij volwassen patiënten met een acute bloeding als gevolg van een trauma of acute obstetrische bloeding voorspellend zijn voor uiteindelijk verbloedingsshock op basis van de aan deze patiënten gegeven bloedproducten;
b) of deze (combinaties van) parameters dus eerder (maar niet onnodig) opstarten van een massaal bloedtransfusie protocol ter vermindering van morbiditeit en mortaliteit mogelijk maken.

Vooraf is niet beperkt op bekende tools maar alle mogelijke tools zijn meegenomen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 540 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek, systematische review van voldoende kwaliteit (kwalitatief goede search, risk of bias beoordeling, transparante studieselectie) of ander vergelijkend onderzoek (prospectieve externe validatie van een tool) in het Nederlands of Engels die aan de PICO voldoet. Studies die losse variabelen in plaats van tools/modellen beschreven werden geëxcludeerd (deze studies geven wel informatie over associaties, maar niet direct over de klinische toepasbaarheid/waarde voor klinisch gebruik en zijn daarmee voor een richtlijn minder relevant). Omdat vooraf niet beperkt gezocht is naar specifieke tools, maar alle mogelijke tools zijn meegenomen/gezocht is na de selectie gekeken naar de items die in deze tools zijn meegenomen. Omdat de tools toepasbaar moeten zijn in de acute setting is gekozen om alleen tools te bespreken die klinische parameters meenemen (tools met laboratoriumtests et cetera zijn daarom geëxcludeerd).

Op basis van titel en abstract werden geen studies voorgeselecteerd. In de overwegingen worden wel de modellen die op een andere manier gevalideerd zijn beschreven.

Samenvatting literatuur
Er werden geen prospectieve validatiestudies gevonden waarin beslistools voor verbloedingsshock voor het opstarten van het massaal transfusieprotocol werden onderzocht. Er is dus geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Wel worden retrospectieve, op een andere manier gevalideerde studies onder het tabblad overwegingen beschreven.

Overwegingen
Ondanks dat er geen prospectieve validatiestudies werden gevonden waarin beslistools voor verbloedingsshock voor het opstarten van het massaal transfusieprotocol werden onderzocht, is het bespreken van het wel aanwezige retrospectieve onderzoek zeker relevant. De bestudeerde parameters die voorspellend voor massale transfusies bij bloedingen zijn, zoals bloeddruk en hartslag, worden voor een belangrijk deel standaard gemonitord en zijn al meer of minder beleidsbepalend. Het is hierdoor lastig om ze nog prospectief in gerandomiseerd onderzoek te bestuderen. Hoogstens zou men patiënten van verschillende ziekenhuizen kunnen vergelijken als verschillende scores worden gebruikt voor het starten van een massaal transfusieprotocol.

Doorredenerend kan, omdat het massaal transfusieprotocol gestart wordt met als doel het bloedverlies eerder en beter tegen te gaan, de voorspellende waarde/specificiteit van deze set van parameters (voor veel bloedverlies) verminderen. Parameter sets die zelfs bij deze specificiteit verlagende bias, toch een hoge specificiteit houden zijn dus wel bruikbaar. Een niet optimale specificiteit leidt tot een deel onnodige bestellingen van massale transfusiepakketten en enige verspilling van uiteindelijk bloedproducten doordat ze bij een

deel van deze patiënten niet nodig blijken. Een lage sensitiviteit is tevens vervelend: er worden dan patiënten gemist die later toch veel bloed nodig blijken te hebben. Deze patiënten zouden dus baat gehad kunnen hebben bij het eerder starten van een massaal transfusieprotocol.

In tabel 1 zijn de modellen die in een retrospectieve validatiestudie werden geëvalueerd, beschreven. Er werden ook veel artikelen gevonden waarin het opstellen van een tool werd beschreven (ontwikkelen nieuwe tool op basis van dataset) of waarin een tool slechts intern werd gevalideerd (evalueren tool in dezelfde dataset als de tool is opgesteld). Deze studies zijn hier niet beschreven. Alleen externe evaluaties en modellen die klinische parameters gebruiken worden in tabel 1 beschreven. Externe validatie is namelijk altijd nodig voor het aannemen van ieder model. Bijvoorbeeld voor het meest geciteerde model, de TASH-score, ontwikkeld in een populatie van 17.200 patiënten was er in slechts 35% van deze populatie sprake van een complete dataset. Een van de vaak missende variabelen was base excess waarvan het aanvragen zeer plausibel samenhangt met ernstiger zieke patiënten (arts zal in stabiele patiënten deze test minder vaak aanvragen) (Olaussen, 2016). Externe validatie kan dergelijke bias zichtbaar maken en de betrouwbaarheid van zo'n tool (met bepalen van base excess in alle patiënten) evalueren. Ook bij extern gevalideerde predictieve modellen kan sprake blijven van selectiebias. De heftigst bloedende patiënten zijn mogelijk te ziek om middels een score behandeld te worden of overlijden voordat het bestudeerde eindpunt, namelijk massale transfusies, gehaald wordt. De parameters en scoreberekeningen in detail vindt u in tabel 2.

Ten aanzien van de gevonden tools/ modellen is het belangrijk te realiseren dat sommige tools/modellen naast standaard beschikbare klinische parameters ook nog laboratoriumparameters en aanvullende diagnostiek gebruiken. Voor de acute klinische setting zijn deze modellen minder praktisch omdat de bloedsampling, het vervoer ervan naar het laboratorium en het assay zelf tijd kosten en daarom minder goed (= vertraagd) een snel verslechterende (of verbeterende) situatie van de patiënt kunnen monitoren. Deze meer ingewikkelde scores lijken niet te leiden tot een hogere negatief voorspellende waarde voor veel bloedverlies. Derhalve worden meer ingewikkelde scores niet uitgebreider besproken. Meting van het Hb en de point of care Focussed Assesment by Sonography in Trauma (FAST) vormen hierop een uitzondering omdat deze diagnostiek snel toepasbaar is en in de ambulance ook toegankelijk is of kan zijn. Daarentegen - hoewel ook point of care snel beschikbaar- is het Hb niet direct indicatief voor de mate van acute bloeding maar de daling ervan eerder voor de hoeveelheid geïnfundeerde colloïden en kristalloïden. In dit opzicht zou beter deze hoeveelheid vulling, aan scores toegevoegd kunnen worden.

Voor de traumapatiënten werd het review van Olaussen (2016) als uitgangspunt genomen. De searchdatum van Olaussen (2016) liep tot september 2015. Uit de uitgevoerde literatuursearch zijn studies met een publicatiedatum na september 2015 bekeken en toegevoegd aan onderstaande tabel. In de review van Olaussen werden 32 studies beschreven met 36 unieke modellen. In deze modellen werden er 36 verschillende variabelen meegenomen. Alle modellen werden retrospectief opgesteld, in de meeste studies op prospectief verzamelde data. De meeste modellen zijn opgesteld sinds 1989 met een toename van het aantal modellen per jaar (> 5 sinds 2011). In deze richtlijn worden alleen de modellen en studies beschreven die voldoen aan de hiervoor beschreven inclusiecriteria. Ook na de review van Olaussen werden er verschillende studies gepubliceerd en nog nieuwe modellen ontwikkeld. Er werden geen studies gevonden die specifiek keken naar kinderen, of die subgroepanalyses voor kinderen rapporteerden. De

volgende modellen worden in tabel 1 beschreven (*nieuw beschreven modellen sinds Olaussen):

- Assessment of Blood Consumption (ABC).
- Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH).
- Prince of Whales hospital (PWH).
- Schreiber score.
- VanDromme score.
- Larson score.
- McLaughlin score.
- Emergency transfusion score (ETS).
- Advanced Trauma Life support (ATLS).
- Red Flag*
- Military Acute Severe Haemorrhage (MASH score)*
- Shock Index (SI)*
- Pulse pressure/Heart Rate ratio*
- Modified shock index (MSI)*
- Age shock index*

Opmerkingen van belang bij interpretatie van de studies
Enkele van deze tools zijn opgesteld op basis van data uit de oorlogssetting (Schreiber score, Larson score, McLAughlin score, Military Acute Severe Haemorrhage (MASH) score). In de onderstaande tabel (tabel 1) zijn deze tools in de trauma setting gevalideerd. Het is echter de vraag of deze modellen en de resultaten hiervan kunnen worden geëxtrapoleerd naar de niet-oorlogssetting (met kortere pre-hospitale tijden en over het algemeen andere typen trauma en andere patiëntpopulaties). Sommige scores includeren leeftijd. Dit is gevoelig voor bias bij retrospectieve inclusie omdat mogelijk bij de oudere patiënt minder agressief getransfundeerd wordt dan in de jongere populatie.

Overzicht modellen
Veel modellen worden in een enkele studie extern gevalideerd, enkele modellen zijn in meerdere studies gevalideerd.

Tabel 1 overzicht retrospectieve validatie van studies die tool voor verbloedingsshock of opstarten/toedienen MTP evalueren

Model	Studie	Setting	(n)	Cut-off	Sensitivity	Specificity	ROC~
Assessment of Blood Consumption (ABC)[1]	Mitra, 2012*	Trauma Centrum MT gedefinieerd als 5 eenheden erytrocyten in 4 uur	1.234	≥ 2	45,6%	94,2%	0,78
	Cotton, 2010*	Trauma centra (3, US)	1.018	≥ 2	75,6 – 90,0%	67,3 – 87,6%	0,83–0,90
	Krumrei, 2012*	level 1 Trauma centrum (US)	373	≥ 2	89%	85%	0,86
	Ogura, 2012*	Enkel instituut, (Japan)	113	≥ 1	79,0%	78,2%	0,813
	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland) MT werd gedefinieerd als ten minste 10 eenheden erytrocyten tussen aankomst op de SEH en de IC.	5.147	≥ 0,5	76,1%	70,3%	0,76
	Schroll, 2018	Level 1 trauma centrum MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten tijdens de eerste 24 uur.	644	≥ 2	47,0%	89,8%	NA Other: AUROC 0,74
Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)[2)]	Krumrei, 2012*	level1 Trauma Centrum (rural US)	373	80% probability	2,6%	99,7%	0,51

	Mitra, 2012*	Trauma Centrum MT gedefinieerd als 5 eenheden erytrocyten in 4 uur	1.234	≥ 18	25,1%	99,8%	0,90
	Ogura, 2012*	single institution (Japan)	113	≥ 8	81,6%	78,2%	0,89
	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland)	5.147	≥ 8,5	84,4%	78,4%	0,89
Prince of Whales hospital (PWH)[3)]	Mitra, 2012*	Trauma Centrum MT gedefinieerd als 5 eenheden erytrocyten in 4 uur	1.234	≥ 6	36,9%	97,1%	0,84
	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland)	5.147	≥ 2,5	80,6%	77,7%	0,86
Schreiber score[4)]	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland)	5.147	≥ 0,5	85,8%	61,7%	0,80
Vandromme score[5)]	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland)	5.147	≥ 1,5	78,9%	76,2%	0,84
Larson score[6)]	Brockamp, 2012*	Trauma Register DGU database (Duitsland)	5.147	≥ 1,5	70,9%	80,4%	0,82
McLaughlin score[7]	Krumrei, 2012*	level1 Trauma Centrum (ruraal US)	373	NA	15,8%	98%	0,56
Emergency transfusion score (ETS)[8)]	Kuhne, 2010*	Ziekenhuis (Duitsland)	481	≥ 3	97,5%	68%	NA
Advanced Trauma Life Support (ATLS)[9)]	Lawton, 2015*	Trauma cohort, Australië, prospectieve studie	715	NA	84%	83%	0,86

Red Flag 10[10)] (to be used by the pre-hospital trauma team)	Hamada, 2018	Trauma registratie (6 trauma centra) (Frankrijk)	2.999	NA	70%	80%	NA AUC=0.80 (95% CI 0.78–0.83) PPV=36% (95% CI 34–38) NPV=94% (95% CI 94–95)
Military Acute Severe Haemorrhage (MASH) score[11)]	McLennan et. al., 2018	Joint Theatre Trauma Registry. Retrospective database analysis (UK)	1.186	Score 2 Score 3 Score 4	95,06% 82,72% 66,67%	74,39% 88,78% 94,93%	*NA* *NA* *NA* PPV: Score 2: 0.21 (0.17–0.26) Score 3: 0.35 (0.28–0.42) Score 4: 0.49 (0.39–0.59) NPV: Score 2: 1.00 (0.99–1.00) Score 3: 0.99 (0.98–0.99) Score 4: 0.97 (0.96-0.98)
Shock Index (SI) [12)]	Pottecher, 2016	Trauma registrations (TRENAU network).	2.557	0,967[1] 0,933[2]	68%[1] 53%[2]	86%[1] 85%[2]	0,80[1] 0,72[2]

		Verschillende definities van Massive Transfusion: *≥10RBC eenheden within24h(MT1)*[1] *≥3RBC eenheden within1h(MT2)*[2]					
	Schroll, 2018	level 1 Trauma centrum MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten gedurende de eerste 24 uur.	644	≥ 1	67,7%	81,3%	NA AUROC: 0,83
	David, 2017	Trauma registry data MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten gedurende de eerste 24 uur.	485	> 0,9	94%	71%	NA
	Sharma, 2018	Hospital trauma register data (India). MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten gedurende de eerste 24 uur. of ≥ 4 RBC in de eerste vier uur ziekenhuisopname	254	NA	NA	NA	*NA* *Other:* AUROC: 0.798 (0.739-0.848)
	Rau, 2016	Trauma Registry Systeem van level 1 regionaal traumacentrum MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten of bloed binnen 24 uur na aankomst op de SHE.	2.490	0,950	56,3%	87,6%	NA Other: AUC: 0,760
Pulse Pressure/Heart Rate ratio [13)]	Pottecher, 2016	Trauma registrations (TRENAU network).	2.557	0,443[1] 0,443[2]	75%[1] 75%[2]	74%[1] 62%[2]	0,77[1] 0,71[2]

				Verschillende definities van Massive Transfusion: ≥10RBCeenheden within24h(MT1)[1] ≥3RBCeenheden within1h(MT2)[2]			
	Sharma, 2018	Hospital trauma register data (India). MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten gedurende de eerste 24 uur. of ≥ 4 RBC in de eerste vier uur ziekenhuisopname	254	NA	NA	NA	NA Other: AUROC: 0,744 (0,681-0,800)
Modified shock index (MSI)[14)]	Sharma, 2018	Ziekenhuis trauma register data (India). MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten gedurende de eerste 24 uur. of ≥ 4 RBC in de eerste vier uur ziekenhuisopname	254	NA	NA	NA	NA Other: AUROC: 0,787 (0,739-0,848
	Rau, 2016	Trauma Registry Systeem van level 1 regionaal traumacentrum MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten of bloed binnen 24 uur na aankomst op de SHE.	2.490	1.150	61,5%	82,3%	NA Other: AUC: 0,756
Age shock index [15)]	Rau, 2016	Trauma Registry Systeem van level 1 regionaal traumacentrum	2.490	36.95	54,2%	72,3%	NA Other: AUC: 0,627

		MT gedefinieerd als 10 of meer eenheden erytrocyten of bloed binnen 24 uur na aankomst op de SHE.					

~Receiver operating characteristic (ROC)

***studies beschreven in Olaussen, 2016 (data extractie uit Olaussen).**

1 t/m 15 Zie tabel 2modellen met variabelen en formules.

Tabel 2 modellen met variabelen en formules

[1)] **ABC:** Variables: SBP, HR. Mechanisms of injury: Penetrating Imaging: + FAST	Penetrating MOI =1; SBP ≤90mm Hg = 1; HR ≥120 bpm =1; positive FAST= 1
[2)]) **TASH** Variables: Gender, SBP, HR Pattern of injury: Clinically unstable/displaced pelvis; Open or dislocated femur fracture Pathology Haemoglobin, Base deficit (BD) Imaging: + FAST (free abdominal fluid)	Hgb criteria: <7 g/dL =8 pts, <9 - 6 pts, <10 = 4 pts, <11 = 3 pts, <12 = 2 pts. Base deficit criteria: <210 = 4 pts, <26 = 3 pts, <22 = 1 pts. SBP <100mm Hg = 4 pts, <120mm Hg = 1 pt; HR >120 = 2 pts; free abdominal fluid = 3 pts, extremities: (clinically unstable pelvis 6 or open or dislocated femur # = 3 pt) male = 1
[3)]) **PWH**: Variables: SBP, HR, GCS Pattern of injury: Clinically unstable/displaced pelvis Pathology: Haemoglobin, Base deficit Imaging: + FAST or CT scan.	SBP ≤ 90mm Hg= 3; GCS ≤ 8 = 1; HR ≥120 = 1; displaced pelvic fracture = 1; CT scan or FAST positive = 2; BD >5 mmol/L = 1; Hgb <7 g/dL = 10, Hgb 7–10 g/dL = 1
[4)] **Schreiber score**: Mechanisms of injury: penetrating Pathology Haemoglobin, INR	Hgb ≤ 11 = 1; penetrating MOI = 1; INR ≥1.5 = 1
[5)] **VanDromme:** Variables: SBP, HR Pathology Haemoglobin, INR, Lactate	HR >105 = 1; SBP <110mm Hg; Hgb ≤ 11 =1; INR >1.5 = 1; lactate ≥5 = 1
[6)] **Larson score:** Variables: SBP, HR Pathology Haemoglobin, Base deficit	HR >110 = 1; SBP <110mm Hg = 1; Hgb <11 = 1; base excess≤ -6 = 1

[7)] **McLaughlin score:** Variables: SBP, HR, Pathology pH, Hematocrit	HR >105 = 1 or 0; SBP <110mm Hg = 1 or 0; pH <7.25 = 1 or 0; haematocrit <32.0% = 1 or 0
[8)] **Emergency transfusion score:** Variables: Age, admission (from scene or hospital), SBP Pattern of injury: Clinically unstable/displaced pelvis (pelvic ring disruption) Mechanisms of injury: Traffic accident, Fall from >3 meters Imaging: + ve FAST (abdominal ultrasound with free fluid)	Age between 20–60 = 0.5; >60 yrs = 1.5; admission from scene of accident = 1; from other hospital = 0. Injury mechanism (traffic accident = 1, fall >3m = 1; blood pressure (0–90mm Hg = 2.5, 90–120mm Hg =1.5) pelvic ring disruption = 1.5, abdominal ultrasound with free fluid = 2
[9)] **Advanced Trauma Life Support** Variables: SBP, HR pattern of injury Response to initial fluid bolus- Estimated blood loss	Class 1 = normal vitals; no further IV fluids required; EBL <750 ml, Class 2 = HR >100 & SBP >90mm Hg; no further IV fluids required; EBL 750–1500 ml, Class 3 =SBP <90mm Hg; requires recurrent IV bolus; EBL 1500–2000 ml, Class 4 = SBP <90mm Hg and/or imminent arrest; declining SBP despite recurrent IV bolus; EBL >2000 ml
[10)] **Red Flag:** Variables: Shock Index ≥ 1, mean arterial blood pressure≤70 mmHg, point of care haemoglobin ≤ 13 g/dl, unstable pelvis and pre-hospital intubation. The Red Flag alert was triggered by the presence of any combination of at least two criteria.	SI ≥ 1, point of care haemoglobin ≤ 13 g/dl, pre-hospital intubation, MBP minimum ≤ 70 mmHg and clinical signs of unstable pelvic fracture at any time during pre-hospital management. The Red Flag binary alert was considered to be activated if this score, ranging from 0 to 5, was superior or equal to 2 points.
[11)] **Military Acute Severe Haemorrhage** Decision rule/model for use on arrival at hospital for patients sustaining battlefield trauma. Decision rule based on a combination of injury pattern, clinical observations and pre-hospital data	Number of amputated limbs = 0-4; number of femoral fractures (open or closed) = 0-2 Number of open tibital fractures = 0-2 Severe pelvic injury = 1 Severe arterial bleed = 1 Haemothorax (on CXR) = 1 Fast positive for free fluid in the abdomen or pelvis = 1 Pulse rate ≥100=1 Systolic BP <110 = 1 Respiratory rate ≥30=1 GCS <15 = 1

	Pre-horpital blood producs given = 1 Pre-hospital or ED tourniquet required to control bleeding = 1 Pre-hospital or ED haemostatic agent required to control bleeding =
[12)] **Shock Index:** Variables heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), volume of prehospital fluids and administration of noradrenaline.	heart rate/systolic blood pressure (HR/SBP)
[15)] **Age shock index:** Variables: age multiplied by the SI	Age adjusted SI - (years^bpm/mmHg).

Kinderen

Er zijn geen studies gevonden die aan alle inclusiecriteria voldeden én specifiek gingen over de validatie van tools die de ernst van een trauma inschatten bij kinderen. Daardoor zijn er dus geen artikelen gevonden die de start van een massaal transfusieprotocol bij kinderen objectief vastleggen.

Ter aanvulling wijzen we op drie sleutelstudies die een eerste begin zijn naar trauma-scores voor kinderen en adolescenten.

De eerste studie is de studie van Hagedoorn (2019) waarin de auteurs aantonen dat hypotensie geen goede of tijdige voorspeller is van shock. De bloeddruk daalt bij kinderen pas laat in de fase van shock.

De tweede is de studie van Acker (2017) die aangeeft dat de huidige traumascores voor volwassenen níet geschikt zijn voor kinderen en adolescenten. De sensitiviteit van de ABC-score, de ABC-S-score (age-adjusted ABC-score, door toevoeging van leeftijdscategorieën), en de SIPA-score (shock-index pediatric age-adjusted) waren onafhankelijk van de cut-off scores variërend tussen 2 of 3 of hoger allen < 40%. Alleen bij een cut-off van 1 of hoger ontstond een sensitiviteit > 70% bij de ABC-S-score, maar dit ging ten koste van de specificiteit, welke daalde van 100% naar krap 80%.

De derde is de studie van Phillips (2019). In deze retrospectieve studie, met data van 211 kinderen tussen 1 en 18 jaar oud, tonen de auteurs aan dat de ABC-D-score een bruikbare en sensitieve tool is om de noodzaak tot het opstarten van een massaal transfusie protocol vast te stellen. De ABC-D tool is een aanpassing van de standaard ABC-traumascore met de items uit de SIPA-traumascore én toevoeging van de bloeduitslagen lactaat en base-excess in een bloedgas. De SIPA staat voor shock-index pediatric age-adjusted (SIPA). De auteurs bevestigen de eerdere bevindingen van Acker (2017) dat de ABC-score en de SIPA-score alleen onvoldoende sensitief zijn in het voorspellen van de noodzaak tot een massale transfusie (Acker, 2017). Maar door de toevoeging van base-excess én lactaat uit een bloedgas, werd de AUC 0,805. Een ABCD score van 3 of meer gaf een sensitiviteit van 77,4% en een specificiteit van 78,8% in het voorspellen van massale transfusie-behoefte.

Post-Partum

Voor de postpartum patiënten werden studies beschreven als zij aan de selectiecriteria (met uitzondering van de externe prospectieve validatie) voldeden.

Onderstaande modellen betreffen de modellen (externe validatie) uit de PICO

Model	Validation setting	Publications	Cut-off	Sensitivity	Specificity	ROC
Shock index	234 patients, medical records from pregnant women admitted to the University of Campinas Women's Hospital, Brazil. Case-control, retrospective.	Borovac-Pinheiro, 2018				
		At delivery:	≥ 0.83	30%	74%	NA
		10 min:	≥ 0.83	40%	77%	NA
		30 min:	≥ 0.83	47%	79%	NA
	118 patients, medical records from pregnant women admitted to the to Korea University Medical Center, Ansan. Retrospective.	Lee et. al., 2019	≥ 0.70	79%	70%	NA
		Shock index versus vital signs	≥ 0.90	94%	51%	NA

		(systolic and diastolic blood pressure, heart rate) Primary postpartum hemorrhage PPV: 42.9 (26.3–60.6) 92 (80.8–97.8) NPV: 92 (80.8–97.8) 95.5 (77.2–99.9)				
	82 patients, medical records from from pregnant women admitted to an academic tertiary-care county hospital. (Forty-one consecutive postpartum hemorrhage (PPH) cases and 41 controls were frequency-matched by mode of delivery and maternal weight. Retrospective case-control study.	Kohn, 2019 Shock index en Delta SI versus vital signs Postpartum hemorrhage (ΔSI=shock index, Delta-SI= change in shock index from baseline value)	ΔSI ≥1.143	41%	93%	NA
			ΔSI ≥1.412	10%	100%	NA
			Delta-SI ≥ 0.332	68%	76%	NA
			Delta-SI ≥ 0.559	22%	98%	NA
			Delta-SI ≥ 0.847	7%	100%	NA
			HR >120	12%	94%	NA
			SBP <90	4%	98%	NA
			SBP >160	3%	97%	NA
	Retrospective cohort study of 233 women with postpartum hemorrhage. UK tertiary centre.	Nathan, 2015 Shock index versus vital signs Postpartum hemorrhage	*SI ≥ 0.7*	*93.9%*	*15.4%*	NA
			SI ≥ 0.9	*80%*	*45%*	NA
			SI ≥ 1.5	*10%*	*94.2%*	NA
			SI ≥ 1.7	*10%*	*98.4%*	NA

<u>Samenvattend</u>

De scores die direct, dynamisch en snel zonder bloedafname en laboratoriumbepalingen beschikbaar zijn voor traumapatiënten:

- de Shock-Index (SI),
- de Modified Shock-Index (MSI),
- Age Shock-Index,
- de Pulse Pressure /Heart Rate ratio,
- Assessment of blood consumption (ABC),
- Emergency room transfusion score (ETS)en bij postpartum bloedingen de SI.

Voor het kunnen uitvoeren van de ABC en ETS-score is de beschikbaarheid van focussed assessment with sonography in trauma (FAST), dus een echoapparaat met getrainde eerste opvangmedewerkers, nodig. Voor de MSI is een mean arterial pressure nodig die pas berekend kan worden als invasief gemeten hemodynamica bekend zijn.

Van deze praktische scores zijn in traumapatiënten de SI, de age shock index en de ABC-score in meer dan 1000 patiënten en in meerdere retrospectieve onderzoeken bestudeerd. Met name lijkt voor dergelijke scores een hoge sensitiviteit het meest van belang. Met andere woorden, als de score laag of onder het afkappunt is, wil men niet uiteindelijk toch met een patiënt te maken hebben die veel bloed blijkt nodig te hebben; bij een lage sensitiviteit gaat het om een test die veel patiënten vals negatief scoort. Voor de ABC-score ligt die sensitiviteit bij hoge afkapwaarde (>=2) toch nog wel eens onacceptabel laag (< 50%). Bij hogere afkaapwaardes (>=0,5-1) verbetert dit boven de 70% met behoud van specificiteit (> 70%); met andere woorden, 7 van de 10 patiënten zijn op basis van deze score vroeg en terecht met een massaal transfusieprotocol te behandelen. De SI-score (ook met leeftijd correctie) waarbij de facto vergeleken met de ABC score de FAST als parameter ontbreekt, scoort ten aanzien van de belangrijke sensitiviteit -hoewel niet head to head vergeleken- wat slechter.

Voor postpartum ligt de sensitiviteit van de enkel en in kleinere groepen bestudeerde SI, vaak lager dan in traumapatiënten. De veel meer gecontroleerde setting van de obstetrische patiënt, met name, ten aanzien van specifieke mogelijkheden om de bloeding zelf te stoppen is waarschijnlijk oorzaak van de lagere voorspellende waardes van scores voor het uiteindelijke bloedverlies.

Voor verbloedingsshock worden verschillende definities gebruikt. Deze berusten op geschat bloedverlies of gegeven transfusies per tijdseenheid. Verbloedingsshock als outcome kan derhalve ook op verschillende manieren worden bestudeerd. De meest in de studies voorkomende maat is echter > 10 E RBC transfusies per 24 uur. Natuurlijk kan juist deze outcome gemist worden bij de meest bloedende patiënten die reeds overleden zijn. Dit kan resulteren in een lagere specificiteit voor een score die deze uitkomst bekijkt. Anderzijds kan de specificiteit van scores ook verlaagd kunnen worden omdat met name juist hoog scorende patiënten eerder een massaal transfusieprotocol ontvangen met hierdoor snellere en betere optimalisatie van hun hemostase met minder transfusies als resultaat.

De gerapporteerde sensitiviteit van de scores zou in theorie verbeterd kunnen worden door het dynamisch monitoren van de patiënt bijvoorbeeld per 15 tot 30’ zolang de patiënt bloedt of dat daar aanwijzingen voor zijn. Tevens is het opvallend dat het gegeven volume colloïden/ kristalloïden nooit als parameter gebruikt in de huidige scores. Deze interventies hebben door met name verdunning een bekend negatief effect op de hemostase maar beïnvloeden tevens de in de meeste scores gebruikte hemodynamische parameters. In dit opzicht zou het includeren van het reeds intraveneus gegeven volume de sensitiviteit van scores kunnen verbeteren.

Conclusies

Het gebruiken van parameters en combinaties daarvan in scores voor het inschatten van verbloedingsshock en dus massale transfusie behoeftes bij acuut bloedende volwassen patiënten door trauma, is van waarde om eerder en minder onnodig massale transfusieprotocollen in te zetten en wordt derhalve aanbevolen. Het gebruiken van met name klinische of andere parameters (en combinaties daarvan in scores) die direct en bij voorkeur dynamisch = herhaaldelijk zolang de patiënt bloedt, en zonder delay beschikbaar

zijn, verdienen in bovenstaande condities de voorkeur; dit zijn bijvoorbeeld de SI (HR / SBP) en bij beschikbaarheid van FAST, de ABC-scores. Ten aanzien van de afkapwaardes lijken voor de ABC score > = 2 punten (op de 4 categorieën: SBP < 90 mm Hg, HR > 120 bpm, penetrerend trauma, positieve FAST) , voor SI >= 0.95, voor de modified SI (HR/ MAP) 1.150, en voor de age corrected SI (Age x SI) > 36.95 te overwegen keuzes; zie tabel 2 voor details ten aanzien van score berekeningen.

Voor kinderen is geen specifieke informatie in dit opzicht maar pathofysiologisch is er geen reden om hier andere conclusies te trekken.

Het gebruiken van parameters en combinaties daarvan in scores voor het inschatten van verbloedingsshock en dus massale transfusie behoeftes bij acuut bloedende vrouwen in de obstetrie is mogelijk van waarde om eerder en minder onnodig massale transfusieprotocollen in te zetten en kan derhalve worden overwogen. In tegenstelling tot traumapatiënten is het eerder inzetten van ook plasma en plaatjes bevattende massale transfusieprotocollen bij deze patiënten vooralsnog niet bewezen van waarde te zijn voor verbetering van morbiditeit of mortaliteit.

Vanwege de corrigerende invloed van intraveneuze toediening van colloïden en kristalloïden op hemodynamische parameters die in de scores gebruikt worden, lijkt het logisch om te kijken of het reeds gegeven volume van deze infusies als parameter de sensitiviteit van scores kan verbeteren. Mogelijk verbetert hiermee ook de specificiteit van scores. Het volume intraveneuze toediening van colloïden en kristalloïden ‘verdund’ immers de hemostase capaciteit; hiermee zou een hoger gegeven volume wellicht voorspellen voor verbloedingsshock.

Aanbevelingen

Traumapatiënten met een verdenking op een verbloedingsshock ouder dan 18 jaar

Monitor dynamisch, met name klinische parameters en indien beschikbaar, FAST, bij acuut bloedende traumapatiënten ouder dan 18 jaar.

Start op basis van een uit dergelijke parameters bestaande score (zoals de ABC (≥ 2), of shock index scores als SI (≥ 0,95), MSI (≥ 1,150), ASI, zie ook tabel 2) een massaal transfusieprotocol.

Acuut bloedende pediatrische patiënten met een verdenking op een verbloedingsshock

Overweeg het geheel van vitale parameters, geschat bloedverlies en laboratoriumwaarden als bloedgas en lactaat als klinische besluit te gebruiken voor het starten van een massaal bloedtransfusieprotocol bij een acuut bloedende pediatrische patiënt.

Er is onvoldoende evidence voor het gebruiken van unieke parameters of scores (inclusief diegene aangepast voor leeftijd) om een verbloedingsshock te voorspellen.

Acuut bloedende postpartum patiënte met een verdenking op een verbloedingsshock

Gebruik niet de shock index om te bepalen of het massaal transfusieprotocol moet worden opgestart bij de acuut bloedende postpartum patiënte. Zie ook de richtlijn Hemorrhagia Postpartum van de NVOG.

Monitoring massaal transfusieprotocollen

Monitor het onnodig starten van massaal transfusieprotocollen en de logistieke gevolgen op basis van de gebruikte scores.

Literatuur

Acker SN, Hall B, Hill L, Partrick DA, Bensard DD. Adult-Based Massive Transfusion Protocol Activation Criteria Do Not Work in Children. Eur J Pediatr Surg. 2017;27(1):32–35. doi:10.1055/s-0036-1587587.

Borovac-Pinheiro A, Pacagnella R, Puzzi-Fernandes, C et al. Case–control study of shock index among women who did and did not receive blood transfusions due to postpartum hemorrhage. Int J Gynecol Obstet 2018; 140: 93–97 DOI: 10.1002/ijgo.12343.

Callcut RA, Cotton BA, Muskat P, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Schreiber MA, Rahbar MH, Cohen MJ, Knudson MM, Brasel KJ, Bulger EM, Del Junco DJ, Myers JG, Alarcon LH, Robinson BR, PROMMTT Study Group. Defining when to initiate massive transfusion: A validation study of individual massive transfusion triggers in PROMMTT patients. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(1):59–65, 67–8; discussion 66–7.

David JS, Voiglio EJ, Cesareo E, et al. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. Vox Sang. 2017 Aug;112(6):557-566. doi: 10.1111/vox.12545. Epub 2017 Jun 14. PubMed PMID:28612932.

Hagedoorn NN, Zachariasse JM, Moll HA. Association between hypotension and serious illness in the emergency department: an observational study (published online ahead of print, 2019 Apr 4). Arch Dis Child. 2019;archdischild-2018-316231. doi:10.1136/archdischild-2018-316231.

Hamada S, Rosa A, Gauss T et al. Development and validation of a prehospital “Red Flag” alert for activation of intra-hospital haemorrhage control response in blunt trauma Critical Care 2018 22:113.

Kohn J, Dildy G, Eppes C. Shock index and delta-shock index are superior to existing maternal early warning criteria to identify postpartum hemorrhage and need for intervention. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Apr;32(8):1238-1244. doi: 10.1080/14767058.2017.1402882. Epub 2018 Feb 4. PubMed PMID: 29113517.

Lee S, Kim H, Cho G, et al. Use of the shock index to predict maternal outcomes in women referred for postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Feb;144(2):221-224. doi: 0.1002/ijgo.12714. Epub 2018 Dec 10. PubMed PMID: 30447073.

Mclennan JV, Mackway-Jones KC, Smith JE. Prediction of massive blood transfusion in battlefield trauma: Development and validation of the Military Acute Severe Haemorrhage (MASH) score. Injury. 2018 Feb;49(2):184-190. doi:10.1016/j.injury.2017.09.029. Epub 2017 Sep 28. PubMed PMID: 28988805.

Modified Shock Index, and Age Shock Index. Int J Environ Res Public Health. 2016 Jul 5;13(7). pii: E683. doi: 10.3390/ijerph13070683. PubMed PMID: 27399737;PubMed Central PMCID: PMC4962224.

Nathan H, El Ayadi A, Hezelgrave N, et al. Shock index: an effective predictor of outcome inpostpartum haemorrhage? BJOG. 2015 Jan;122(2):268-75. doi:10.1111/1471-0528.13206. PubMed PMID: 25546050.

Olaussen A, Thaveenthiran P, Fitzgerald M, et al. Prediction of critical haemorrhage following trauma: A narrative review. JEMTAC. 2016;3:http://dx.doi.org/ 10.5339/jemtac.2016.3.

Phillips R, Acker SN, Shahi N, et al. The ABC-D score improves the sensitivity in predicting need for massive transfusion in pediatric trauma patients (published online ahead of print, 2019 Nov 1). J Pediatr Surg. 2019;S0022-3468(19)30743-2.

Pottecher J, Ageron FX, Fauché C, Chemla D, Noll E, et al. Prehospital shock index and pulse pressure/heart rate ratio to predict massive transfusion after severe trauma: Retrospective analysis of a large regional trauma database. J Trauma Acute Care Surg. 2016 Oct;81(4):713-22. PubMed PMID: 27648770.

Rau C, Wu S, Kuo S, et al. Prediction of Massive Transfusion in Trauma Patients with Shock Index.

Schroll R, Swift D, Tatum D, et al. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. Injury. 2018 Jan;49(1):15-19. doi: .1016/j.injury.2017.09.015. Epub 2017 Sep 15. PubMed PMID: 29017765.

Sharma A, Naga Satish U, Tevatia MS, et al. Prehospital shock index, modified shock index, and pulse pressure heart rate ratio as predictors of massive blood transfusions in modern warfare injuries: A retrospective analysis. Med J Armed Forces India. 2019 Apr;75(2):171-175. doi:10.1016/j.mjafi.2018.07.002. Epub 2018 Oct 9. PubMed PMID: 31065186; PubMed Central PMCID: PMC6495094.

Bijlagen bij module van verbloedingsshock bij acute bloedingen door trauma of bij obstetrische bloedingen

Evidencetabellen
Niet van toepassing.

Exclusietabel
Er werden geen studies full-tekst geselecteerd, omdat er tijdens de titel/abstract selectie bleek dat er geen studies voldeden aan de gestelde selectiecriteria.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – april 2019	1 exp *Hemorrhage/ or ((bleed* or haemorrhag* or hemorrhag* or wound or transfus*) adj3 (severe or massive* or critical* or acute or shock)).ti. (209468) 2 exp *"Wounds and Injuries"/ or (trauma or injur* or obstetric or vaginal or partum or postpartum).ti. (917621) 3 (predict* or score).ti. or assessment of blood consumption.ti,ab,kw. or abc score.ti,ab,kw. or atls.ti,ab,kw. or classification of hypovolaemic shock.ti,ab,kw. or shock index.ti,ab,kw. or trauma-associated severe hemorrhage.ti,ab,kw. or tash.ti,ab,kw. or mc laughlin.ti,ab,kw. or dynamic massive blood transfusion.ti,ab,kw. or dmbt.ti,ab,kw. or paediatric adapted shock.ti,ab,kw. or pas score.ti,ab,kw. or pediatric adapted shock.ti,ab,kw. or sipa.ti,ab,kw. or systolic blood pressure.ti. or saturation.ti. or lactate.ti. (339982) 4 1 and 2 and 3 (505) 5 limit 4 to english language (484) 6 (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/)) (388737) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1845510) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3157507) 9 5 and 6 (5) 10 5 and 7 (70) 11 10 not 9 (69) 12 5 and 8 (348) 13 12 not 9 not 11 (291) 14 9 or 11 or 13 (365) = 365	540
Embase (Elsevier)	('bleeding'/exp/mj OR (((bleed* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR wound* OR transfus*) NEAR/3 (severe OR massive* OR critical* OR acute OR shock)):ti)) AND ('injury'/exp/mj OR trauma:ti OR injur*:ti OR obstetric:ti OR vaginal:ti OR partum:ti OR postpartum:ti) AND ('prediction and forecasting'/exp/mj OR predict*:ti OR score:ti OR 'assessment of blood consumption':ti,ab OR 'abc score':ti,ab OR atls:ti,ab OR 'classification of hypovolaemic shock':ti,ab OR 'shock index':ti,ab OR 'trauma-associated severe hemorrhage':ti,ab OR tash:ti,ab OR 'mc laughlin':ti,ab OR 'dynamic massive blood transfusion':ti,ab OR dmbt:ti,ab OR 'paediatric adapted shock':ti,ab OR 'pas score':ti,ab OR 'pediatric adapted shock':ti,ab OR sipa:ti,ab OR 'systolic blood pressure':ti OR saturation:ti OR lactate:ti)	

	AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *<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) = 9 *<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 = 86 *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR '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) = 248 = 343	

Moment van toedienen van tranexaminezuur bij acute bloedingen

Uitgangsvraag
Wanneer dient tranexaminezuur gegeven te worden (vroegtijdig versus later) bij acute bloedingen?

Inleiding
Acute bloedingen dienen zo snel mogelijk gestelpt te worden. Indien dit niet direct mogelijk is vanwege de locatie van de bloeding levert het geven van tranexaminezuur een grote bijdrage aan het optimaliseren van het eigen stollingssysteem. Sinds de publicatie van de CRASH-2 studies (Shakur, 2010; Roberts, 2011) is men ervan overtuigd dat vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur een verbetering geeft van mortaliteit en morbiditeit bij de bloedende traumapatiënt en bij post partum bloedingen. Er is echter nog geen duidelijkheid over het optimale tijdstip van het geven van tranexaminezuur. Ook is nog niet duidelijk of tranexaminezuur aan alle leeftijdsgroepen kan worden gegeven zonder bijwerkingen.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO:

P:
- volwassenen en kinderen met een acute bloeding als gevolg van een trauma;
- volwassenen en kinderen met een acute gastro-intestinale bloeding;
- patiënten met een acute obstetrische bloeding.

I: Vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur (binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding);
C: later toedienen van tranexaminezuur (meer dan drie uur na het ontstaan van de bloeding).

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte mortaliteit binnen 30 dagen, mortaliteit ná 30 dagen, bloedverlies, bloedverbruik, hemoglobinegehalte, ‘multiple organ dysfunction syndrome’ (MODS), infectie, diep veneuze trombose, longembolie, myocard infarct en cerebrovasculair accident voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Verdere voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten waren: aantal dagen beademing, opnameduur in ziekenhuis, en bijwerkingen. Mogelijke bijwerkingen van tranexaminezuur zoals beschreven in het farmacotherapeutisch kompas zijn: misselijkheid, braken, diarree, allergische huidreacties, trombocytopenie, trombo-embolische aandoeningen, blindheid, kleurenblindheid en andere visuele stoornissen, convulsies, duizeligheid en hypotensie, overgevoeligheidsreacties (anafylaxie).

Zoeken en selecteren
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 2 oktober 2018 gezocht naar studies die het effect van vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur (binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding) vergeleken met het toedienen van tranexaminezuur meer dan drie uur na het ontstaan van de bloeding. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. We includeerden systematische literatuurstudies van vergelijkend onderzoek, gerandomiseerde studies en vergelijkend cohortonderzoek.

Samenvatting literatuur
De literatuurzoekactie leverde 185 treffers op. Op basis van titel en abstract werden er 44 artikelen geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden er 41 artikelen uitgesloten. Twee Cochrane systematische reviews die het gebruik van tranexaminezuur na een traumatische bloeding (Ker, 2015) of obstetrische bloeding (Shakur, 2018) in vergelijking met placebo onderzochten werden uitgesloten omdat er geen onderscheid werd gemaakt tussen vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur versus het later toedienen van tranexaminezuur. De redenen voor uitsluiting van de overige artikelen zijn samengevat in de exclusietabel onder het tabblad Verantwoording.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn samengevat in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet is samengevat in de risk of bias tabellen.

Vroegtijdig toedienen tranexaminezuur bij volwassenen met een acute bloeding als gevolg van een trauma

Beschrijving van studies
We hebben geen gerandomiseerde studies gevonden die de effectiviteit onderzochten van het vroegtijdig toedienen versus het later toedienen van tranexaminezuur bij volwassenen met een acute bloeding. We hebben wel één gerandomiseerde studie (de CRASH-2 trial) ingesloten die subgroep-resultaten presenteert voor volwassenen die binnen één uur, binnen drie uur, of meer dan drie uur na het trauma (Roberts, 2011) tranexaminezuur of placebo kregen toegediend.

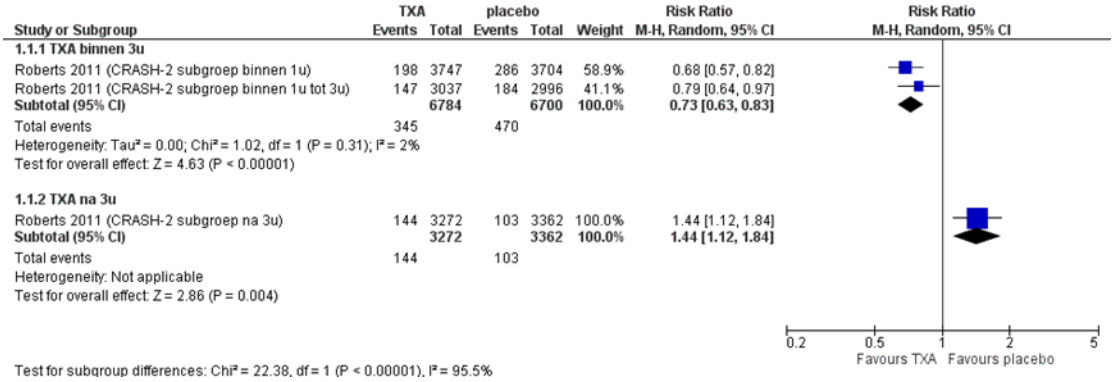
Deelnemers werden gerandomiseerd naar een groep met een oplaaddosis van 1g tranexaminezuur intraveneus gedurende 10 minuten, gevolgd door een intraveneus infuus met 1g tranexaminezuur gedurende 8 uur, of in vergelijking met placebo. In totaal includeerden de onderzoekers N = 20.211 deelnemers uit 274 ziekenhuizen in 40 landen. We zullen in deze literatuuranalyse alleen de resultaten van subgroep-analyses van patiënten die binnen drie uur, of meer dan drie uur na het tijdstip van het trauma tranexaminezuur of placebo kregen toegediend beschrijven. Deze resultaten geven indirect antwoord op de uitgangsvraag. De onderzoekers van de CRASH-2 trial presenteren subgroep-analyses naar de invloed van het tijdstip van toediening van tranexaminezuur of placebo op mortaliteit en mortaliteit door bloeding (Roberts, 2011). Er werden geen subgroep-resultaten gepresenteerd voor de overige uitkomstmaten.

Resultaten
Mortaliteit
Het gebruik van tranexaminezuur **binnen één uur** na het trauma, in vergelijking met placebo, verminderde het risico op overlijden (RR= 0,87, 95% CI (0,76 tot 0,97)). Het gebruik van tranexaminezuur **tussen één uur- en drie uur** na het trauma, in vergelijking met placebo, verminderde het risico op overlijden (RR= 0,87 , 95% CI (0,77 tot 0,97)) (Roberts, 2011). Het gebruik van tranexaminezuur **meer dan drie uur** na het trauma, in vergelijking met placebo, laat geen effect zien op het risico op overlijden (RR= 1,00, 95% CI (0,90 tot 1,13)) (Roberts, 2011).

Mortaliteit door bloeding
Figuur 1 presenteert het risico op overlijden als gevolg van een bloeding gestratificeerd naar het moment van toedienen (binnen drie uur of later dan drie uur na het trauma):

- Het gebruik van tranexaminezuur **binnen drie uur** na het trauma, in vergelijking met placebo, vermindert het risico op overlijden door een bloeding (gepoolde RR, 95% CI = 0,73 (0,63 tot 0,83)).
- Het gebruik van tranexaminezuur **meer dan drie** uur na het trauma, in vergelijking met placebo, vergroot het risico op overlijden door een bloeding (RR, 95% CI = 1,44 (1,12 tot 1,84)).

Figuur 1 Verschil in risico op overlijden door bloeding op basis van tijdstip na trauma toedienen tranexaminezuur of placebo



De effecten van tranexaminezuur in vergelijking met placebo op het overlijden door een bloeding verschillen statistisch significant tussen patiënten die binnen drie uur-, of meer dan drie uur na het trauma behandeld zijn (test voor subgroep verschillen p < 0,00001; Figuur 1).

Patiëntkarakteristieken van patiënten die binnen 1, 1 tot 3 en meer dan 3 uur na het trauma werden behandeld verschilden in deze studie niet significant wat betreft leeftijd en capillary refill (seconden). Wel verschilden de patiëntengroepen in bloeddruk en aanwezigheid van een trauma capitis (lager in groep < 3 uur), patiënten met stomp letsel (lager in groep < 3 uur) en gemiddelde Glasgow coma score (GCS) (hoger in < 3 groep). Ondanks deze verschillen tussen de groepen, blijft het effect van kortere tijdsduur bestaan, blijkens de uitgevoerde sensitiviteitsanalyses.

Overige uitkomstmaten
We hebben in de literatuur geen resultaten gevonden voor de uitkomsten bloedverlies, hemoglobinegehalte, 'multiple organ dysfunction', infectie, myocardinfarct, over de bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, allergische huidreacties, trombocytopenie, blindheid, kleurenblindheid en andere visuele stoornissen, convulsies, duizeligheid en hypotensie, overgevoeligheidsreacties.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomst overlijden door bloeding start op niveau redelijk, omdat er voor de vergelijking die in deze analyse wordt beschreven geen RCT is uitgevoerd (de studie onderzocht tranexaminezuur versus placebo). De in deze literatuuranalyse beschreven gegevens zijn het resultaat van een secundaire analyse van de data waarin verschillende tijdsduren werden vergeleken met placebo. Voor de tijdsduur werd niet gerandomiseerd.

Conclusies

Redelijk GRADE	*Mortaliteit binnen 30 dagen* Het is waarschijnlijk dat bij volwassenen met een ernstige bloeding na een trauma het starten met tranexaminezuur binnen drie uur na het trauma, in vergelijking met het starten van tranexaminezuur meer dan drie uur na het trauma, de kans op overlijden (door verbloeding) vermindert. *Bronnen: (Roberts, 2011)*

- GRADE	*Overige uitkomstmaten* Er is geen onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar over het effect van het toedienen van tranexaminezuur binnen 3 uur na trauma in vergelijking met het toedienen meer dan 3 uur na trauma op: • Bloedverlies; • Bloedverbruik; • Orgaanfalen; • Infectie; • diepe veneuze trombose en/of longembolie (VTE); • myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten; • bijwerkingen.

Overwegingen

Bewijs toediening tranexaminezuur versus placebo

De CRASH-2 studie heeft aangetoond dat het vroegtijdig geven van tranexaminezuur bij de bloedende patiënt een verlaging geeft van mortaliteit en morbiditeit. Dit wordt bevestigd door de meta-analyse van El-Menyar (2018) waarin vergelijkende en niet vergelijkende studies over het geven van prehospitale tranexaminezuur in vergelijking met placebo in traumapatiënten worden beschreven. In deze review wordt een retrospectief onderzoek (Wafaisade, 2016) en een prospectief (Neeki, 2017) (niet gerandomiseerd) onderzoek beschreven. De reviewers concluderen dat de 24-uurs mortaliteit in de tranexaminezuur groep lager was dan in de placebogroep (2 studies, n= 769, OR 0,49; 95% CI, 0,27 tot 0,84, GRADE Moderate). De 30-dagen mortaliteit toonde een trend naar een lagere mortaliteit in de interventiegroep (2 studies, n=769; OR 0,86; 95% CI, 0,559 tot 1.32, GRADE moderate). In deze twee studies kregen 18 patiënten een trombo-embolisch event: 6 in tranexaminezuur groep en 12 in de placebogroep (2 studies, n=769; OR 0,74 95%-CI 0,27 tot 2,06; GRADE moderate).

Vroege toediening (< 3 uur) versus late toediening

De huidige module gaat over de vraag of het tijdstip van toedienen van belang is. Er is voor een tijdsinterval van 3 uur na het trauma gekozen, omdat de remmende werking van tranexaminezuur op de fibrinolyse reeds binnen 30 minuten effectief moet zijn. Tranexaminezuur remt competitief de omzetting van plasminogeen in plasmine en daarmee de fibrine en fibrinogeen afbraak en vorming van D-dimeren.

Deze fibrinolyse wordt direct na weefselschade geactiveerd door tissue Plasminogeen Activator welk na circa 30 minuten post trauma piekt. Tegelijk piekt plasminogeen circa 1 uur posttrauma (Stansfield, 2019).

Er is tot heden geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd dat het effect van vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur vergelijkt met het later toedienen van tranexaminezuur. Secundaire analyse van de CRASH-2 studie toont dat er wel een tijdsafhankelijke factor is,

waarbij uit de studie naar voren komt dat indien tranexaminezuur binnen 3 uur wordt gegeven dit de overleving vergroot, onafhankelijk van type letsel, GCS of bloeddruk (Roberts, 2017).

Bewijs over bijwerkingen
Er is geen bewijs dat toediening van tranexaminezuur in vergelijking met een placebo meer risico geeft op vasculaire occlusieve events (diepe veneuze trombose, longembolie, myocardinfarct en cerebrovasculair accident) (Ker, 2015). Mogelijk is de kans op epilepsie groter bij hogere dosis en nierfalen (Lecker, 2016; Lin, 2016). Convulsie door snelheid van toediening is nog niet bewezen.

Hoewel in deze uitgangsvraag geen systematische analyse is gedaan naar de optimale dosering adviseert de werkgroep op basis van de gebruikte dosering in de CRASH-studie en andere studies (Stansfield, 2019; Spahn, 2019) en aansluitend op de huidige praktijk tranexaminezuur te geven als bolus van 1 gram intraveneus (maximale injectiesnelheid van 100mg/min) en standaard hierop een herhalingsdosis na 8 uur van 1 gram intraveneus of continue infuus van 2 tot 5mg/kg/uur (Prasad, 2018; Guo, 2019). In Nederland heeft het professionele prehospitale werkzame personeel van de ambulance en het mobiel medisch team sinds 2016 de beschikking over tranexaminezuur. De kosten van tranexaminezuur zijn niet hoog. De werkgroep is daarom van mening dat het haalbaar is om vroegtijdig (indien mogelijk ook al prehospitaal) tranexaminezuur te geven.

Het geven van tranexaminezuur bij een acute bloeding na 3 uur is geassocieerd met een groter risico op overlijden, gebaseerd op extrapolatie van de data van de CRASH-2 studie. De werkgroep heeft geen andere studies gevonden die de mogelijk schadelijke werking van tranexaminezuur na 3 uur bij een acute bloeding onderschrijven. Derhalve kan op theoretische gronden het geven van tranexaminezuur na 3 uur bij een acute bloeding overwogen worden, om de verdere ongoing fibrinolyse te remmen.

Aanbeveling

Geef patiënten met een acute traumatische bloeding zo snel mogelijk en in ieder geval binnen 3 uur na het trauma tranexaminezuur in een dosering van 1 gram (100 mg/minuut) intraveneus gevolgd door een continue infusie van 1 gram in 8 uur.

Vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur bij kinderen met een groot bloedverlies als gevolg van een trauma
We hebben geen gerandomiseerde of vergelijkende cohortstudies gevonden die het effect van vroegtijdige toediening van tranexaminezuur bij kinderen met een ernstige bloeding als gevolg van een trauma onderzochten.

Conclusie

- **GRADE**	Er is geen gerandomiseerd onderzoek of vergelijkende cohortonderzoeken beschikbaar waarin het effect van vroege (binnen 3 uur na trauma) versus late toediening van tranexaminezuur bij groot bloedverlies bij kinderen is onderzocht.

Overwegingen
Bewijs toediening tranexaminezuur versus placebo
Er is weinig bewijs voor de toediening van tranexaminezuur bij kinderen met groot bloedverlies ten gevolge van trauma. Internationale consensus is echter dat op basis van extrapolatie van de CRASH-2 studie en diverse andere studies naar het perioperatieve

gebruik van tranexaminezuur bij grotere chirurgie bij kinderen, tranexaminezuur gebruikt kan worden bij kinderen (Nishijima, 2018; Eckert, 2014; Beno, 2014; RCPCH and NPPG medicines committee, 2012).

Bewijs tijdstip van toediening
Er is geen gerandomiseerde studie gevonden naar vroegtijdig versus late toediening van tranexaminezuur bij kinderen met een groot bloedverlies ten gevolge van trauma. De resultaten van de lopende TIC-TOQ trial zullen meer informatie geven over het gebruik en de hoogte van de dosis van tranexaminezuur bij kinderen bij een traumatische bloeding. Hoewel er geen bewijs is over het effect van vroege versus late toediening is de werkgroep van mening dat het voordeel van vroege toediening (binnen 3 uur na trauma) waarschijnlijk ook voor kinderen van toepassing zal zijn.

Dosering
De gegeven dosis als tranexaminezuur-bolus bij traumapatiënten varieert in de literatuur van 15 tot 30 mg/kg tranexaminezuur (Beno, 2014; Nishijima 2018). Er is nog geen duidelijkheid over de hoogte van de geadviseerde dosis tranexaminezuur. De werkgroep adviseert derhalve bij kinderen met groot bloedverlies door trauma vroegtijdig een dosis van tranexaminezuur te geven van 10 tot 20 mg/kg (maximaal 1 gram) intraveneus in 10 minuten gevolgd door een continu infusie van 2mg/kg (maximaal 1 gram) gedurende tenminste 8 uur of tot de bloeding stopt. Dit advies is in overeenstemming met internationale consensus over dit onderwerp (The RCPCH and NPPG Medicines Committee, 2012).

Aanbeveling

Overweeg pediatrische traumapatiënten met groot bloedverlies zo vroeg mogelijk en bij voorkeur binnen 3 uur tranexaminezuur in een dosis van 10 tot 20 mg/kg (maximaal 1 gram) in 10 minuten intraveneus gevolgd door een continu infusie van 2mg/kg (maximaal 1 gram) gedurende tenminste 8 uur of tot de bloeding stopt.

Vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur bij volwassenen met een acute gastro-intestinale bloeding

Samenvatting literatuur
We hebben geen gerandomiseerde of vergelijkende cohortstudies gevonden die het effect van vroegtijdige toediening van tranexaminezuur bij volwassenen of kinderen met een acute gastro-intestinale bloeding heeft onderzocht.

Conclusie

- **GRADE**	Er is geen gerandomiseerd onderzoek of vergelijkend cohortonderzoek beschikbaar waarin het effect van vroege (binnen 3 uur na trauma) versus late toediening van tranexaminezuur bij gastro-intestinale bloedingen is onderzocht.

Overwegingen
We hebben geen literatuur gevonden die het effect van vroegtijdige toediening van tranexaminezuur vergelijkt met het later toedienen van tranexaminezuur bij patiënten met een gastro-intestinale bloeding. Wellicht kan de verwachte trial van Brenner en collega's in de toekomst meer inzicht verschaffen (Brenner, 2019).

Voor aanbevelingen omtrent het beleid bij gastro-intestinale bloedingen bij volwassenen is een richtlijn uit 2018 beschikbaar:

https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richlijnen/Richtlijnbloedingen-definitief-mei2018.pdf.

Voor adviezen omtrent het beleid rondom gastro-intestinale bloedingen bij volwassenen verwijst de werkgroep naar deze richtlijn.

Aanbeveling

Voor beleid omtrent gastro-intestinale bloedingen bij volwassenen wordt verwezen naar de MDL richtlijn "bloedingen tractus digestivus" (2018): https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richlijnen/Richtlijnbloedingen-definitief-mei2018.pdf

Vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur bij kinderen met een acute gastro-intestinale bloeding

Conclusie

- **GRADE**	Er is geen gerandomiseerd onderzoek of vergelijkend cohort onderzoek beschikbaar waarin het effect van vroege (binnen 3 uur na trauma) versus late toediening van tranexaminezuur gastro-intestinale bloedingen bij kinderen is onderzocht.

Overwegingen

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar die het doen van een uitspraak over vroeg of later toedienen van tranexaminezuur bij kinderen met een gastro-intestinale bloeding ondersteunt. Ook internationaal zijn er geen richtlijnen of position papers die hier aanbevelingen over doen.

Voor gastro-intestinale bloedingen bij kinderen staat een algemeen advies in tabel 10.2 van het werkboek kindermaag-darm en leverziekte. Deze is terug te vinden op de NVK site (NVK.nl, onder werkboeken). Deze richtlijn is opgesteld in 2014 op basis van consensus van kinder-MDL-artsen. Hierin is tranexaminezuur niet als optie opgenomen.

De werkgroep is van mening dat zij op basis van deze gegevens geen onderbouwd advies kan geven voor het al dan niet toedienen van tranexaminezuur bij kinderen met een gastro-intestinale bloeding. Wel kan op theoretische gronden het geven van tranexaminezuur overwogen worden.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat zij op basis van deze gegevens geen onderbouwd advies kan geven voor het al dan niet toedienen van tranexaminezuur bij kinderen met een gastro-intestinale bloeding.

Vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur bij patiënten met een acute obstetrische bloeding

Er is een recente richtlijn van de NVOG gepubliceerd over de rol van tranexaminezuur in de preventieve en therapeutische setting van een postpartum bloeding (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hemorrhagia_postpartum_hpp/tranexaminezuur_in_preventieve_en_therapeutische_setting_hpp.html).

Aanbeveling

Zie NVOG module "wat is de rol van tranexaminezuur" voor de aanbevelingen omtrent het toedienen van tranexaminezuur bij postpartum bloedingen

Geldigheid en Onderhoud

Module[1]	Regiehouder(s)[2]	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn[3]	Frequentie van beoordeling op actualiteit[4]	Wie houdt er toezicht op actualiteit[5]	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling[6]
Tijdstip toediening tranexaminezuur bij trauma	NIV					Let op Tic-Toc trial en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31362765

Literatuur

Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, Plang S, Sailliol A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. J Trauma Acute Care Surg. 2015 Jun;78(6 Suppl 1):S70-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000640. Review. PubMed PMID: 26002268.

Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 21;(11):CD006640.

Brenner A, Afolabi A, Ahmad SM, Arribas M, Chaudhri R, Coats T, Cuzick J, Gilmore I, Hawkey C, Jairath V, Javaid K, Kayani A, Mutti M, Nadeem MA, Shakur-Still H, Stanworth S, Veitch A, Roberts I; HALT-IT Trial Collaborators. Tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding (the HALT-IT trial): statistical analysis plan for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Trials. 2019 Jul 30;20(1):467. doi: 10.1186/s13063-019-3561-7.

Beno S, Ackery AD, Callum J, Rizoli S. Tranexamic acid in pediatric trauma: why not? Crit Care. 2014 Jul 2;18(4):313.

Boling B, Moore K. Tranexamic acid (TXA) use in trauma. J Emerg Nurs. 2012 Sep;38(5):496-7. doi: 10.1016/j.jen.2012.06.001. Review. PubMed PMID: 22925347.

Boudreau RM, Deshpande KK, Day GM, Hinckley WR, Harger N, Pritts TA, Makley AT, Goodman MD. Prehospital Tranexamic Acid Administration During Aeromedical Transport After Injury. J Surg Res. 2019 Jan;233:132-138. doi:10.1016/j.jss.2018.07.074. Epub 2018 Aug 21. PubMed PMID: 30502239.

Boutonnet M, Abback P, Le Saché F, Harrois A, Follin A, Imbert N, Cap AP, Trichereau J, Ausset S; Traumabase Group. Tranexamic acid in severe trauma patients managed in a

[1] Naam van de module

[2] Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

[3] Maximaal na vijf jaar

[4] (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

[5] regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

[6] Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

mature trauma care system. J Trauma Acute Care Surg. 2018 Jun;84(6S Suppl 1):S54-S62. doi: 10.1097/TA.0000000000001880. PubMed PMID 29538226.

Brown JB, Neal MD, Guyette FX, Peitzman AB, Billiar TR, Zuckerbraun BS, Sperry JL. Design of the Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport (STAAMP) Trial: Addressing the Knowledge Gaps. Prehosp Emerg Care. 2015 January-March;19(1):79-86. Epub 2014 Jul 30. PubMed PMID: 25076119; PubMed Central PMCID: PMC4623322.

Couret-Alcaraz P, Maconochie I. The role of tranexamic acid in acute paediatric trauma. Archives of Disease in Childhood. 2016 101:A120-A2.

Dewan Y, Komolafe EO, Mejía-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H; CRASH-3 Collaborators. CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Trials. 2012 Jun 21;13:87. doi: 10.1186/1745-6215-13-87. PubMed PMID: 22721545; PubMed Central PMCID: PMC3481366.

Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). J Trauma Acute Care Surg. 2014 Dec;77(6):852-8; discussion 858. doi: 10.1097/TA.0000000000000443. PubMed PMID: 25423534.

El-Menyar A, Sathian B, Asim M, Latifi R, Al-Thani H. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. Am J Emerg Med. 2018 Jun;36(6):1079-1087. doi: 10.1016/j.ajem.2018.03.033. Epub 2018 Mar 16. Review. PubMed PMID: 29573898.

Franchini M, Mannucci PM. Adjunct agents for bleeding. Curr Opin Hematol. 2014 Nov;21(6):503-8. doi: 10.1097/MOH.0000000000000084. Review. PubMed PMID: 25159711.

Gillissen A, Henriquez D, Van Den Akker T, Caram-Deelder C, Wind M, Zwart J, et al. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: A nationwide retrospective cohort study. Blood. 2017 130.

Gillissen A, Henriquez DDCA, van den Akker T, Caram-Deelder C, Wind M, Zwart JJ, van Roosmalen J, Eikenboom J, Bloemenkamp KWM, van der Bom JG; TeMpOH-1 study group. The effect of tranexamic acid on blood loss and maternal outcome in the treatment of persistent postpartum hemorrhage: A nationwide retrospective cohort study. PLoS One. 2017 Nov 6;12(11):e0187555. doi: 10.1371/journal.pone.0187555. eCollection 2017. PubMed PMID: 29107951; PubMed Central PMCID: PMC5673178.

Goobie SM, Zurakowski, Brustowicz R, Glotzbecker M, Hedequist D, Sethna N, et al. Tranexamic acid decreases the rate of blood loss in adolescent idiopathic scoliosis surgery. Anesthesia and Analgesia. 2017;125(3):7-8.

Gruen RL, Mitra B. Tranexamic acid for trauma. Lancet. 2011 Mar 26;377(9771):1052-4. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60396-6. PubMed PMID: 21439636.

Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I; CRASH 2 trial collaborators. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. PLoS One. 2011 May 3;6(5):e18987. doi: 10.1371/journal.pone.0018987. PubMed PMID: 21559279; PubMed Central PMCID: PMC3086904.

Gulmezoglu M, Alfirevic Z, Elbourne D, Roberts I, Ronsmans C, Shakur H. Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: An international, randomised, double blind, placebo controlled trial (woman trial - Protocol Number ISRCTN76912190). International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009;107:S500.

The RCPCH and NPPG Medicines Committee. Evidence Statement Major trauma and the use of tranexamic acid in children November 2012.

Harvin JA, Peirce CA, Mims MM, Hudson JA, Podbielski JM, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. J Trauma Acute Care Surg. 2015 May;78(5):905-9; discussion 909-11. doi: 10.1097/TA.0000000000000612. PubMed PMID: 25909408.

Howard D, Skeith AE, Lai J, D'Souza R, Caughey AB. Routine use of tranexamic acid in postpartum hemorrhage: A cost-effectiveness analysis. Obstetrics and Gynecology. 2018;131:171S-2S.

Huebner BR, Dorlac WC, Cribari C. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. Wilderness Environ Med. 2017 Jun;28(2S):S50-S60. doi: 10.1016/j.wem.2016.12.006. Review. PubMed PMID: 28601210; PubMed Central PMCID:PMC5567779.

ishijima DK, VanBuren J, Hewes HA, Myers SR, Stanley RM, Adelson PD, Barnhard SE, Bobinski M, Ghetti S, Holmes JF, Roberts I, Schalick WO 3rd, Tran NK, Tzimenatos LS, Michael Dean J, Kuppermann N; TIC-TOC Collaborators of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Traumatic injury clinical.

Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 9;(5):CD004896. doi:10.1002/14651858.CD004896.pub4. Review. PubMed PMID: 25956410.

Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. Ann Neurol. 2016 Jan;79(1):18-26.

Li B, Miners A, Shakur H, Roberts I; WOMAN Trial Collaborators. Tranexamic acid for treatment of women with post-partum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. Lancet Glob Health. 2018 Feb;6(2):e222-e228. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30467-9. PubMed PMID: 29389542; PubMed Central PMCID: PMC5785366.

Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. Seizure. 2016 Mar;36:70-73.

McCaul M, Kredo T. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. S Afr Med J. 2016 Jul 13;106(8):777-8. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i8.11042. PubMed PMID: 27499400.

Mitra B, Mazur S, Cameron PA, Bernard S, Burns B, Smith A, Rashford S, Fitzgerald M, Smith K, Gruen RL; PATCH-Trauma Study Investigators. Tranexamic acid for trauma: filling the 'GAP' in evidence. Emerg Med Australas. 2014 Apr;26(2):194-7. doi: 10.1111/1742-6723.12172. PubMed PMID: 24708011.

Mouna K, Fehmi F, Kais GO, Amal N, Noura C, Amine BM, et al. Early administration of tranexamic acid and fibrinogen concentrate reduces mortality in postpartum hemorrhage. Annals of Intensive Care. 2018; 8(1).2018;

Mrochuk M, ÓDochartaigh D, Chang E. Rural trauma patients cannot wait: tranexamic Acid administration by helicopter emergency medical services. Air Med J. 2015 Jan-Feb;34(1):37-9. doi: 10.1016/j.amj.2014.09.004. PubMed PMID: 25542726.

Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Jabourian N, Jabourian A, Wong D, Vara R, Seiler K, Pennington TW, Powell J, Yoshida-McMath C, Kissel S, Schulz-Costello K, Mistry J, Surrusco MS, O'Bosky KR, Van Stralen D, Ludi D, Sporer K, Benson P, Kwong E, Pitts R, Culhane JT, Borger R. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. West J Emerg Med. 2017 Jun;18(4):673-683. doi: 10.5811/westjem.2017.2.32044. Epub 2017 Apr 19. PubMed PMID: 28611888; PubMed Central PMCID: PMC5468073.

Ng M, Perrott J, Burgess S. Evaluation of tranexamic acid in trauma patients: A retrospective quantitative analysis. Am J Emerg Med. 2019 Mar;37(3):444-449. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.010. Epub 2018 Jun 5. PubMed PMID: 29903672.

Nishijima DK, VanBuren J, Hewes HA, Myers SR, Stanley RM, Adelson PD, Barnhard SE, Bobinski M, Ghetti S, Holmes JF, Roberts I, Schalick WO 3rd, Tran NK, Tzimenatos LS,

Michael Dean J, Kuppermann N; TIC-TOC Collaborators of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Traumatic injury clinical.
trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): study protocol for a pilot randomized controlled trial. Trials. 2018 Oct 30;19(1):593.
Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR. Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017 Oct;130(4):765-769. doi: 10.1097/AOG.0000000000002253. PubMed PMID: 28885402.
Pinto MA, Silva JG, Chedid AD, Chedid MF. USE OF TRANEXAMIC ACID IN TRAUMA PATIENTS: AN ANALYSIS OF COST-EFFECTIVENESS FOR USE IN BRAZIL. Arq Bras Cir Dig. 2016 Nov-Dec;29(4):282-286. doi: 10.1590/0102-6720201600040017. Review.PubMed PMID: 28076488; PubMed Central PMCID: PMC5225873.
Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, Lecky F, Brohi K, Willett K; CRASH-2 Collaborators. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. BMJ. 2012 Sep 11;345:e5839. doi: 10.1136/bmj.e5839. PubMed PMID: 22968527; PubMed Central PMCID: PMC3439642.
Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. Crit Care. 2014 Dec 13;18(6):685. doi: 10.1186/s13054-014-0685-8. PubMed PMID: 25498484; PubMed Central PMCID: PMC4277654.
Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011 Mar 26;377(9771):1096-101, 1101.e1-2. doi:10.1016/S0140-6736(11)60278-X. PubMed PMID: 21439633.
Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, Cook L, Kawahara T, Perel P, Prieto-Merino D, Ramos M, Cairns J, Guerriero C. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. Health Technol Assess. 2013 Mar;17(10):1-79. doi: 10.3310/hta17100. PubMed PMID: 23477634; PubMed Central PMCID: PMC4780956.
Shakur 2017, WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26.
Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 20;2:CD012964. doi: 10.1002/14651858.CD012964. Review. PubMed PMID: 29462500.
Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials. 2010 Apr 16;11:40. doi: 10.1186/1745-6215-11-40. PubMed PMID: 20398351; PubMed Central PMCID: PMC2864262.
Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Olldashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010 Jul

3;376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5. Epub 2010 Jun 14. PubMed PMID: 20554319.

Shiraishi A, Kushimoto S, Otomo Y, Matsui H, Hagiwara A, Murata K; Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma (J-OCTET) investigators. Effectiveness of early administration of tranexamic acid in patients with severe trauma. Br J Surg. 2017 May;104(6):710-717. doi: 10.1002/bjs.10497. Epub 2017 Feb 23. PubMed PMID: 28230248.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019 Mar 27;23(1):98.

Stansfield R, Morris D, Jesulola E. The Use of Tranexamic acid (TXA) for The Management of Haemorrhage In Trauma Patients In The Prehospital Environment: Literature Review and Descriptive Analysis of Principal Themes. Shock. 2019 Jun 4.

Stein P, Studt JD, Albrecht R, Müller S, von Ow D, Fischer S, Seifert B, Mariotti S, Spahn DR, Theusinger OM. The Impact of Prehospital Tranexamic Acid on Blood Coagulation in Trauma Patients. Anesth Analg. 2018 Feb;126(2):522-529. doi: 10.1213/ANE.0000000000002708. PubMed PMID: 29239953.

Tourtier JP, Palmier B, Tazarourte K, Raux M, Meaudre E, Ausset S, Sailliol A, Vivien B, Domanski L, Carli P. The concept of damage control: extending the paradigm in the prehospital setting. Ann Fr Anesth Reanim. 2013 Jul-Aug;32(7-8):520-6. doi: 10.1016/j.annfar.2013.07.012. Epub 2013 Jul 31. Review. PubMed PMID: 23916519.

trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): study protocol for a pilot randomized controlled trial. Trials. 2018 Oct 30;19(1):593.

Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Böhmer AB, Gäßler M, Ruppert M; TraumaRegister DGU. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. Crit Care. 2016 May 12;20(1):143. doi: 10.1186/s13054-016-1322-5. PubMed PMID: 27176727; PubMed Central PMCID: PMC4866028.

Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, Williams EW. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. West Indian Med J. 2010 Dec;59(6):612-24. PubMed PMID: 21702233.

Yeguiayan JM, Rosencher N, Vivien B. Early administration of tranexamic acid in trauma patients. Lancet. 2011 Jul 2;378(9785):27-8; author reply 28. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61015-5. PubMed PMID: 21724032.

Prasad, R, Patki, A, Padhy, S, Ramchandran, G. Single intravenous bolus versus perioperative continuous infusion of tranexamic acid to reduce blood loss in abdominal oncosurgical procedures: a prospective randomized double-blind clinical study. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2018; 34(4): 529- 534.

Guo J, Gao X, Ma Y, Lv H, Hu W, Zhang S, Ji H, Wang G, Shi J. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. BMC Anesthesiol. 2019 Jul 15;19(1):129. doi: 10.1186/s12871-019-0772-0.

Bijlagen bij module Moment van toedienen van tranexaminezuur bij acute bloedingen

Kennislacunes

- Wat is het risico op thromboemobilische complicaties en convulsies na het geven van tranexaminezuur bij obstetrie, trauma, anders?
- wat is de invloed van dosis en snelheid van inspuiting van tranexaminezuur op het risico op convulsies?
- Meer onderzoek middels een goed RCT over tranexaminezuur bij cardiochirurgische ingrepen bij kinderen is aangeraden;
- Geven van tranexaminezuur bij gastrointestinale bloedingen?

Evidencetabellen

Research question: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur vóór aankomst in het ziekenhuis (of binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding) in vergelijking met het toedienen van tranexaminezuur ín het ziekenhuis (of ná drie uur na het ontstaan van de bloeding) bij volwassenen met een acute bloeding als gevolg van een trauma?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Olldashi, 2010, 2011 (CRASH-2 trial collaborators)	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Global, 40 different countries Source of funding: UK NIHR Health Technology Assessment programme, Pfizer, BUPA Foundation, and J P Moulton Charitable Foundation.	Inclusion criteria: Adult trauma patients with significant haemorrhage (systolic blood pressure <90 mm Hg or heart rate >110 beats per min, or both), or who were considered to be at risk of significant haemorrhage, and who were within 8h of injury. Exclusion criteria: Patients for whom there was a clear indication, or a clear contraindication, for tranexamic acid were not randomly assigned. **Subgroup ≤1h of administering*** N total at baseline: *N=7451* *Age years (mean (SD):* *33.4 (13.9)* *Glasgow Coma Score N:* *Severe (3-8) = 1000 (13.4%)* *Moderate (9-12) = 868 (11.7%)* *Mild (13-15) = 5577 (74.9%)* **Subgroup 1-3h of administering***	Tranexamic acid (loading dose 1 g over 10 min followed by infusion of 1 g over 8 h)	Matching placebo	Length of follow-up: Maximum 4 weeks Loss-to-follow-up: Primary outcome data were available for 20127 (99.6%) randomised patients.	All cause mortality and bleeding death. For detailed outcomes see 'Figuur 1' in main guideline text.	Data extracted from the Olldashi 2010 and 2011 papers (the latter presents detailed results for timing of administering tranexaminezuur).

		N total at baseline: *N=6033* *Age years (mean (SD):* *35.0 (14.0)* *Glasgow Coma Score N:* *Severe (3-8) = 1124 (18.6%)* *Moderate (9-12) = 915 (15.2%)* *Mild (13-15) = 3994 (66.2%)* **Subgroup >3h of administering*** N total at baseline: *N=6634* *Age years (mean (SD):* *35.5 (14.8)* *Glasgow Coma Score N:* *Severe (3-8) = 1494 (22.5%)* *Moderate (9-12) = 909 (13.7%)* *Mild (13-15) = 4214 (63.5%)*					

***No details reported per treatment group**

Research question: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur vóór aankomst in het ziekenhuis (of binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding) in vergelijking met het toedienen van tranexaminezuur ín het ziekenhuis (of ná drie uur na het ontstaan van de bloeding) bij patiënten met een acuut obstetrische bloeding?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shakur 2017	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Global, 21 different countries Source of funding: London School of Hygiene & Tropical Medicine, Pfizer, UK Department of Health, Wellcome Trust, and Bill & Melinda Gates Foundation.	<u>Inclusion criteria:</u> Women 16 years and older with a clinical diagnosis of post-partum haemorrhage after a vaginal birth (500 mL) or any blood loss sufficient to compromise haemodynamic stability. Fundamental eligibility criterion was the clinician's uncertainty about whether to use tranexamic acid in a particular woman with post-partum haemorrhage. <u>Exclusion criteria:</u> Not specified. <u>N total at baseline</u>: *I: N = 10051* *C: N = 10009* *Age years N (%)* *I:* *< 16 = 1 (<1%)* *16-25 = 3445 (34%)* *26-33 = 4580 (46%)* *≥34 = 2022 (20%)* *Unknown = 3 (<1%)* *Age years N (%)* *C:* *< 16 = 3 (<1%)*	Investigators were advised to give 1 g (100 mg/mL) of tranexamic acid intravenously at an approximate rate of 1 mL per min. If bleeding continued after 30 min or stopped and restarted within 24 h of the first dose, a second dose of 1 g of tranexamic acid or placebo could be given.	Matching placebo	<u>Length of follow-up</u>: Maximum 6 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: I: N = 11 lost to follow-up (out of N = 10051) C: N = 21 lost to follow-up (out of N = 10009)	<u>Bleeding death, need for laparotomy to stop bleeding.</u> For detailed outcomes see 'Figuur 2' and 'Figuur 3' in main guideline text.	

		16-25 = 3407 (34%) *26-33 = 4608 (46%)* *≥34 = 1987 (20%)* *Unknown = 4 (<1%)* *Type of delivery N (%)* *I:* *Vaginal = 7093 (71%)* *Caesarean section = 2957 (29%)* *Unknown = 1 (<1%)* *Type of delivery N (%)* *C:* *Vaginal = 7126 (71%)* *Caesarean section = 2879 (29%)* *Unknown = 4 (<1%)*					

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

Research question: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur vóór aankomst in het ziekenhuis (of binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding) in vergelijking met het toedienen van tranexaminezuur ín het ziekenhuis (of ná drie uur na het ontstaan van de bloeding) bij volwassenen met een acute bloeding als gevolg van een trauma?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?** (unlikely/likely/unclear)
Olldashi 2010, 2011 (CRASH-2)	”Randomisation was balanced by centre, with an allocation sequence based on a block size of eight, generated with a computer random number generator.“	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Research question: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur vóór aankomst in het ziekenhuis (of binnen drie uur na het ontstaan van de bloeding) in vergelijking met het toedienen van tranexaminezuur ín het ziekenhuis (of ná drie uur na het ontstaan van de bloeding) bij patiënten met een acuut obstetrische bloeding?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?** (unlikely/likely/unclear)

Shakur, 2017	Not randomised for early versus. later tranexamic acid	Likely	Unlikely	Unclear (providers not blinded, outcomes are objective and not likely biased)	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear (no RCT, no ITT)

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Ausset 2015	Beschrijvende literatuurstudie
Boling 2012	Beschrijvende literatuurstudie
Boudreau 2019	Beide groepen ontvangen tranexaminezuur binnen drie uur na trauma
Boutonnet 2018	Congres abstract
Brown 2015	Studieprotocol (Study of tranexamic acid during air medical prehospital transport STAAMP Trial)
Couret-Alcaraz 2016	Congres abstract
Dewan 2012	Studieprotocol (Tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury CRASH-3)
Eckert 2014	Congres abstract
El-Menyar 2018	Systematische literatuurstudie van niet gerandomiseerde studies (Neeki 2017 en Wafaisade 2016), vergelijkt wel of geen tranexaminezuur voor aankomst in het ziekenhuis
Franchini 2014	Beschrijvende literatuurstudie
Gillissen 2017	Niet gerandomiseerde studie, vergelijkt wel of geen tranexaminezuur binnen 1u na bloeding. Controle groep bestaat uit patiënten die geen, of laat (>3u na bloeding) tranexaminezuur kregen.
Gillissen 2017	Dubbel publicatie Gillissen 2017
Goobie 2017	Patiënten zonder acute bloeding (geplande wervelkolom operatie)
Gruen 2011	Letter to the Editor
Guerriero 2011	Kosten-effectiviteit analyse CRASH-2 trial
Gulmezoglu 2009	Studieprotocol (The WOMAN Trial, Shakur 2017)
Harvin 2015	Congres abstract
Howard 2018	Congres abstract
Huebner 2017	Beschrijvende literatuurstudie
Ker 2015	Cochrane Systematic Review, maakt geen verschil tussen binnen- of 3u na bloeding
Li 2018	Kosteneffectiviteit analyse (Nigeria, Pakistan)
McCaul 2016	Samenvatting van Cochrane Review (Ker 2015)
Mitra 2014	Beschrijvende literatuurstudie
Mouna 2018	Congres abstract
Mrochuk 2015	Niet vergelijkend onderzoek
Neeki 2017	Niet gerandomiseerde studie, vergelijkt wel of geen tranexaminezuur voor aankomst in het ziekenhuis
Ng 2018	Niet vergelijkend onderzoek
Pacheco 2017	Beschrijvende literatuurstudie
Pinto 2016	Beschrijvende literatuurstudie
Roberts 2012a	Oudere versie van Cochrane review (Ker 2015)
Roberts 2012b	Secundaire analyse CRASH-2 trial
Roberts 2013	HTA rapport CRASH-2 trial
Roberts 2014	Secundaire analyse CRASH-2 trial
Shakur 2010	Studieprotocol (The WOMAN Trial, Shakur 2017)
Shakur 2018	Cochrane Systematic Review, maakt geen verschil tussen binnen- of 3u na bloeding
Shiraishi 2017	Niet gerandomiseerde studie, vergelijkt wel of geen tranexaminezuur binnen 3u na bloeding
Stein 2018	Niet gerandomiseerde studie, vergelijkt wel of geen tranexaminezuur voor aankomst in het ziekenhuis
Tourtier 2013	Beschrijvende literatuurstudie

Wafaisade 2016	Niet gerandomiseerde studie, vergelijkt wel of geen tranexaminezuur voor aankomst in het ziekenhuis
Williams-Johnson 2010	Samenvatting van CRASH-2 trial
Yeguiayan 2011	Letter to the Editor

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1948 – 2 oktober 2018	1 exp Tranexamic Acid/ or (tranexam* or tranexaminezuur).ti,ab,kw. (5093) 2 exp Hemorrhage/ or exp "Wounds and Injuries"/ or exp Postpartum Hemorrhage/ or (bleed* or haemorrhag* or hemorrhag* or trauma or injur* or wound* or ((obstetric or vaginal or partum or postpartum) adj3 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*))).ti,ab,kw. (1932767) 3 exp Emergency Medical Services/ or (prehospital or pre-hospital or (early adj3 (suppletion or administration)) or (('3' or three) adj3 hour*)).ti,ab,kw. (176314) 4 1 and 2 and 3 (207) 5 limit 4 to english language (188) 6 (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/)) (369613) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1792672) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3047767) 9 5 and 6 (16) 10 5 and 7 (83) 11 5 and 8 (57) 12 9 or 10 or 11 (116) = 116	**185**
Embase (Elsevier) 2 oktober 2018	('tranexamic acid'/exp OR tranexam*:ab,ti OR tranexaminezuur:ab,ti) AND ('bleeding'/exp OR bleed*:ab,ti OR haemorrhag*:ab,ti OR hemorrhag*:ab,ti OR 'injury'/exp OR trauma:ab,ti OR injur*:ab,ti OR 'wound'/exp OR wound*:ab,ti OR 'obstetric hemorrhage'/exp OR ((obstetric OR vaginal OR partum OR postpartum) NEAR/3 (hemorrhag* OR haemorrhag* OR bleed*)):ab,ti) AND ('emergency care'/exp OR prehospital:ab,ti OR 'pre hospital':ab,ti OR (early NEAR/3 (suppletion OR administration)):ab,ti OR ((3 OR three) NEAR/3 hour*):ab,ti) AND (english)/lim NOT 'conference abstracts':it))	

	Gebruikte filters: *Systematische 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) *RCT's:* ('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 *Observationeel onderzoek:* '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) = 153	

Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock

Uitgangsvraag

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in twee deelvragen:

- wat is de invloed van de gegeven ratio van eenheden plasma (P): erytrocytenconcentraat (EC) bij transfusie van patiënten met verbloedingsshock?
- wat is het effect van het eerder toedienen van plasma versus latere toediening in dit kader?

Inleiding

Bij traumapatiënten met verbloedingsshock wordt 'damage control resuscitation' toegepast: hierbinnen is transfusie van bloedproducten volgens een massaal transfusieprotocol (MTP) een essentiële maatregel naast de acute, (chirurgische) controle van de bloedingen (*damage control*-chirurgie), '*permissive hypotension*' en het beperken van de toediening van, met name kristalloïde, infusievloeistoffen. Damage Control Resuscitation is erop gericht om de trauma-geïnduceerde coagulopathie te voorkomen dan wel te behandelen en te voorkomen dat de patiënt overlijdt aan verbloeding.

Mits onderdeel van een totaalpakket aan additionele maatregelen lijkt er beperkt bewijs voor een, initieel, dat wil zeggen tot de laboratoriumuitslagen bekend zijn, *empirisch hemostatisch transfusiebeleid* (Geeraedts, 2007) met naast erytrocyten en tranexaminezuur vroegtijdig plasma en trombocyten simultaan toegediend in een verhouding die de samenstelling van het bloed dat verloren is gegaan zo goed mogelijk benadert. Dit *empirisch hemostatisch transfusiebeleid* is vastgelegd in een MTP. Gebruik van MTP's met daarin simultane transfusie met erytrocyten, plasma en trombocyten in tevoren vastgestelde hoeveelheden (pakketten), kent als beperking dat de patiënt onder- of over getransfundeerd kan worden. De geprotocolleerde snelle levering van bloedproducten kan zowel leiden tot minder verspilling wanneer bloedproducten daadwerkelijk nodig zijn maar tot verspilling als minder of zelfs geen bloedproducten blijken te nodig zijn. Voor de voorspellers voor verbloedingsshock en het opstarten van het MTP wordt verwezen naar de module 'Voorspellen van verbloedingsshock.

Overigens dient te worden op gemerkt dat men binnen het MTP een transfusiepakket zo samenstelt uit bloedproducten (erytrocyten, plasma en trombocyten) dat men de samenstelling van het verloren gegane volbloed van de patient benadert. Om de gewenste ratio te bereiken is het van belang om notie te nemen van het aantal donoren dat bijdraagt aan de eenheid van het toe te dienen bloedproduct. Bijvoorbeeld, als men een streefratio van 1:1:1 in de literatuur benoemt, dan wordt hieronder verstaan een eenheid ertrocyten, een eenheid plasma (300 ml) en een trombocytenconcentraat van een donor. In Nederland is een eenheid plasma 200 ml en wordt een trombocytenconcentraat van vijf donoren gebruikt.

Binnen het MTP lijkt een ratio plasma: erytrocytenconcentraat van 1:1 of hoger geassocieerd te zijn met een betere overleving bij verbloedingsshock bij trauma. Om zo snel mogelijk een ratio van 1:1 te bereiken, is waarschijnlijk van belang dat plasma zo vroeg mogelijk wordt toegediend. In dat kader kunnen reeds ontdooid plasma (thawed) en gevriesdroogd plasma (freeze-dried of lyophilized) door hun snelle beschikbaarheid eerder worden toegediend dan plasma dat voor transport eerst nog moet worden ontdooid in het transfusielaboratorium. Om dezelfde reden wordt in de medische praktijk als alternatief fibrinogeen-concentraat en/of PCC (Prothrombine Complex Concentraat) in plaats van plasma of in combinatie met plasma toegediend. Of dit effectiever is dan het toedienen van alleen plasma binnen het MTP is onderzocht in de module "Invloed van gebruik van fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren bij de patiënt met

massaal bloedverlies en dreigende verbloeding" en valt buiten het bestek van deze PICO in deze module. Prehospitale toediening van plasma, volbloed en gevriesdroogd plasma vallen ook buiten het bestek van deze richtlijn.

De meeste literatuur over de toepassingen van MTP komt uit de traumachirurgie bij volwassenen. Ondanks het verschil in ziektebeelden wordt er voor toepassing van het massaal transfusieprotocol in de kliniek veelal geëxtrapoleerd vanuit trauma naar andere (non-trauma) condities verbloedingsshock. Het is echter onbekend in hoeverre een identiek hemostatisch transfusiebeleid ook geïndiceerd is bij een dreigende verbloeding buiten de traumasetting (postpartum bloedingen, gebarsten aneurysma, gastro-intestinaal bloedverlies).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: volwassen patiënten met verbloedingsshock (trauma en non-trauma: grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische bloedingen en grote arteriële bloedingen) en dreigendeverbloeding die een empirisch hemostatisch transfusiebeleid zullen ondergaan.

Voor vraag 1a ratio's:

I: transfusie in een ratio van plasma: erytrocytenconcentraatvan = 1:1 (hoge plasma ratio);
C: transfusie in een ratio van plasma: erytrocytenconcentraat van < 1: 1 (lage plasma ratio);

Voor vraag 1b, zo snel mogelijk toedienen (door gebruik van gevriesdroogd plasma of direct beschikbaar ontdooid plasma) versus. bevroren plasma

I: empirische transfusie met als plasmacomponent: 1) ontdooid plasma (thawed), 2) gevriesdroogd plasma (freeze-dried of lyophilized);
C: empirische transfusie met als plasmacomponent: plasma;
O: mortaliteit ten gevolge van verbloeding;
mortaliteit (alle doodsoorzaken);
tijd tot bereiken hemostase (geen actieve chirurgische bloeding tijdens de operatie en/of; verdwijnen contrast-extravasatie tijdens radiologische interventie);
hemostatische ingrepen (chirurgische interventie, radiologische interventie);
opnameduur ICU en Opnameduur (duur van de gehele ziekenhuisopname);
beademingsdagen;
infecties;
MODS (Multiple Organ Dysfunction syndrome)/ MOF (Multi Orgaan Falen);
aantal gebruikte eenheden erytrocyten;
aantal gebruikte eenheden plasma;
kosten;
tijdsduur tot eerste toediening bloedproduct.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>
De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten belangrijk voor de besluitvorming: mortaliteit, tijd tot bereiken van hemostase, infecties, MODS/MOF en aantal gebruikte eenheden EC en plasma voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en tijdsduur tot eerste toediening, hemostatische ingrepen, opname duur (ICU en ziekenhuis), beademingsdagen en kosten, voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met twee zoekstrategieën met relevante zoektermen gezocht naar:
Vraag 1a: tot 12 februari 2019 naar klinische studies in het Engels waarin bij toediening van bloedproducten verschillende ratio's worden vergeleken bij dreigende verbloeding bij trauma en non-trauma. De literatuurzoekactie leverde 224 treffers op.

Vraag 1b: tot 12 februari 2019 naar klinische studies in het Engels waarin een van de genoemde interventies wordt beschreven in een meta-analyse, systematische review, RCT (*Randomized Controlled Trial*) of klinische studie. De literatuurzoekactie leverde 397 treffers op.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Studies werden geselecteerd op grond van het volgende selectiecriterium: prospectief gerandomiseerde studie.

Studies werden geëxcludeerd wanneer het bloedingen gerelateerd aan antistolling betrof of wanneer het ging om electieve operaties en/of de patiëntenpopulatie bestond uit kinderen, patiënten met hemofilie of patiënten met traumatische hersenschade dan wel het brandwonden betrof.

Op basis van titel en abstract werden:
- voor vraag 1a in eerste instantie 47 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 46 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel 1a onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.
- voor vraag 1b in eerste instantie 12 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel 1b onder het tabblad Verantwoording) en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten
Voor vraag 1a (ratio's) is één onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse (Holcomb, 2015) en ook voor vraag 1b (zo snel mogelijk toedienen van P) is één onderzoek opgenomen (Garrigue, 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de *evidence*tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (*risk of bias*) is opgenomen in de *risk of bias* tabellen.

Er is systematisch gezocht naar de patiëntpopulaties zoals geformuleerd in de PICO. De twee RCT's die zijn opgenomen in de literatuuranalyse betreffen beide traumapatiënten (Holcomb, 2015; Garrigue, 2018). Er zijn geen RCT's gevonden met patiënten verbloedingsshock ten gevolge non-trauma: grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische en grote arteriële bloedingen. Eventuele observationele studies die voor deze patiëntengroepen zijn gevonden en voldoen aan de geformuleerde PICO's, worden beschreven in de overwegingen.

Samenvatting literatuur
Deelvraag 1a: ratio's

Beschrijving studie
In de multicenter RCT van *Holcomb (PROPRR-trial, 2015)* is in traumapatiënten gekeken naar het effect en de veiligheid van transfusie van plasma, trombocyten en erytrocyten in een 1:1:1 volume verhouding (hoge ratio) in vergelijking met een ratio van 1:1:2 (lage ratio). Dus beide armen verschilden in zowel de hoeveelheden plasma als hoeveelheden trombocyten die ze toegediend kregen.

Patiënten met ernstige verwondingen werden geïncludeerd wanneer ze voldeden aan allen van de volgende criteria:

- het hoogste niveau van traumateam activatie (instabiele patiënt);
- leeftijd 15 jaar of ouder of gewicht groter dan 50 kg wanneer leeftijd niet bekend;
- wanneer de patiënt voor aankomst of binnen 1 uur na aankomst in het ziekenhuis tenminste 1 eenheid van een bloedproduct had ontvangen en er voorspeld werd dat de patiënt een massatransfusie zou moeten krijgen aan de hand van *Assessment of Blood Consumption* (ABC) score van 2 of meer (Nunez J Trauma 2009;66(2):346-352).

Gedetailleerde inclusiecriteria zijn te vinden in de *evidence*-tabel. Het transfusiepakket in de 1:1:1 groep bestond uit 6 eenheden plasma (FFP), 1 dosis trombocyten (gemiddeld 6 gepoolde eenheden) en 6 eenheden erytrocytenconcentraat. De transfusiepakketten in de 1:1:2 groep bestonden alternerend uit 3 eenheden plasma, geen trombocyten en 6 eenheden erytrocytenconcentraat (eerste, en alle opeenvolgende oneven genummerde containers) of uit 3 eenheden plasma, 1 dosis trombocyten (gemiddeld 6 gepoolde eenheden) en 6 eenheden erytrocytenconcentraat (tweede en alle opeenvolgende even genummerde containers). In totaal werden 680 patiënten gerandomiseerd, 380 in de 1:1:1 groep en 342 in de 1:1:2 groep.

Resultaten

Mortaliteit (alle doodsoorzaken)

De primaire uitkomstmaten in de studie van *Holcomb, 2015* waren de 24-uurs en 30-dagen mortaliteit:

- De 24-uurs mortaliteit was 12,7% (43/338) in de 1:1:1 groep en 17,0% (58/342) in de 1:1:2 groep (RR 0,75 (95% CI 0,52-1,08)).
- De 30-dagen mortaliteit was 22,4% (75/338) in de 1:1:1 groep en 26.1% (89/342) in de 1:1:2 groep (RR 0,86 (95% CI 0,65-1,12)).

Tijd tot bereiken hemostase

In de 1:1:1 groep bereikte 86,1% (291/338) hemostase in een gemiddelde tijd van 105 minuten (interkwartiel range (IKR) 64-179 minuten). In de 1:1:2 groep bereikte 78,1% (267/342) hemostase in een gemiddelde tijd van 100 minuten (IKR 56-181 minuten) (gemiddeld verschil 8% (95%-CI 2,3 tot 13,7)) (Holcomb, 2015).

Hemostatische ingrepen (chirurgische interventie)

De noodzaak tot een primaire chirurgische ingreep was 85.8% (290/338) in de 1:1:1 groep en 83% (284/342) in de 1:1:2 groep (verschil 2,8% (95%-CI -2,8 tot 8,3)) (Holcomb, 2015).

Opnameduur (ICU)

De mediaan in de 1:1:1 groep was 5 (IKR 0 tot 11) ICU-vrije dagen. In de 1:1:2 groep was de mediaan 4 (IKR 0 tot 10) ICU-vrije dagen. Geen significant verschil (Holcomb, 2015).

Opnameduur (gehele opname in het ziekenhuisduur)

De mediaan in de 1:1:1 groep was 1 (IKR 0 tot 17) ziekenhuis-vrije dagen. In de 1:1:2 groep was de mediaan 0 (IKR 0 tot 16) ziekenhuis-vrije dagen. Geen significant verschil (Holcomb, 2015).

Beademingsdagen

De mediaan in de 1:1:1 groep was 8 (IKR 0 tot 16) beademingsvrije dagen. In de 1:1:2 groep was de mediaan 7 (IKR 0 tot 14) beademingsvrije dagen. Geen significant verschil (Holcomb, 2015).

Infecties
In totaal waren er 155 infecties in de 1:1:1 groep bij 29% (98/338) van de patiënten, in de 1:1:2 groep waren er 146 infecties bij 31% (106/342) van de patiënten (verschil -2,0% (95% CI: -8,9% tot 5,0%)). Geen significant verschil (Holcomb, 2015).

MODS (Multiple Organ Dysfunction syndrome) / MOF (Multi Orgaan Falen)
Bij 5,9% (20/338) van de patiënten in de 1:1:1 groep ontwikkelde zich MOF (24 events) en in de 1:1:2 groep was dit bij 4,4% (15/42) patiënten (18 events) (verschil 1,5% (95% CI: -1,9% tot 5,1%)).

Aantal getransfundeerde eenheden erytrocyten
De mediaan in de 1:1:1 groep was 9 eenheden erytrocyten (IKR 5 -15; n=388). In de 1:1:2 groep was de mediaan 9 eenheden erytrocyten (IKR : 6-16; n=341). Geen significant verschil.

Aantal getransfundeerde eenheden plasma
De mediaan in de 1:1:1 groep was 7 eenheden plasma (IKR: 3-13; n=325). In de 1:1:2 groep was de mediaan 5 eenheden plasma (IKR: 2-10; n=320). Geen significant verschil.

Aantal getransfundeerde eenheden trombocyten
De mediaan in de 1:1:1 groep was 12 eenheden trombocyten (25th, 75th percentiel: 6, 18; n=333). In de 1:1:2 groep was de mediaan 6 eenheden trombocyten (25th, 75th percentiel: 0, 12; n=205).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit (alle doodsoorzaken) na 24 uur en na 30 dagen is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en het feit dat het betrouwbaarheidsinterval (CI) nul omvat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat tijd tot bereiken hemostase is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hemostatische ingrepen is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur (ICU) is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur (gehele ziekenhuisduur) is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat beademingsdagen is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat infecties is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en het feit dat het betrouwbaarheidsinterval nul omvat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Multiple Organ Failure (MOF) is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en het feit dat het betrouwbaarheidsinterval nul omvat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal gebruikte eenheden erytrocyten is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal gebruikte eenheden plasma is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Uitgangsvraag: Ratio's voor volwassenen

Redelijk GRADE	*24-uurs en 30-dagen mortaliteit* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft geen effect op de 24-uurs en 30-dagen mortaliteit bij traumapatiënten met verbloedingsshock *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Tijd tot bereiken hemostase* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* bij traumapatiënten heeft tot gevolg dat iets (8%) meer patiënten hemostase bereiken binnen 100 minuten. *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Hemostatische ingrepen* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft waarschijnlijk geen effect op het aantal hemostatische ingrepen bij traumapatiënten. *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Opnameduur (ICU), opnameduur (gehele ziekenhuisduur), beademingsdagen* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft waarschijnlijk geen effect op de opnameduur (ICU en gehele ziekenhuisduur) en het aantal beademingsdagen bij traumapatiënten *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Infecties* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft waarschijnlijk geen effect op verschil tussen het aantal infecties bij traumapatiënten. *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Laag GRADE	*Multi-orgaanfalen* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft mogelijk geen effect op multi-orgaanfalen bij traumapatiënten *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Aantal gebruikte eenheden erytrocyten* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* heeft waarschijnlijk geen effect op het aantal gebruikte eenheden erytrocyten in de eerste 24 uur bij traumapatiënten *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

Redelijk GRADE	*Aantal gebruikte eenheden plasma en trombocyten* Massale transfusie met ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) in vergelijking met een ratio van 1:1:2* verhoogt waarschijnlijk het aantal gebruikte eenheden plasma bij traumapatiënten. *Bronnen: (Holcomb, 2015)*

- GRADE	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die het effect van massatransfusie met een ratio van 1:1:1* (plasma: trombocyten: erytrocyten) vergeleken met ratio van 1:1:2* bij non-trauma patiënten met verbloedingsshock ten gevolge van grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische bloedingen en grote arteriële bloedingen, onderzocht hebben.

*** Het transfusiepakket in de 1:1:1 groep bestond uit 6 eenheden plasma (FFP), 1 dosis trombocyten (gemiddeld 6 gepoolde eenheden) en 6 eenheden erytrocytenconcentraat. De transfusiepakketten in de 1:1:2 groep bestonden alternerend uit 3 eenheden plasma, geen trombocyten en 6 eenheden erytrocytenconcentraat (eerste, en alle opeenvolgende oneven genummerde containers) of uit 3 eenheden plasma, 1 dosis trombocyten (gemiddeld 6 gepoolde eenheden) en 6 eenheden erytrocytenconcentraat (tweede en alle opeenvolgende even genummerde containers)**

Deelvraag 1b: eerder toedienen van plasma versus. latere toediening na aankomst in het ziekenhuis in het kader van MTP

Beschrijving studies

Gevriesdroogd plasma.

In de open-label RCT van Garrigue (2018) is onderzocht of FLyP (French lyophilized Plasma) effectiever is dan FFP (plasma dat na order nog ontdooid moet worden) om de fibrinogeenwaarde sneller te verhogen bij de behandeling van patiënten met trauma-geïnduceerde coagulopathie. Ernstig gewonde trauma patiënten, die direct van de plaats van het ongeval naar het ziekenhuis (1 centrum) waren gebracht, konden worden geïncludeerd in de studie als de behandelend arts besloot tot onmiddellijke toediening van een transfusiepakket van 4 eenheden erytrocytenconcentraat samen met 4 eenheden plasma in een 1:1 ratio, binnen 6 uur na het ongeval. Exclusiecriteria waren: transfusie van een bloedproduct of stollingsfactorconcentraat vóór randomisatie, overplaatsing uit een ander ziekenhuis, zeer ernstige verwondingen met de verwachting tot direct overlijden, recente anamnese van antistollingstherapie, zwangerschap - indien bekend -, leeftijd onder 18 jaar, beperkte verstandelijke vermogens.

De interventie bestond uit het toedienen van 4 eenheden FLyP met 4 eenheden erytrocytenconcentraat. De patiënten in de controlegroep ontvingen 4 eenheden plasma samen met 4 eenheden erytrocytenconcentraat. Hierna werden beide groepen op gelijke wijze behandeld. In totaal werden 47 patiënten geïncludeerd: 23 in de interventiegroep en 24 in de controlegroep. Ondanks de randomisatie wordt in deze studie niet duidelijk of beide groepen inderdaad ook vergelijkbaar waren met betrekking tot de letselernst (Injury Severity Score ISS) en/of fysiologische toestand (Revised Trauma Score RTS).

Direct beschikbaar ontdooid plasma (thawed)
Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden naar ontdooid plasma in vergelijking met plasma (FFP).

Resultaten
Secundaire uitkomstmaten
De primaire uitkomstmaat in deze studie was de fibrinogeenconcentratie 45 minuten na randomisatie (Garrigue, 2018). Deze is in de PICO 1b niet aangemerkt als belangrijke uitkomstmaat en daarom niet meegenomen. Wel zijn een aantal secundaire uitkomstmaten meegenomen, die ook in PICO 1b zijn genoemd. De volgende uitkomstmaten uit de PICO 1b worden in dit artikel niet beschreven: mortaliteit tgv verbloeding, hemostatische ingrepen, tijd tot bereiken hemostase, Opnameduur (ICU), Opnameduur (duur van de gehele ziekenhuisopname), beademingsdagen, infecties, MODS (Multiple Organ Dysfuction Syndrome) / MOF (Multi Orgaan Falen) en de kosten.

Tijdstip eerste toediening
In het artikel wordt de tijd van trauma tot randomisatie vermeld. In de interventiegroep was dit gemiddeld 122 minuten (mediaan; IKR 88-205) en in de controlegroep 117 minuten (IKR 80-147).

In de resultaten wordt het tijdsinterval van randomisatie tot de transfusie van de eerste eenheid plasma vergeleken tussen beide groepen; bij de interventiegroep (FLyP) is dit na mediane tijd van 14 minuten (IKR 5 tot 30) en in de controlegroep (FFP) is dit 77 minuten (IKR 64 tot 90) (p<0,0001). Ook wordt het tijdsinterval van randomisatie tot het eind van de transfusie van de 4 eenheden plasma vergeleken: bij de interventiegroep is dit 45 minuten (mediaan; IKR 45 tot 70) en in de controlegroep 112 minuten (IKR 91 tot 125) (p<0,0001) (Garrigue, 2018).

Mortaliteit
De sterfte in het ziekenhuis (alle doodsoorzaken) binnen 30 dagen na randomisatie was 5/23 (22%) van de patiënten in de interventiegroep (FLyP) en 7/24 (29%) van de patiënten in de controlegroep (FFP) (p=0,56) (niet gerapporteerd in studie, berekend voor deze analyse: gemiddeld verschil -7,4% (95%CI -30,8 tot 17,3%)). Geen significant verschil (Garrigue, 2018).

Aantal toegediende eenheden erytrocyten en plasma
Het aantal toegediende eenheden erytrocytenconcentraat in de eerste 24 uur na randomisatie was 6 eenheden (mediaan, IKR 4-10) in de interventiegroep (FlyP) en 7 eenheden (mediaan, IQR 6 tot 11.5) in de controlegroep (FFP) (p=0,12). Het totaal aan aantal benodigde eenheden plasma in de eerste 24 uur na randomisatie was 4 (Flyp, mediaan, IKR 4 tot 8) in de interventiegroep en 5,5 (FFP, mediaan, IKR 4-9) in de controlegroep (p=0,27). Geen significant verschil (Garrigue, 2018).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat tijd eerste toediening is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten in de studie (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 30 dagen mortaliteit is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal overleden patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal gebruikte eenheden EC en aantal gebruikte eenheden P is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Direct beschikbaar ontdooid plasma (thawed)
Er werden geen studies gevonden naar toediening van direct beschikbaar ontdooid plasma in vergelijking met plasma (dat na order pas ontdooid wordt) in patiënten die massale transfusie krijgen in verband met dreigende verbloeding.

Conclusies
Gevriesdroogd plasma

Redelijk GRADE	*Tijd tot eerste toediening* De tijd tot eerste toediening is waarschijnlijk korter bij toediening van gevriesdroogd plasma in vergelijking met toediening van plasma **dat na order ontdooid wordt** in trauma patiënten. *Bronnen: (Garrigue, 2018)*

Laag GRADE	*30-dagen mortaliteit* Het effect van toediening van gevriesdroogd plasma in vergelijking met plasma **dat na order ontdooid wordt** op de mortaliteit binnen 30 dagen na randomisatie in trauma patiënten is niet duidelijk. *Bronnen: (Garrigue, 2018)*

Laag GRADE	*Aantal gebruikte eenheden erytrocyten en plasma* Het aantal gebruikte eenheden erytrocyten en plasma lijkt niet anders bij toediening van gevriesdroogd plasma in vergelijking met toediening van plasma **dat na order ontdooid wordt** in trauma patiënten *Bronnen: (Garrigue, 2018)*

- GRADE	*Overige uitkomstmaten* Voor de uitkomstmaten: mortaliteit ten gevolge van verbloeding, hemostatische ingrepen, tijd tot hemostase, Opnameduur (ICU), Opnameduur (duur van de gehele ziekenhuisopname), beademingsdagen, infecties, MODS (Multiple Organ Dysfuction Syndrome)/ MOF (Multiple Organ Failure) en kosten zijn er geen vergelijkende studies van voldoende kwaliteit gevonden.

- GRADE	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die het effect van toediening van gevriesdroogd plasma vergelijken met plasma **dat na order ontdooid wordt** in non-trauma patiënten met levensbedreigend bloedverlies (grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische bloedingen en grote arteriële bloedingen)

Direct beschikbaar ontdooid plasma versus. plasma dat na order ontdooid wordt

- GRADE	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die het toedienen van **direct beschikbaar** ontdooid plasma vergeleken met plasma **dat na order ontdooid wordt** bij patiënten met dreigende verbloeding.

Overwegingen

Trauma

Er is systematisch gezocht naar de patiëntenpopulaties zoals geformuleerd in de PICO. Uit de literatuursearch zijn twee RCT's gevonden die aan de PICO voldeden (Holcomb, 2015; Garrigue, 2018). De patiënten in beide studies betreffen trauma patiënten.

Verhoudingen bloedproducten in trauma

Observationele studies toonden aan dat vaste verhoudingen van bloedproducten (tenminste plasma: erytrocyten 1:1) geassocieerd zijn met een betere overleving bij dreigende verbloeding in trauma patiënten (Borgman, 2007; Shaz, 2010; Holcomb, 2011 en Maegele, 2008). Bij het bestuderen van observationele studies moet men zich realiseren dat de uitkomsten onderhevig kunnen zijn aan *'survivorship' bias* (patiënten in hele slechte conditie overlijden voordat zij (voldoende) plasma transfusie hebben gehad) en/of *catch-up bias* (de ratio is afhankelijk van de tijdspanne waarbinnen deze is uitgerekend). Er is slechts één RCT gevonden, in traumapatiënten, waarin bovenstaande is onderzocht. Deze RCT laat een trend zien dat 1:1:1 (plasma: trombocyten: erytrocyten) een betere overleving biedt dan 1:1:2, zonder negatieve effecten (Holcomb, 2015). Dit verschil is echter niet statistisch significant. In een post-hoc analyse werd wel een significant gunstig effect van 1:1:1 (plasma: trombocyten: erytrocyten) waargenomen voor de uitkomstmaat overlijden ten gevolge van verbloeding. Dit eindpunt was echter niet van tevoren meegenomen in de trial-opzet en kan dus bediscussieerd worden (Mc Quilten, 2018). Om deze reden is deze bevinding niet meegenomen in de beschrijving van de resultaten. Daarnaast verdient het de vermelding dat in de studie van *Holcomb, 2015,* de studie-arm (1:1:1) zowel meer plasma als trombocyten ontving en effecten toegeschreven moeten worden aan de combinatie van een hogere dosis van beide bloedproducten en niet alleen aan een hogere dosis plasma.

De uitgangsvraag van deze PICO is gericht op de ratio van plasma: erytrocyten en niet op die van trombocyten:erytrocyten. Hierom is het niet mogelijk een advies te geven over ratio trombocyten:erytrocyten. Voor transfusie van trombocyten in het kader van verbloedingsshock in trauma wordt verwezen naar de Europese richtlijn. In een post-hoc subgroep-analyse van de PROPPR-trial werd een overlevingsvoordeel gevonden voor traumapatiënten die vroegtijdig trombocyten getransfundeerd kregen versus traumapatiënten die geen trombocyten ontvingen wanneer er gecorrigeerd werd voor toegediende hoeveelheid plasma (Carnenas, 2018).

Een recente Europese richtlijn adviseert een minimum ratio plasma: erytrocyten van 1:2 tijdens Damage Control Resuscitation (DCR) (Spahn, 2019). Volgens deze richtlijn vereist de werkwijze de beschikbaarheid van reeds ontdooid (*thawed*) plasma voor het snel bereiken van de streefratio tijdens de resuscitatie. Indien dit niet voorhanden is, kan als alternatief de toediening van Fibrinogeen-Concentraat in plaats van plasma tijdens damage controle resuscitation (DCR) worden overwogen. Module 'Invloed van gebruik fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren' gaat verder in op het gebruik van fibrinogeen. Na de empirische start met massale transfusie van bloedproducten volgens het massaal transfusie protocol kan afhankelijk van het effect en de klinische conditie op dat moment worden overgegaan op *goal-directed therapy* (i.e. toediening van bloed- en stollingsproducten gestuurd op basis van uitslagen van conventionele dan wel visco-elastische stollingstesten zoals ROTEM® of tromboelastografie (TEG)). De inclusie van een multicenter RCT (i-TACTIC) naar *goal-directed therapy* met conventionele vs-visco-elastische testen is recent (2019) afgerond (Baksaas-Aaasen, 2017 ClinicalTrials.gov/NCT02593877).

Vroegere toediening van plasma in trauma

Uit observationele studies blijkt dat het tijdens uitvoering van het massaal transfusieprotocol (MTP) van belang is dat plasma tegelijk met erytrocyten worden toegediend zodat de streefratio

van plasma: erytrocyten snel bereikt wordt. Observationele studies tonen een betere overleving voor trauma patiënten wanneer hogere plasma: erytrocyten ratio's binnen de eerste 6 uur worden bereikt (Zink, 2009). Plasmaproducten die in Nederland gebruikt worden moeten echter ontdooid worden om toegediend te worden: dit kost tijd in een situatie waar iedere seconde telt. Ontdooid plasma maar ook gevriesdroogd plasma is snel beschikbaar voor toediening (Novak, 2015; Nguyen, 2018). In Nederland is gevriesdroogd plasma (nog) niet beschikbaar voor de civiele situatie.

In een observationele studie werd zelfs een betere overleving aangetoond na toediening van ontdooid plasma (Radwan, 2013). Er is slechts één RCT gevonden waarin Damage Control Resuscitation (DCR) in trauma patiënten met plasma wordt vergeleken met gevriesdroogd plasma (FlyP) (Garrigue, 2018). Hieruit blijkt dat er redelijk bewijs is dat gevriesdroogd plasma eerder toegediend wordt dan plasma. Echter, een effect op klinische uitkomsten was niet meetbaar. Opgemerkt moet worden dat het ondanks de randomisatie in deze studie niet duidelijk is of beide groepen vergelijkbaar zijn op het gebied van letsel ernst en/of fysiologische toestand.

Andere gegevens die van belang zijn om te overwegen zijn, dat in de RCT van Holcomb de mortaliteit in beide armen lager was dan in eerdere observationele data. Een aannemelijke verklaring is dat door een zogenoemde Hawthorne-effect en door goed opgezette trial-logistiek, plasma in beide armen gemiddeld in 17 min aanwezig was bij de patiënt. In eerdere observationele trials varieerde deze tijd tussen 45 minuten en uren. Uit additionele analyses van trial data (Holcomb) blijkt dat iedere minuut eerder toedienen van plasma tot een extra mortaliteitsreductie leidt van 5%.

<u>Non trauma</u>
Er zijn geen RCT's gevonden over patiënten met levensbedreigend bloedverlies door grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische en arteriële bloedingen.

Verhoudingen bloedproducten in non-trauma
Uit een observationele studie blijkt dat massale transfusie in non-trauma patiënten (voornamelijk gastro-intestinale bloedingen en obstetrische- en postpartumbloedingen) in verhoudingen van plasma: erytrocyten van > 1:3 geassocieerd is met een betere overleving dan een lagere ratio (Teixeira, 2017). In een retrospectieve studie naar vaatletsel met levensbedreigend bloedverlies is een verhouding van P:EC van >1:1 geassocieerd met een betere overleving dan 1:1-1:2 en < 1:2 (Guidry, 2013) Volgens een meta-analyse waarbij studies van trauma en non-trauma patiënten gecombineerd werden van Rahouma (2018), (van 2 RCT's en 34 observationele studies is een verhouding van plasma: erytrocyten 1:1,5 geassocieerd met betere overlevingskansen in vergelijking met een lagere ratio voor zowel trauma als non-trauma patiënten (Rahouma, 2018). Mesar (2017) vinden in een andere observationele studie geen verschil in 30-dagen mortaliteit tussen verschillende verhoudingen bij massale transfusie bij zowel trauma als non-trauma patiënten (Mesar, 2017). Het ging hier echter in veel gevallen om massale transfusie bij bloedingen gedurende electieve chirurgie (dus niet de populatie die in de PICO onderzocht werd). In een subgroep analyse was er geen effect bij trauma en hartchirurgie, een positief effect van hoge ratio's bij vaatchirurgie en zelfs een negatief effect van hoge ratio's bij bloedingen in de algemene chirurgie en in de interne geneeskunde. Dus bij extrapolatie is voorzichtigheid geboden en verder onderzoek naar het effect van ratio's bloedproducten in subpopulaties op zijn plaats.

Vroegere toediening van plasma in non-trauma
Bij extrapolatie van bevindingen in trauma studies naar de non-trauma situatie is voorzichtigheid geboden vanwege de heterogeniteit met betrekking tot de specifieke klinische

situatie, pathologie en fysiologie in de diverse non-trauma subpopulaties. Er is dus geen eenduidig advies mogelijk. Een recente observationele studie naar vroege plasma transfusie (< 1 uur) bij vrouwen met een ernstige postpartum bloeding, in vergelijking met latere of zelfs geen plasmatransfusie, laat geen verschil in complicaties zoals sterfte zien (Henriquez, 2019).

Aanbevelingen

Het zo vroeg mogelijk toedienen van plasma binnen het kader van een MTP bij verbloedingsshock wordt aanbevolen om de gewenste streefratio te waarborgen. Indien mogelijk maakt men gebruik van direct beschikbaar ontdooid plasma om zo sneller de streefratio te bereiken gedurende de resuscitatie.

Bij het toedienen van erytrocyten en plasma bij trauma met verbloedingsshock, binnen het kader van een massaal transfusieprotocol, wordt het streven naar een verhouding van tenminste plasma: erytrocyten van 1:2 aanbevolen. Voor de transfusie van trombocyten bij verbloedingsshock bij traumapatiënten wordt verwezen naar de Europese richtlijn.

Hanteer bij non-traumapatiënten met verbloedingsshock het lokale massale transfusieprotocol, gezien er onvoldoende bewijs is over veiligheid en effectiviteit van een empirisch transfusiebeleid met specifiek van tevoren vastgestelde hoeveelheden en ratio's erytrocyten, plasma (en trombocyten).

Literatuur

Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. Blood Adv. 2018;2(14):1696-1704. doi:10.1182/bloodadvances.2018017699.

Geeraedts LM Jr, Demiral H, Schaap NP, Kamphuisen PW, Pompe JC, Frölke JP. 'Blind' transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients. Resuscitation. 2007;73(3):382–388. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.10.005.

Nguyen C, Bordes J, Cungi PJ, et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. J Trauma Acute Care Surg. 2018;84(5):780–785. doi:10.1097/TA.0000000000001801.

Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 versus a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015 3;313(5):471-82. PubMed PMID: 25647203.

Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. J Thromb Haemost. 2018;16(3):481-489. PubMed PMID: 29274254.

Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma. 2007;63(4):805–813. doi:10.1097/TA.0b013e3181271ba3.

Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. Transfusion. 2010;50(2):493–500. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02414.x.

Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, et al. Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. J Trauma. 2011;71(2 Suppl 3):S318–S328. doi:10.1097/TA.0b013e318227edbb.

Novak DJ, Bai Y, Cooke RK, et al. Making thawed universal donor plasma available rapidly for massively bleeding trauma patients: experience from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelets and Plasma Ratios (PROPPR) trial. Transfusion. 2015;55(6):1331–1339. doi:10.1111/trf.13098.

McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, et al. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. Transfus Med Rev. 2018;32(1):6–15. doi:10.1016/j.tmrv.2017.06.003.

Maegele M, Lefering R, Paffrath T, et al. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Vox Sang. 2008;95(2):112–119. doi:10.1111/j.1423-0410.2008.01074.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019;23(1):98. Published 2019 Mar 27. doi:10.1186/s13054-019-2347-3.

Baksaas-Aasen K, Gall L, Eaglestone S, et al. iTACTIC - implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. Trials. 2017;18(1):486. Published 2017 Oct 18. doi:10.1186/s13063-017-2224-9.

Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. Am J Surg. 2009;197(5):565–570. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.12.014.

Teixeira PG, Inaba K, Karamanos E, et al. The survival impact of plasma to red blood cell ratio in massively transfused non-trauma patients. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;43(3):393–398. doi:10.1007/s00068-016-0674-5.

Guidry C, DellaVope J, Simms E, et al. Impact of inverse ratios on patients with exsanguinating vascular injuries: should more be the new paradigm?. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(2):403–410. doi:10.1097/TA.0b013e31827e210b.

Rahouma M, Kamel M, Jodeh D, et al. Does a balanced transfusion ratio of plasma to packed red blood cells improve outcomes in both trauma and surgical patients? A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Am J Surg. 2018;216(2):342–350. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.08.045.

Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, Chang Y, Velmahos G, Yeh DD. Association Between Ratio of Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cells During Massive Transfusion and Survival Among Patients Without Traumatic Injury. JAMA Surg. 2017;152(6):574–580. doi:10.1001/jamasurg.2017.0098.

Henriquez DDCA, Caram-Deelder C, le Cessie S, et al. Association of Timing of Plasma Transfusion With Adverse Maternal Outcomes in Women With Persistent Postpartum Hemorrhage. JAMA Netw Open. 2019;2(11):e1915628. Published 2019 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.15628.

Radwan ZA, Bai Y, Matijevic N, et al. An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients. JAMA Surg. 2013;148(2):170–175. doi:10.1001/jamasurgery.2013.414.

Bijlagen bij module Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock)

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

Research question: 1a. Wat is de beste samenstelling (hogere/lagere ratio's PRBC/FFP) bij patiënten met massaal bloedverlies? 1b. wat is de effectiviteit van vroege toediening (direct na aankomst seh) versus latere toediening?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Holcomb, 2015	Type of study: RCT Setting and country: Multisite (12 major trauma centers), United States Funding and conflicts of interest: The authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Rizoli reported receiving grant funding from TEM International and CSL Behring. Dr Stein reported serving as an advisor for Decisio Health for which she receives travel reimbursement. No other disclosures were reported.	Inclusion criteria: - Highest trauma level activation -Estimated age of 15 years or older or weight of 50 kg or greater if age unknown - Received directly from the injury scene - Initiated transfusion of at least 1 U of blood component within the first hour of arrival or during prehospital transport - Predicted to receive a massive transfusion by exceeding the threshold score of either the Assessment of Blood Consumption score of 2 or greater or based on the attending trauma physician's judgment	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1:1:1 group included 6 U of plasma, 1 dose of platelets (a pool of 6 U on average), and 6 U of RBCs. which were transfused in the following order: platelets first, then alternating RBC and plasma units.	Describe control (treatment/procedure/test): The initial and all subsequent odd-numbered containers for the 1:1:2 group included 3 U of plasma, 0 doses of platelets, and 6 U of RBCs, which were transfused in the following order: alternating 2 U of RBCs and 1 U of plasma. The second and all subsequent even-numbered containers included 3 U of plasma, 1 dose of platelets (a pool of 6 U on average), and 6 U of RBCs, which were transfused in the following order: platelets first, then alternating 2 U of RBCs and 1 unit of plasma.	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) 3 (0.89) Reasons not described Control: N (%) 1 (0.29) Reasons not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Mortaliteit (alle doodsoorzaken)** 24-hour mortality 12.7% (n=43) in the 1:1:1 group versus 17.0% (n=58) in the 1:1:2 group; difference, −4.2% (95% CI, −9.6% to 1.1%); RR 0.75 (95% CI 0.52-1.08); p=0.12 30-day mortality 22.4% (n=75) versus 26.1% (n=89); difference, −3.7% (95% CI, −10.2% to 2.7%); RR 0.86 (95% CI 0.65-1.12); p=0.26 **Mortaliteit tgv verbloeding**	

	This work was supported with grant U01HL077863 from the US National Heart, Lung, and Blood Institute and funding from the US Department of Defense, the Defence Research and Development Canada in partnership with the Canadian Institutes of Health Research-Institute of Circulatory and Respiratory Health (grant CRR-120612).	Exclusion criteria: - Received a lifesaving intervention from an outside hospital or health care facility - Had devastating injuries and expected to die within 1h of admission (eg, lethal traumatic brain injury) - Directly admitted from a correctional facility - Required a thoracotomy prior to receiving randomized blood products in the emergency department - Younger than 15 years or weighed less than 50 kg if age unknown - Known pregnancy in the emergency department - Had burns covering greater than 20% total body surface area - Suspected inhalation injury - Received greater than 5 consecutive minutes of				24-hour exsanguination mortality 9.2% (n=31) in 1:1:1 group versus 14.6% (n=50) om the 1:1:2 group; difference, −5.4% (95% CI, −10.4% to −0.5%), P = .03 Median time to death 106 min in 1:1:1 group (IQR 54 to 198) and 96 min in 1:1:2 group (IQR 43 to 194) 30-hour exsanguination mortality 10.7% (n=36) in the 1:1:1 group versus 14.7% (n=50) in the 1:1:2 group; difference -3.9 (95% CI −9.1% to 1.2%) **Tijd tot bereiken hemostase** Achieved hemostasis 86.1% (n=291) in 1:1:1 group versus 78.1% (n=267) in the 1:1:2 group (P = .006) with a median time of 105 minutes	

		cardiopulmonary resuscitation (with chest compressions) prior to arriving at the hospital or within the emergency department - Known do-not-resuscitate order prior to randomization - Enrolled in a concurrent, ongoing, interventional, randomized clinical trial - Activated the opt-out process for the PROPPR trial (usually by wearing a bracelet given out at a community consent presentation) - More than 3 U of red blood cells given before randomization <u>N total at baseline</u>: Intervention: 338 Control: 342 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *Median age (IQR):* *I:* 34.5 (25 to 51) yrs *C:*34 (24 to 50) yrs				(IQR, 64 to 179 minutes) versus 100 minutes (IQR, 56 to 181 minutes) (P = .44) **'Hemostatische' ingrepen** <u>Incidence of primary surgical procedure</u> 85.8% (n=290) in 1:1:1 group versus. 83.0% (n=284) in 1:1:2 group; difference 2.8% (95% CI, -2.8 to 8.3) ***Length of Stay* (LOS) ICU** <u>ICU-free days</u> Median 1:1:1 group = 5 (IQR 0 to 11) (n=337) versus. 4 (IQR 0 to 10) (n=340) in 1:1:2 group ***Length of Stay* (opname duur)** <u>Hospital-free days</u> Median 1:1:1 group = 1 (IQR 0 to 17) (n=338) versus. 0 (IQR 0 to 16) (n=342) in 1:1:2 group **Ventilator days**	

		Sex: *I: 77.8 % M* *C: 82.7 % M* 75% of patients required an interventional radiology or operating room procedure within 2 hours of admission Groups comparable at baseline? yes				<u>Ventilator-free days</u> Median 1:1:1 group = 8 (IQR 0 to 16) (n=337) versus. 7 (IQR 0 to 14) (n=340) in 1:1:2 group **Infecties** <u>Infection (urinary tract infection, wound, line, other)</u> 29.0% (n=98) in the 1:1:1 group versus. 31.0% (n=106) in 1:1:2 group; difference −2.0 (95% CI, −8.9 to 5.0) **MODS (multiple organ dysfuction syndrome)** 5.9% (n=20; 24 events) in the 1:1:1 group versus. 4.4% (n=15; 18 events) in 1:1:2 group; difference (95% CI, 1.5% (−1.9 to 5.1) **Aantal gebruikte PRBC** Median 1:1:1 group= 9 units (25th, 75th percentiles: 5, 15) (n=338) versus. 9 units (25th, 75th percentiles: 6, 16)	

						(n=341) in the 1:1:2 group **Aantal gebruikte FFP** Median 1:1:1 group= 7 units (25th, 75th percentiles: 3, 13) (n=325) versus. 5 units (25th, 75th percentiles: 2, 10) (n=320) in the 1:1:2 group	
Garrigue, 2018	Type of study monocentric phase 3, randomized, open-label, active-controlled, single-center clinical trial Setting and country France Source of funding The study was funded by The French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie Reanimation), The French Military Blood Institute (Centre de Transfusion Sanguine des Armees), and The French Blood Institute	Inclustion criteria Severely injured adult trauma patients admitted directly to the trauma center from the injury scene were eligible for the trial if the attending doctor decided on an immediate transfusion of an 'emergency pack' of 4 red blood cell units associated with 4 plasma units in a 1 : 1 ratio within 6 h of injury. Exclusion criteria Patients were ineligible if they met at least one of the following criteria: transfusion of any	Patients received 4 units of FLyP with 4 packed RBC units. The 4 units of FLyP were immediately reconstituted at the bedside in the trauma center and were immediately transfused into the patient. Blood samples were drawn at different time-points: at randomization (baseline sample), and 45 min, 6, 12 and 24 h after randomization.	Patients received 4 units of FFP in association with 4 packed RBC units. The 4 units of FFP were issued by the blood bank after thawing following the order, delivered after thawing to the trauma center by a pneumatic system, and transfused into the patient upon receipt. Blood samples were drawn at different time-points: at randomization (baseline sample), and 45 min, 6, 12 and 24 h after randomization.	Length of follow up The follow-up period for safety events and mortality was up to day 30. Loss-to-follow-up N=1 in intervention group (one patient was subsequently found to have a history of long-term anticoagulant treatment. As soon as this information was available the study was discontinued for	**Primary endpoint** Fibrogen concentration at 45 min after randomization Mean ± SD (N) I: 1.57 ± 0.78 (23) C: 1.05 ± 0.51 (24) Difference: 0.29 (95% CI: 0.08 – 0.49) P: 0.006 **Secondary endpoints** **Tijdstip eerste toediening** Time from trauma to randomization (min, median (IQR)) I: 122 (88-205) C: 117 (80-147)	

	(Etablissement Francais du Sang), Universite de Lille Nord de France. <u>Conflicts of interest</u> E. Kipnis reports non-financial support from Laboratoire Francais du Biomedicament (LFB), outside the submitted work. S. Susen reports research grants from Laboratoire Francais du Biomedicament (LFB) and from Stago, outside the submitted work. The other authors state that they have no conflict of interest.	blood product or coagulation factor concentrate prior to randomization, admission from another healthcare facility, devastating injuries and expected imminent death, recent history of anticoagulant therapy, known pregnancy, age under 18 years, or lack of mental capacity per national legal standards prior to trauma. <u>N total at baseline</u> Intervention: 24 Control: 24 <u>Important prognostic factors:</u> age ± SD: I: 48.0 ± 16.5 C: 38.0 ± 15.6 Sex: I: 82.6% M C: 66.7% M Groups comparable at baseline? yes			this patient. Discontinuation occurred before assessment of the primary endpoint (fibrinogen concentration measurement); thus, this patient was excluded from the primary efficacy analysis)	<u>Transfusion interval from randomization to transfusion of the first plasma unit</u> (min, median (IQR)) I: 14 (5-30) C: 77 (64-90) P < 0.0001 <u>Transfusion interval from randomization to end of transfusion of the 4 plasma units</u> (min, median (IQR)) I: 45 (45-70) C: 112 (91-125) P < 0.0001 **Mortaliteit (alle doodsoorzaken)** <u>All cause in-hospital mortality within 30-days after randomization</u> <u>I: 5 (22%)</u> C: 7 (29%) P = 0.56 **Tijd tot bereiken hemostase** <u>Hemostatic parameters</u> <u>PT Ratio at 45 min after randomization</u>	

						Mean ± SD (N) I: 1.46 ± 0.4 (23) C: 1.74 ± 0.5 (24) Difference:- 0.28 (95% CI: -0.43 to –0.13) P: <0.001 <u>APTT ratio at 45 min after randomization</u> Mean ± SD (N) I: 1.43 ± 1.0 (23) C: 2.26 ± 1.9 (24) Difference: -0.38 (95% CI: -0.78 to 0.02) P: 0.063 <u>Base excess at 45 min after randomization</u> Mean ± SD (N) I: -7.7 ± 3.5 (20) C: -11.5 ± 5.9 (21) Difference: 2.35 (95% CI: -0.66 to 5.36) P: 0.12 <u>Serum lactaat at 45 min after randomization</u> Mean ± SD (N) I: 3.95 ± 1.7 (20) C: 5.74 ± 5.2 (21)	

						Difference: -0.74 (95% CI: -1.99 to 0.52) P: 0.24 **Aantal gebruikte PRBC** **Aantal gebruikte FFP** <u>Blood product and fluid requirements</u> Red blood cell, units Median (IQR) (N) I: 6 (4-10) (23) C: 7 (6-11.5) (24) P=0.12 Plasma, units Median (IQR) (N) I: 4 (4-8) (23) C: 5.5 (4-9) (24) P=0.27	

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.**
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 (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)
Holcomb, 2015	Patients were randomized within each site, and the intervention consisted of containers of blood products prepared by each site's blood bank and delivered to the bedside within 10 minutes (DJ Novak et al and the PROPPR Study Group, unpublished data, 2015; Supplement 1). The initial container was sealed to blind the physicians to treatment assignment. The patient was declared randomized when the seal was broken.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear, more outcomes were reported than authors mentioned in the study protocol	Unlikely	Unlikely
Garrigue, 2018	Participants were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to receive either FLyP or FFP. The allocation sequence was provided by a statistician, who did not take part in assessing the patients at any point of the study. The sequence was based on a	Unlikely	Unlikely Patients could not be blinded treatment allocation	Unclear Care providers could not be blinded to treatment allocation.	unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely

	computer-generated list of random numbers that was used to assign the patients to either the FLyP or FFP group, in blocks of four participants (2:2 per block). Allocation was concealed using a sealed opaque envelope and occurred as soon as inclusion was determined. The patient was declared randomized when the envelope seal was broken. The trial was open-label: clinicians, study staff and trial participants could not be blinded to treatment allocation because of the inherent characteristics of the studied products. However, allocation was concealed to the hemostasis department assessing biological parameters.							

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 assignement 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.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Uitgangsvraag 1a	
	Reviews
McQuilten, 2018	In eerste instantie geïncludeerd, maar o.b.v. beperkte beschrijving baseline characteristics en het ontbreken van relevante uitkomstmaten is besloten om de in de review geïncludeerde individuele studie die aan de PICO voldoet (Holcomb, 2015) te includeren en te beschrijven in de systematische literatuuranalyse van deze richtlijntekst.
Rahouma, 2018	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
Hallet, 2013	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
Bhangu, 2013	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
Rajasekhar, 2011	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
Agapova, 2010	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
Zehtabchi, 2009	Review McQuilten (2018) geïncludeerd met meer recentere search
	RCT's en ander onderzoek
Galganski, 2017	Voldoet niet aan PICO: andere patiëntenpopulatie; betreft kinderen met brandwonden
Yonge, 2016	Geen origineel artikel: narrative review
Bui, 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria: ander design; observationele studie
Murphy, 2015	Geen origineel artikel: narrative review
Pasquier, 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria: ander design; observationele studie; andere vergelijking: sulprostone v.s. geen sulprostone bij vrouwen met postpartum bloeding.
Cunningham, 2009	Voldoet niet aan PICO: kinderen en voldoet niet aan design: observationele studie
Weiniger, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Tsukinaga, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Pagano, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel; patiëntpopulatie: levertransplantaties
Haltmeier, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Roquet, 2017	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Jones, 2017	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Cannon, 2017	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel. Patiëntpopulatie: kinderen
Yang, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Hess, 2018	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: editorial over PROPPR trial, geen primaire studie
Kim, 2014	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Starkey, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Plewa, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Nasanov, 20013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Halmin, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Guidry, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel

Berrios, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: conference abstract
Tan, 2013	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Spinella, 2012	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Maegele, 2012	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Ho, 2012	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Ho, 2012(b)	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Sambasivan, 2011	Voldoet niet aan juiste patiëntpopulatie: patiënten die niet massaal bloeden. Tevens observationeel onderzoek
Rowell, 2011	Andere PICO: man vrouw verschillen. Tevens studiedesign: observationeel
Peiniger, 2011	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Makar, 2011	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
De Biasi, 2011	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Davenport, 2011	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Snyder, 2009	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Borgman, 2009	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Maegele, 2008	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Holcomb, 2008	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Gunter, 2008	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Borgman, 2007	Voldoet niet aan inclusiecriterium studiedesign: observationeel
Uitgangsvraag 1b	
Van PY, 2017	Geen origineel artikel: narrative review
Moayeri, 2017	Voldoet niet aan selectiecriteria: ander design; observationele studie + voldoet niet aan PICO: andere patiëntenpopulatie; neonaten, patiënten die plasmaferese ondergaan en factor deficiëntie +
Nguyen, 2018	Voldoet niet aan selectiecriteria: ander design; observationele studie
Moore, 2018	Voldoet niet aan PICO: andere vergelijking; Exclusie, niet in kader van massa-transfusie. Plasma versus. saline.
Sperry, 2018	Voldoet niet aan PICO: andere vergelijking; plasma versus saline
Zink, 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria: ander design; observationele studie
Novak, 2015	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie
Roback, 2010	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijkende studie
Georgoff, 2017	Voldoet niet aan PICO: dierexperiment
Halaweish, 2016	Voldoet niet aan PICO: dierexperiment
Lee, 2013	Voldoet niet aan PICO: dierexperiment

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV1a: Wat is het effect van een massatransfusie in een ratio van PRBC:FFP van 1 eenheid: < 1 eenheid in vergelijking met een ratio PRBC:FFP van 1 eenheid: > 1 eenheid bij patiënten met acuut, massaal bloedverlies op (uitkomst)?		
Database(s): Medline, Embase	Datum: 12 februari 2019	
Periode: Geen beperking	Talen: Engels	
Database	**Zoektermen**	**Totaal**

Medline (OVID) 1946 – februari 2019	1 exp Plasma/ or exp Blood Platelets/ or exp Erytrocytes/ or (plasma or platelet* or 'red blood' or erytrocyt*).ti. (494692) 2 exp Hemorrhage/ or exp "Wounds and Injuries"/ or exp Postpartum Hemorrhage/ or ((bleed* or haemorrhag* or hemorrhag* or trauma or injur* or wound* or transfus*) adj3 (severe or massive* or critical* or shock)).ti,ab,kw. or ((obstetric or vaginal or partum or postpartum) adj3 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)).ti,ab,kw. (1164227) 3 (ratio or ratios).ti,kw. (48644) 4 1 and 2 and 3 (123) 5 limit 4 to english language (116) 6 (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/)) (384240) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1828329) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3122215) 9 5 and 6 (7) 10 5 and 7 (29) 11 5 and 8 (75) 12 9 or 10 or 11 (84) = 84 (83 uniek)	**224**
Embase (Elsevier)	('plasma'/exp OR 'thrombocyte'/exp OR 'erytrocyte'/exp OR plasma:ti OR platelet*:ti OR 'red blood':ti OR erytrocyt*:ti) AND (('bleeding'/exp OR 'injury'/exp OR 'wound'/exp OR (((bleed* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR trauma OR injur* OR wound* OR transfus*) NEAR/3 (severe OR massive* OR critical* OR shock)):ab,ti)) OR ('obstetric hemorrhage'/exp OR (((obstetric OR vaginal OR partum OR postpartum) NEAR/3 (hemorrhag* OR haemorrhag* OR bleed*)):ab,ti))) AND ('blood-to-plasma ratio'/exp OR ratio:ti OR ratios:ti) AND (english)/lim NOT 'conference abstracts':it *Gebruikte filters:* *<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) *<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 *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR '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)	

	= 209 (206 uniek)	

Uitgangsvraag: UV1 b) Wat is het effect van toediening van 1. Ontdooid plasma (thawed plasma: TP) of 2. gevriesdroogd plasma (freeze-dried plasma, FDP ook wel lyophilized) tijdens massatransfusie in vergelijking met de toediening van FFP op (uitkomst). c) Wat is het effect van toediening van FFP en geconcentreerde stollingsfactoren 1. Fibrinogeen (Fg) en 2. Prothrombine Complex Concentrate (PCC) in vergelijking met toediening van alleen FFP bij massatransfusie op (uitkomst)		
Database(s): Medline, Embase	Datum: 12 februari 2019	
Periode: Geen beperking	Talen: Engels	
Database	**Zoektermen**	**Totaal**
Medline (OVID) 1946 – februari 2019	1 exp Plasma/ or exp Blood Platelets/ or exp Erytrocytes/ or (plasma or platelet* or 'red blood' or erytrocyt*).ti. (494692) 2 exp Hemorrhage/ or exp "Wounds and Injuries"/ or exp Postpartum Hemorrhage/ or ((bleed* or haemorrhag* or hemorrhag* or injur* or wound* or transfus*) adj3 (severe or massive* or critical* or acute or shock)).ti,ab,kw. or trauma.ti,ab,kw. or ((obstetric or vaginal or partum or postpartum) adj3 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)).ti,ab,kw. (1306862) 3 exp Freeze Drying/ or ('freeze dried' or fdp or lyophili* or thaw*).ti,ab,kw. or exp *Fibrinogen/ or fibrinogen.ti,kw. or exp Prothrombin/ or (prothrombin* adj2 'complex concentrate*').ti,ab,kw. or pcc.ti,ab,kw. (91864) 4 1 and 2 and 3 (714) 5 limit 4 to english language (632) 6 (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/)) (384240) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1828329) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3122215) 9 5 and 6 (20) 10 5 and 7 (109) 11 5 and 8 (138) 12 9 or 10 or 11 (207) = 207 (207 uniek)	**397**
Embase (Elsevier)	('plasma'/exp/mj OR 'thrombocyte'/exp/mj OR 'erytrocyte'/exp/mj OR plasma:ti OR platelet*:ti OR 'red blood':ti OR erytrocyt*:ti) AND (('bleeding'/exp OR 'injury'/exp/mj OR 'wound'/exp/mj OR (((bleed* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR trauma OR injur* OR wound* OR transfus*) NEAR/3 (severe OR massive* OR critical* OR acute OR shock)):ab,ti)) OR ('obstetric hemorrhage'/exp OR (((obstetric OR vaginal OR partum OR postpartum) NEAR/3 (hemorrhag* OR haemorrhag* OR bleed*)):ab,ti))) AND ('freeze dried plasma'/exp OR 'freeze drying'/exp OR 'prothrombin complex'/exp OR 'freeze dried':ab,ti OR fdp:ab,ti OR lyophili*:ab,ti OR thaw*:ab,ti OR 'fibrinogen'/exp/mj OR fibrinogen:ti OR ((prothrombin* NEAR/2 'complex concentrate*'):ab,ti) OR pcc:ab,ti) AND (english)/lim NOT 'conference abstracts':it	

	Gebruikte filters: *Systematische 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) *RCT's:* ('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 *Observationeel onderzoek:* 'major clinical study'/exp OR '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) = 278 (277 uniek)	

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)**
Nieuwe module	Nieuwe module	Let op trial: Baksaas-Aaasen, 2017 ClinicalTrials.gov/NCT02593877).

Invloed van gebruik van fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren bij de patiënt met verbloedingsshock

Uitgangsvraag

Wat is het effect van toediening van fibrinogeen en/of Prothrombine Complex Concentrate (PCC) als additionele interventie bij de massale transfusie met plasma, trombocytenconcentraat en erytrocytenconcentraat?

Inleiding

Patiënten met verbloedingsshock verliezen erytrocyten, trombocyten en stollingsfactoren (zie ook module "Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock"). Het circulerend bloedvolume neemt af en de patiënt raakt in shock. Men onderscheidt gecontroleerd en ongecontroleerd bloedverlies. Gecontroleerd bloedverlies vindt over het algemeen perioperatief plaats, waarbij het volumeverlies gecompenseerd wordt door infusie van kristalloïden, colloïdale vloeistoffen en EC transfusies. De patiënt raakt over het algemeen niet in shock.

Bij ongecontroleerd bloedverlies ontstaat hypoperfusie en shock. Door shock ontstaat activatie van het endotheel met onder meer activatie van proteïne C, wat een cascade aan stollingsreacties op gang brengt, met depletie van fibrinogeen en stolfactoren, trombocyten dysfunctie en stoornissen in de fibrinevorming en -afbraak. Bij trauma worden deze afwijkingen, die in 25% van traumagevallen optreedt, collectief geduid als 'trauma induced coagulopathy'. Infusie van kristalloïden of andere vloeistoffen tijdens verbloedingsshock herstelt wel perfusie en bloeddruk, maar veroorzaakt dilutie en daarmee verergering van de coagulopathie en verslechtering van de klinische uitkomst in trauma en obstetrische bloedingen. Daarnaast is bij verbloedingsshock vaak sprake van hypothermie en acidose, welke vervolgens de coagulopathie alsook de klinische uitkomst verergeren.

De meeste literatuur over de gevolgen van verbloedingsshock stamt uit traumaonderzoek. Het is niet duidelijk of de principes vanuit traumaonderzoek ook gelden voor andere oorzaken van verbloedingsshock. Desondanks wordt er veelal geëxtrapoleerd vanuit trauma naar andere (non-trauma) condities van verbloedingsshock. Het is echter onbekend of verbloedingsshock in non-trauma een andere aanpak vereist.

Bij traumatische bloeding is gebleken dat een gestructureerde aanpak met het toedienen van hogere dosis plasma vroeg in het proces, de uitkomst verbetert (Holcomb, 2015). Dit heeft geleid tot het toedienen van erytrocytenconcentraten (EC), plasma en trombocytenconcentraat in een vaste volume ratio bij patiënten met verbloedingsshock met behulp van massale transfusieprotocollen. Het ontdooien van plasma kost echter tijd. Daarnaast is het stollingsvermogen van plasma beperkt of zelfs onzeker (Müller, 2015) en draagt het toegediende volume bij aan verdere hemodilutie. Geconcentreerde stollingsfactoren hebben een potentieel voordeel: ze zijn direct beschikbaar, geven geen volumebelasting, geen transfusiereacties en zijn lang houdbaar. De voorhandige PICO naar het gebruik van geconcentreerde stollingsfactoren naast of in plaats van FFP beoogt meer duidelijkheid te geven over de rol van deze producten.

Zoeken en selecteren

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

Wat is het effect van toediening van fibrinogeen of Prothrombine Complex Concentrate (PCC) als additionele stollingsinterventie bij massatransfusie *versus* alleen massatransfusie (met plasma, trombocyten en erytrocyten) op bereiken van hemostase, ligduur, morbiditeit en mortaliteit?

P: volwassenpatiënten met massaal bloedverlies (trauma en non-trauma: grote gastro-intestinale bloedingen, obstetrische bloedingen en arteriële bloedingen) in de gedecompenseerde/hypovolemische shocksituatie (dreigende verbloeding) die een empirische transfusie (i.e. zonder kennis van hematologische/stollingsstatus) zullen ondergaan;
I: toediening FC e/o PCCC en/of P in het kader van MTP;
C: toediening van P in het kader van MTP;
O: Mortaliteit ten gevolge van verbloeding;
mortaliteit (alle doodsoorzaken);
tijd tot bereiken hemostase (geen actieve chirurgische bloeding tijdens de operatie en/of verdwijnen contrast-extravasatie tijdens radiologische interventie);
hemostatische ingrepen (chirurgische interventie, radiologische interventie);
opnameduur ICU en Opnameduur (duur van de gehele ziekenhuisopname);
beademingsdagen;
infecties;
MODS (Multiple Organ Dysfunction syndrome) / MOF (Multi Orgaan Falen);
aantal gebruikte eenheden erytrocyten;
aantal gebruikte eenheden plasma;
kosten;
tijdsduur tot eerste toediening bloedproduct.

Relevante uitkomstmaten
Er wordt verwezen naar de tekst bij module “Invloed van verhoudingen van bloedproducten en tijdstip van toediening van plasma op uitkomst bij verbloedingsshock”.

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>
In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is tot 12 februari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar klinische studies in het Engels waarin bij toediening van fibrinogeen(concentraat) en/of PCC en/of plasma werd vergeleken met plasma in het kader van massaal bloedtransfusieprotocol bij dreigende verbloeding bij trauma en non-trauma. De literatuurzoekactie leverde 397 treffers op.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Studies werden geselecteerd op grond van het volgende selectiecriterium: prospectief gerandomiseerde studies waarin fibrinogeen(concentraat) en/of PCC en/of plasma werd vergeleken met plasma.

Studies werden geëxcludeerd wanneer het bloedingen gerelateerd aan antistolling betrof of wanneer het ging om electieve operaties en/of de patiëntenpopulatie bestond uit kinderen, patiënten met hemofilie of patiënten met traumatische hersenschade dan wel het brandwonden betrof.

Op basis van titel en abstract werden voor deze deelvraag in eerste instantie 19 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 18 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en werd 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten
Er is één prospectief gerandomiseerde studie 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. Eventuele observationele studies die uit de literatuurzoekactie zijn gekomen en voldoen aan de geformuleerde PICO worden beschreven in de overwegingen.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
In de RCT (*Randomized Controlled Trial*) van Innerhofer (2017) is gekeken naar het effect van Fresh Frozen Plasma (FFP) versus fibrinogeenconcentraat met of zonder stollingsfactorenconcentraat (PCC of FXIII) op trauma geïnduceerde coagulopathie, bloedtransfusiebehoefte en Multi Orgaan Falen. Traumapatiënten met een Injury Severity Score (ISS) groter dan 15 en klinische symptomen of een risico op substantiële bloedingen werden geïncludeerd. Gedetailleerde in- en exclusiecriteria zijn te vinden in de evidence table. Transfusie werd gestuurd door het gebruik van 'rotational thromboelastometry' (ROTEM). De 48 patiënten in de plasmagroep, de zogenoemde FFP-groep - ontvingen 15 ml/kg lichaamsgewicht FFP. Alle patiënten in de interventiegroep (n=52) ontvingen 50 mg/kg lichaamsgewicht fibrinogeenconcentraat, en gebaseerd op ROTEM uitslagen ontving een deel (16%) tevens PCC of FXIII (beiden 20 IU/kg lichaamsgewicht). Alle patiënten werden behandeld met tranexaminezuur (20 mg/kg lichaamsgewicht). Indien binnen 24 uur de bloedingsepisode niet was gestopt, werd een tweede hoeveelheid FFP of PCC/FXIII toegediend. Indien dit ook niet hielp, kregen patiënten "*rescue* medicatie" toegediend, dit wil zeggen dat de FFP-groep dan ook FC, PCC of FXIII ontving en de interventiegroep FFP ontving. De studie werd voortijdig gestopt vanwege het grote aantal patiënten in de FFP-groep welke "*rescue* medicatie" nodig hadden in vergelijking met de interventiegroep (n=23 (52%) in de FFP-groep versus n=2 (4%) in de interventie groep).

Resultaten
Tijdstip eerste toediening
Het mediane tijdstip van de eerste toediening voor de FFP-groep was 50,5 minuten (IQR 39,5 tot 70,0) en voor de CFC-groep 10 minuten (IQR 10 tot 16) (estimated difference -40 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) -56 tot -33), p<0,0001).

Mortaliteit ten gevolge van verbloeding
Er stierven geen patiënten ten gevolge van verbloeding.

Mortaliteit (alle doodsoorzaken)
Zeven van de 94 geïncludeerde patiënten zijn overleden, waarvan vijf patiënten (10%) uit de interventiegroep en twee patiënten (5%) uit de FFP-groep (odds ratio (OR) 0,43 (95% CI 0,04 tot 2,82), p=0,44).

Doodsoorzaken waren ernstige hersenschade (3 patiënten uit de interventiegroep en 1 in de FFP-groep) en sepsis (2 patiënten uit de interventiegroep en 1 patiënt uit de FFP-groep).

Alle overleden patiënten overleden na tenminste 24 uur.

Tijd tot bereiken hemostase
De mediane tijd tot de correctie van coagulopathie (zoals gemeten met ROTEM) voor de FFP-groep was 128,0 min (IQR 48,3 tot 186,3) en voor de interventiegroep 22,5 min (13,5 tot 40,0) (estimated difference -97min (95% CI -125 tot -60), p<0.0001).

Opnameduur ICU
De mediane opnameduur op de intensive care van patiënten in de interventiegroep was 9,0 dagen (IQR 4,0 tot 22) in vergelijking met 10 dagen (IQR 4,8 tot 23,3) in de FFP-groep (estimated difference 0 (95% CI -4,0 tot 3,0), p=0,65).

Opnameduur (gehele ziekenhuisopnameduur)
De mediane ziekenhuisopnameduur (gehele ziekenhuisduur) van patiënten in de interventiegroep was 28 dagen (IQR 18 tot 28) in vergelijking met 27 dagen (IQR 16 tot 28) in de FFP-groep (estimated difference 0 (95% CI 0 tot 1), p=0,61).

Beademingsdagen
De beademingsvrije dagen van patiënten in de interventiegroep was 23 dagen (IQR 13 tot 27) in vergelijking met 21 dagen (IQR 13 tot 27) in de FFP-groep (estimated difference 0 (95% CI -2 tot 3) p=0,99).

Infecties
In de interventiegroep hadden 32 (64%) patiënten een infectie in vergelijking met 32 (73%) in de FFP-groep (OR 1,49 (95% CI 0,57 tot 4,01), p=0,39).

MODS (Multiple Organ Dysfuction Syndrome) (complicaties)
In de interventiegroep hadden 25 (50%) patiënten meervoudig orgaanfalen in vergelijking met 29 (66%) in de FFP-groep (OR 1,92 (95% CI 0,78 tot 4,68), p=0,15).

Aantal gebruikte RBC
Patiënten in de FFP-groep ontvingen meer eenheden EC in de eerste 24 uur (6 eenheden (IKR 4 tot 11)) dan patiënten uit de interventiegroep (4 eenheden (IQR 2 tot 7) (estimated difference -2 (95%CI) -4 tot 0), p=0,028).

Kosten
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat tijdstip eerste toediening is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit (alle doodsoorzaken), infecties, Multi Orgaan Falen en aantal eenheden EC is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten in de enige studie die is geïncludeerd voor deze literatuuranalyse en vanwege het doorbreken van het betrouwbaarheidsinterval (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat tijd tot bereiken hemostase, opnameduur ICU, ziekenhuisopnameduur , beademingsdagen is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten in de enige studie die is geïncludeerd voor deze literatuuranalyse (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hemostatische ingrepen (rescue-medicatie) is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door inadequate blindering); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Redelijk GRADE	*Tijd tot eerste toediening* De tijd tot de eerste toediening van plasma is langer dan de tijd tot de eerste toediening van fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat bij traumapatiënten met verbloedingsshock. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

Laag GRADE	*Tijd tot normalisatie van coagulopathie* Gebruik van fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat verlaagt de tijd tot normalisatie van coagulopathie bij traumapatiënten met verbloedingsshock in vergelijking met plasma. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

Laag GRADE	*Mortaliteit* Er is mogelijk geen verschil in mortaliteit tussen traumapatiënten met verbloedingsshock die plasma of fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat ontvangen. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

Laag GRADE	*Noodzaak tot massatransfusie* Fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat resulteert in minder noodzaak tot massatransfusie bij traumapatiënten met verbloedingsshock in vergelijking met plasma. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

Laag GRADE	*Units erytrocyten en massale transfusies* Fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat vermindert mogelijk bloedtransfusie van eenheden erytrocyten en massale bloedtransfusies bij traumapatiënten met verbloedingsshock vergeleken met plasma. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

Laag GRADE	*Overige uitkomstmaten* Er is mogelijk geen verschil in opnameduur, beademingsdagen en infecties op de intensive care en de ziekenhuisopnameduur bij traumapatiënten met verbloedingsshock die plasma of fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat ontvangen. *Bronnen: (Innerhofer, 2017)*

- GRADE	De relatieve kosten en kosteneffectiviteit van behandeling met plasma in vergelijking met fibrinogeen met of zonder stollingsfactorconcentraat zijn onbekend. Geen van de studies rapporteert kosten of kosteneffectiviteit.

Overwegingen

Plasma transfusie kan gepaard gaan met TRALI, TACO en transmissie van infecties. Een alternatieve strategie met factor concentraten draagt dit risico niet. Ook heeft plasma een

beperkt vermogen om een tekort aan fibrinogeen aan te vullen, en is het coagulopathie corrigerend vermogen überhaupt twijfelachtig (Müller, 2015). Fibrinogeen en PCC zijn sterk procoagulant, echter het is niet bekend hoe de balans is tussen coagulopathie corrigerend vermogen en (trombotische) bijwerkingen.

Gerandomiseerd onderzoek bij Trauma
In de analyse is slechts 1 RCT in trauma patiënten meegenomen (Innerhofer, 2017). De conclusie van het artikel is dat patiënten in de interventiegroep minder vaak een massatransfusie nodig hadden, alsook de noodzaak tot rescue medicatie, en dat daarmee een strategie gebaseerd op fibrinogeen, PCC en/of FXIII meer succesvol is dan een strategie met FFP.

Van deze studie is vanwege het gebruik van een combinatie van interventies niet duidelijk of PCC, FXIII of fibrinogeen heeft geresulteerd in de betere uitkomst zoals gevonden. Daarom is het van belang om tevens de observationele studies waarin PCC of fibrinogeen met plasma is vergeleken, in ogenschouw te nemen. Ook moet opgemerkt worden dat de interventie ROTEM gestuurd werd en dus niet empirisch werd toegediend. Ook is van belang dat de studie voortijdig gestopt werd.

Observationele studies naar een fibrinogeen strategie versus alleen plasma in trauma
Er is in trauma een duidelijke relatie gevonden tussen laag fibrinogeen en coagulopathie (Floccard, 2012) alsook tussen laag fibrinogeen en mortaliteit (Inaba, 2013; Hagemo, 2014;). In een studie in 1.133 traumapatiënten lag het afkappunt van deze associatie bij een fibrinogeenspiegel lager dan 2,29 g/l (Hagemo, 2014). Dit zou betekenen dat een hogere fibrinogeenspiegel moet worden nagestreefd in de acute fase. Zij vonden ook dat een hoge spiegel (4 tot 5 g/l) geassocieerd was met verhoogde mortaliteit, maar konden dit niet verklaren door het trauma. Kozek-Langenecker (2011) onderzocht 21 studies in trauma over fibrinogeen toediening, waarbij wisselende doseringen werden gegeven. Na toediening van fibrinogeen werd minder bloedverlies, minder aantal toegediende bloedtransfusies en vermindering van het ziekenhuis- danwel intensive care verblijf gevonden. Er was geen effect op de mortaliteit (Kozek-Langenecker, 2011).

Concluderend kan gezegd worden dat er vroeg na trauma een relatie is tussen mortaliteit en hypofibrinogenemie. Het is onduidelijk welke de na te streven spiegel is, maar dat die waarschijnlijk hoger is dan voorheen gedacht werd en > 2g/l zou moeten zijn.

RCTs in trauma welke fibrinogeen met placebo vergelijken.
Deze vergelijking viel niet onder de PICO en zijn derhalve niet in de resultaten opgenomen. In een haalbaarheidstrial waarbij 50 patiënten gerandomiseerd werden naar toediening van 6 gram fibrinogeen of placebo, werd gevonden dat toediening van fibrinogeen resulteerde in een verhoging van het fibrinogeengehalte (Nascimento, 2016). Dit werd bevestigd in een RCT in 39 patiënten (Curry, 2018). De lopende FlinTIC studie (Maegele, 2015), waarbij in een RCT op "straat" toediening van 50mg/kg fibrinogeenconcentraat met een placebo wordt vergeleken, heeft eveneens een lab-waarde als uitkomstmaat. Thans loopt de FEISTY-trial:
Fibrinogen Early In Severe Trauma study, welke het effect van empirisch fibrinogeen op klinische uitkomstmaten onderzoekt (Winearls, 2017; ClinicalTrials.gov ID: NCT02745041. Registered 4 May 2016).

Observationele studies naar een PCC strategie versus alleen plasma in trauma
We beschrijven 4 observationele studies in trauma patiënten met verbloedingsshock (1 prospectief en 3 retrospectief) waarin PCC wordt vergeleken met alleen plasma of met PCC in combinatie met plasma (zie tabel 1) (Jehan, 2018; Joseph, 2016; Joseph, 2014; Nienaber, 2011). In geen van de studies was er een effect op mortaliteit. In 2 studies in trauma reduceert een PCC

strategie de tijd tot therapie en bereiken hemostase, wat in lijn is met de RCT. Ook was in alle studies in trauma de hoeveelheid erytrocyten transfusies afgenomen in de PCC arm.

Opgemerkt moet worden dat dit retrospectieve studies met gevaar op bias betreft. Ook is de hoeveelheid plasma wisselend of niet beschreven, en wordt soms 3-factoren- en soms 4-factorconcentraat gebruikt. Tevens werd soms wel en soms niet ook fibrinogeen in combinatie toegediend. Ook werd therapie in wisselende mate ROTEM gestuurd.

Conclusie

Een laag fibrinogeengehalte is een uiting van verbloedingsshock en is geassocieerd met slechte uitkomst. Het is waarschijnlijk dat het suppleren van fibrinogeen de uitkomst verbetert, maar het is echter nog onvoldoende duidelijk op welk moment dit het beste gecorrigeerd kan worden en in welke dosis. Coagulopathie door verlies van stolllings factoren draagt eveneens bij aan een slechte uitkomst van trauma. Een PCC strategie lijkt de tijd tot bereiken van hemostase in trauma te verkorten. Derhalve is het verdedigbaar om bij een massale bloeding ten gevolge van trauma te kiezen voor een PCC strategie. Omdat in meerdere studies en de Innerhofer RCT, een PCC strategie ROTEM/TEG gestuurd was, is de werkgroep van mening dat een PCC strategie ROTEM/TEG geleid dient te zijn. Daarmee sluit de werkgroep zich aan bij de Europese trauma richtlijn (Spahn,2019).

Opgemerkt moet worden dat fibrinogeen en PCC suppletie de hemostatische capaciteit vergroten en daarmee ook het risico op trombo-embolische complicaties. Hoe dit risico zich verhoudt tot gewenste uitkomstmaat van het 'stoppen van de bloeding', is niet duidelijk uit de gevonden literatuur.

Tabel 1 observationele studies welke een PCC strategie vergelijken met plasma in Trauma setting

Ref.	Design	Setting	(n)	Interventie	Controle	Bevindingen
Jehan ,2018	Retrospectief (propensity matched)	Trauma	120	4-factor PCC 25 IU/kg + FFP	FFP	PCC strategie reduceert coagulopathie en bloedverlies
Joseph,2016	Retrospectief (propensity matched)	Trauma	81	3-factor PCC 25 IU/kg + FFP 15 mL/kg	FFP 15 mL/kg	PCC strategie reduceert de tijd tot toediening en de tijd tot INR correctie
Joseph, 2014	Retrospectief (propensity matched)	Trauma	252	3-factor PCC 25 IU/kg + FFP 15 mL/kg	FFP 15 mL/kg	PCC strategie is geassocieerd met minder transfusie en lagere kosten
Nienaber, 2011	Retrospectief (propensity matched)	Trauma	36	4-factor PCC	FFP	PCC strategie is geassocieerd met minder transfusie enlagere morbiditeit

Non-trauma

Er werden geen RCT's gevonden welke een strategie gebaseerd op fibrinogeen of stollingsfactorenconcentraat (PCC) vergeleken hebben met plasma in patiënten groepen anders dan trauma.

RCTs in non-trauma welke fibrinogeen met placebo vergelijken.
Er zijn trials uitgevoerd welke fibrinogeen vergeleken met placebo bij patiënten met obstetrische bloeding. Omdat in deze studies fibrinogeen niet met plasma werd vergeleken, vielen deze buiten de PICO.

In een RCT waarin 249 patiënten met een obstetrische bloeding werden gerandomiseerd naar empirisch 2 g fibrinogeen of placebo, werd geen effect van fibrinogeen gezien (Wikkelsø, 2015). Opgemerkt moet worden dat de fibrinogeen spiegel slechts in een klein deel van de patiënten was afgenomen tot een kritisch lage grens. In een RCT waarbij patiënten met een bloeding post partum en een verlaagd fibrinogeen gehalte (gemeten met ROTEM) werden gerandomiseerd naar fibrinogeen of placebo, werd wel een reductie in bloedverlies gezien ten faveure van de groep behandeld met fibrinogeen (Collins,2017).

Observationele studies naar een PCC strategie versus alleen plasma in non-trauma
We beschrijven 3 observationele studies in cardiochirurgische patiënten (tabel 2) (Fitzgerald, 2018; Cappabianca, 2015; Ortmann, 2014). De hoeveelheid bloedverlies via drains was in 2 van de 3 studies in cardiochirurgische patiënten significant afgenomen. De hoeveelheid erytrocytentransfusies was in alle 3 studies afgenomen. Daarmee lijken de resultaten in cardiochirurgie consistent te wijzen op een reductie van bloedverlies in de PCC-groep. In de ESA richtlijn cardiochirurgie wordt geadviseerd om bij complexe bloedingen, procoagulante therapie te sturen met ROTEM/TEG (Kozeck Langenecker, 2017).

Er zijn geen studies naar het effect van een PCC strategie bij obstetrische of gastro-intestinale bloedingen. De werkgroep doet hierover daarom geen uitspraken.

Tabel 2 observationele studies welke een PCC strategie vergelijken met plasma in niet-trauma setting

Ref.	Design	Setting	(n)	Interventie	Controle	Bevindingen
Fitzgerald, 2018	Retrospectief (propensity matched)	Cardiochirurgie	234	4-factor PCC 14-25 IU/kg + FFP	FFP 10-15 ml/kg	PCC strategie is mogelijk geassocieerd met minder bloedverlies
Cappabianca, 2015	Prospectief (propensity matched)	Cardiochirurgie	450	3-factor PCC	FFP	PCC strategie is geassocieerd met minder bloedverlies. Mogelijk is PCC geassocieerd met acuut nierfalen.
Ortmann, 2014	Retrospectief (propensity matched)	Cardiochirurgie	100	4-factor PCC 15 IU/kg	FFP 15 mL/kg	PCC strategie is geassocieerd met minder bloedverlies

Timing en dosis
Fibrinogeen is de eerste stollingsfactor welke kritiek laag kan worden bij patiënten met een verbloedingsshock. Echter, er is vooralsnog onvoldoende bewijs om fibrinogeen empirisch te suppleren. Richtlijnen adviseren suppletie van fibrinogeen bij een waarde van 1,5 tot 2g/L (Spahn, 2019). Er zijn observationele data welke een waarde van ROTEM FIBTEM CA5 < 10 mm als voorspellend hebben gevonden voor een verbloedingsshock (Baksaas-Aasen, 2019).

Op grond van de literatuur en in lijn met richtlijnen adviseert de werkgroep een fibrinogeen dosis van 50 mg/kg. Plasmatransfusie als bron van fibrinogeen wordt door de werkgroep afgeraden.

Aanbevelingen

Bepaal het fibrinogeen bij verbloedingsshock ten gevolge van trauma, cardiochirurgie of postpartum, door middel van een fibrinogeenspiegel of met viscoelastische stollingstesten. Streef naar een fibrinogeenspiegel van > 2 gr/l. Voor streef ROTEM/TEG-waarde, zie module "Stollingscorrectie op basis van trombo-elastografie/-metrie in vergelijking met standaard laboratoriumtests."

Geef 50 mg/kg fibrinogeen indien er hypofibrinogenemie bestaat. Herhaal de meting na de gift en geeft een vervolgdosis indien er hypofibrinogenemie bestaat.

Voor PCC geldt dat een *persisterende* coagulopathie, dus na (pogingen tot) correctie van hypofibrinogenemie, PCC kan worden overwogen op grond van een laboratorium of ROTEM/TEG waarde. Een dosis van 25 IU/kg is het meest onderzocht in dit kader.

Literatuur

Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, et al. Data-driven Development of ROTEM and TEG Algorithms for the Management of Trauma Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study. Ann Surg. 2019;270(6):1178-1185. doi:10.1097/SLA.0000000000002825.

Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, Weeks AD, Sanders J, Aawar N, Townson J, Hood K, Hall JE, Collis RE. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2017 Sep 1;119(3):411-421. doi: 10.1093/bja/aex181.

Curry N, Foley C, Wong H, et al. Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. Crit Care. 2018;22(1):164. Published 2018 Jun 18. doi:10.1186/s13054-018-2086-x.

Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. Injury. 2012;43(1):26–32. doi:10.1016/j.injury.2010.11.003.

Geeraedts LM Jr, Demiral H, Schaap NP, Kamphuisen PW, Pompe JC, Frölke JP. 'Blind' transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients. Resuscitation. 2007;73(3):382–388. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.10.005.

Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, Roislien J, Eken T, Naess P, Gaarder T. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. Crit Care. 2014;18:R52).

Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O'Keeffe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 versus a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 3;313(5):471-82. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. J Am Coll Surg. 2013;216(2):290–297. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.017.

Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre,

parallel-group, open-label, randomised trial (published correction appears in Lancet Haematol. 2017 Jun;4(6):e257). Lancet Haematol. 2017;4(6):e258–e271. doi:10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
Jehan F, Aziz H, O'Keeffe T, et al. The role of four-factor prothrombin complex concentrate in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2018;85(1):18–24. doi:10.1097/TA.0000000000001938.
Joseph B, Aziz H, Pandit V, et al. Prothrombin complex concentrate versus fresh-frozen plasma for reversal of coagulopathy of trauma: is there a difference?. World J Surg. 2014;38(8):1875–1881. doi:10.1007/s00268-014-2631-y.
Joseph B, Khalil M, Harrison C, et al. Assessing the Efficacy of Prothrombin Complex Concentrate in Multiply Injured Patients With High-Energy Pelvic and Extremity Fractures. J Orthop Trauma. 2016;30(12):653–658. doi:10.1097/BOT.0000000000000665.
Kimura Y, Kimura S, Sumita S, Yamakage M. Predictors of hypofibrinogenemia in blunt trauma patients on admission. J Anesth. 2015;29(2):242–248. doi:10.1007/s00540-014-1895-6.
Kimura Y, Kimura S, Sumita S, Yamakage M. Predictors of hypofibrinogenemia in blunt traumapatients on admission. JAnesth.2014.
Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. Crit Care. 2011;15(5):R239.
Maegele M, Zinser M, Schlimp C, Schöchl H, Fries D. Injectable hemostatic adjuncts in trauma: Fibrinogen and the FIinTIC study. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(6 Suppl 1):S76–S82. doi:10.1097/TA.0000000000000632.
Müller MC, Straat M, Meijers JC, et al. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. J Thromb Haemost. 2015;13(6):989–997. doi:10.1111/jth.12908.
Nascimento B, Callum J, Tien H, et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. Br J Anaesth. 2016;117(6):775–782. doi:10.1093/bja/aew343.
Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, et al. The impact of fresh frozen plasma versus coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. Injury. 2011;42(7):697–701. doi:10.1016/j.injury.2010.12.015.
Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019;23(1):98. Published 2019 Mar 27. doi:10.1186/s13054-019-2347-3.
Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF, Pedersen LM, Troelstrup A, Lauenborg J, Mitchell AU, Fuhrmann L, Svare J, Madsen MG, Bødker B, Møller AM; FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2015 Apr;114(4):623-33.
Winearls J, Wullschleger M, Wake E, Hurn C, Furyk J, Ryan G, Trout M, Walsham J, Holley A, Cohen J, Shuttleworth M, Dyer W, Keijzers G, Fraser JF, Presneill J, Campbell D. Fibrinogen Early In Severe Trauma studY (FEISTY): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2017 May 26;18(1):241.

Bijlagen bij module Invloed van gebruik van fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren bij de patiënt met verbloedingsshock

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Innerhofer, 2017	Type of study: RCT Setting and country: Medical university hospital, Austria Funding and conflicts of interest: Some authors received personal fees from Baxter FmbH, CSL Behring GmbH, Fresenius Kabi GmbH Austria, and LFB, and non-financial support from TEM International, BBraun non-financial support from Fresensius Austria, MSD and Pfizer, outside the submitted work.	Inclusion criteria: Adult patients (aged 18-80 years) admitted to the trauma centre with trauma exhibiting an Injury Severity Score (ISS) greater than 15 and clinical signs or risk of substantial haemorrhage were screened for trauma-induced coagulopathy. Exclusion criteria: Injuries that were judged incompatible with survival, cardiopulmonary resuscitation on the scene, isolated brain injury, burn injury, avalanche injury, and prehospital coagulation therapy other than tranexamic acid. N total at baseline: Intervention: 52	Describe intervention (treatment/procedure/test): CFC (primarily fibrinogen concentrate) 50mg/kg of bodyweight	Describe control (treatment/procedure/test): FFP (15ml/kg of bodyweight)	Length of follow-up: Until hospital discharge or day 30 Loss-to-follow-up: Intervention: N 2 (3.8%) Control: N 4 (8.3%) Reasons: In total, six patients discontinued treatment because of overlooked exclusion criteria or a major protocol deviation with loss of follow-up.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Time until start of study medication Time was longer in the FFP group than in the CFC group (median 50.5 min (IQR 39.5 – 70.0) in the FFP group versus 10 min (10-16) in the CFC group. Estimated difference -40 (95% CI -56 to -33), p<0.0001 Mortality No patient died of exsanguination Seven (7%) of the 94 study patients did not survive; reasons were severity of brain	Before therapy, all patients received tranexamic acid (20 mg/kg of bodyweight) Study drug administration aimed to correct each coagulopathic bleeding episode within the treatment period lasting up to 24h at the ICU. Whenever ROTEM measurements remained pathological or borderline but coagulopathic bleeding (bleeding score 2-3) persisted, the study drug was administered again at the same dose. Successful reversal of trauma-indicued coagulopathy was defined as just normalised FibA10 (FibA10 > 8mm) and ExCT (ExCT <78 s) measured after completed single-dose or double-dose study

		Control: 48 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *age (IQR):* *I: 42.5 (27.3 to 50.5)* *C: 42.5 (24 to 56)* *Sex:* *I: 76% M* *C: 73% M* Groups comparable at baseline? yes				injury (CFC: n=3; FFP: n=1) and sepsis (CF: n=2; FFP: n=1). OR: 0.43 (95% CI (0.04 to 2.82) <u>Time to correction of coagulopathy and normalisation of bleeding</u> Time was higher in the FFP group compared to the CFC group (median 128.0 min (48.3-186.3) versus 22.5 min (13.5-40.0); estimated difference -97min (95% CI -125 to -60), p<0.0001 <u>Hemostatic intervention</u> Nine patients (20%) in the FFP group and 10 patients (20%) in the CFC group needed double dose administration. Rescue medication was necessary in 23 (52%) of patients in the FFP group	drug administration, and absence of diffuse or massive bleeding (bleeding score 0-1). Treatment failure registered if even double-dose study drug administration did not correct ROTEM pathology or if coagulopathic bleeding persisted at borderline ROTEM measurements. In these patients rescue therapy was initiated, meaning CFC (fibrinogen concentrate or PCC alone or with FXIII concentrate) was administered to patients in the FFP group and equally FFP was administered to patients in the CFC group.

						and in two (4%) patients in the CFC group. OR: 25.34 (95% CI 5.47 – 240.03), p<0.0001 <u>Length of ICU stay (median (IQR)</u> CFC: 9.0 (4.0 to 22); FFP: 10 (4.8 to 23.3) estimated difference 0 (95% CI) -4.0 to 3.0), p=0.65 <u>Hospital stay (median (IQR)</u> CFC group: 28 (18 to 28); FFP: 27 (16 – 28) estimated difference 0 (95% CI) 0 to 1), p=0.61 <u>Ventilator free days (median (IQR)</u> CFC group: 23 (13 to 27); FFP: 21 (13 – 27) estimated difference 0 (95% CI (-2 to 3), p=0.99 <u>Infection</u> CFC group: 32 (64%);	

						FFP: 32 (73%) Odds ratio 1.49 (95% CI) 0.57 to 4.01), p=0.39 <u>Multiple organ failure</u> assessed by the daily SOFA score (adjusted for ISS score and brain injury status) More patients in the FFP group 29 of 44 patients had multiple organ failure than in the CFC group (25 of 50 patients (50%). But this difference was not significant OR 1.92 (95% CI 0.78 -4.68) p=0.15 <u>Transfusions of RBC during the first 24h</u> Patients in the FFP group received more units of RBC concentrates in the first 24h. Dose (U) CFC: 4 (2 to 7) Dose (U) FFP: 6 (4 to 11) Estimated difference -2 (95%	

						CI (-4 to 0)), p=0.028 - Massive transfusion: (RBC ≥10 U in 24h) CFC group: 6 (12%) patients FFP group: 13 (30%) patients OR 3.04 (95%CI 0.95 to 10.87), p=0.042 <u>Costs</u> Innerhofer (2017) did not report costs	

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.**
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] (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)
Innerhofer, 2017	Enrolled patients were randomly assigned (1:1) to FFP or CFC. An independent statistician determined random codes using permuted blocks with varying block size and Stata/MP 10.1 for Windows Statistical Software. Randomisation was stratified for presence or absence of brain injury, and patients were stratiefied into three ISS groups. The study team was responsible for group assignment using closed, opaque envelopes divided into two containers	unlikely	Unlikely, patients, the sponsor, and the Central Laboratory team, as well as two radiologists doing lower-extremity venous duplex ultrasonography were blinded to treatment.	Likely, Innerhofer (2017) stated that all physicians responsible for patient management were informed about treatment allocation.	Likely, the Central Laboratory team, as well as two radiologists doing lower-extremity venous duplex ultrasonography were blinded to treatment, however, physicians responsible for patient management were not.	Unlikely	Unlikely, in total, six patients discontinued treatment because of overlooked exclusion criteria or a major protocol deviation with loss of follow-up.	Unlikely, Intention-to-treat analysis was done. Only a post-hoc subgroup analysis in the per-protocol population exploring the reasons for rescue therapy and its effect on multiple organ failure and transfusion requirements refers to comparison of three groups: CFC only (n=48), FFP and rescue therapy (n=23), and

	corresponding to brain injury (yes/no).							FFP only (n=21).

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 assignement 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.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Plourde, 2016	Voldoet niet aan PICO en selectiecriteria: andere patiëntpopulatie, betreft antistolling gerelateerde bloedingen.
Warmuth, 2012	Voldoet niet aan PICO en selectiecriteria: andere patiëntenpopulatie, betreft geen acuut, massaal bloedverlies, maar electieve ingrepen.
Kozek-Langenecker, 2011	Geen vergelijkende studies betreffende de uitgangsvraag geïncludeerd in dit review.
Morrison, 2019	Voldoet niet aan PICO en selectiecriteria: andere patiëntenpopulatie, betreft geen acuut, massaal bloedverlies, maar electieve ingrepen.
Yasaka, 2018	Voldoet niet aan PICO: andere patiëntenpopulatie, betreft VKA reversal.
Kuckelman, 2018	Dierexperimenten
Akbari, 2018	Voldoet niet aan PICO: andere patiëntenpopulatie, betreft geen massa- en blinde transfusie.
McBride, 2017	Voldoet niet aan PICO en selectiecriteria: andere patiëntpopulatie, betreft antistolling gerelateerde bloedingen.
Maegele, 2015	Geen origineel artikel: narrative review
Nienaber, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen prospectief gerandomiseerde studie
Shaz, 2010	Voldoet niet aan PICO: onjuiste vergelijking, betreft geen vergelijking tussen FFP en concentraten, maar tussen de ratio's van RBC versus. RBC, PLT versus. RBC en cryoprprecipitate versus. RBC op mortaliteit.
Dickneite, 2009	Dierexperimenten
Staudinger, 1999	Voldoet niet aan PICO en selectiecriteria: andere patiëntenpopulatie, betreft critically ill patients en deel hiervan ondergaan geplande procedures.
Wood, 2017	Voldoet niet aan PICO: andere patiëntenpopulatie, betreffen geen patiënten met massaal bloedverlies
Seto, 2017	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen prospectief gerandomiseerde studie
Zentai, 2016	Dierexperimenten
Joseph, 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria en PICO: geen prospectief gerandomiseerde studie en betreft patiënten met traumatisch hersenletsel.
Joseph, 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria: geen prospectief gerandomiseerde studie

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV1 b) Wat is het effect van toediening van 1. Ontdooid plasma (thawed plasma: TP) of 2. gevriesdroogd plasma (freeze-dried plasma, FDP ook wel lyophilized) tijdens massatransfusie in vergelijking met de toediening van FFP op (uitkomst). c) Wat is het effect van toediening van FFP en geconcentreerde stollingsfactoren 1. Fibrinogeen (Fg) en 2. Prothrombine Complex Concentrate (PCC) in vergelijking met toediening van alleen FFP bij massatransfusie op (uitkomst)		
Database(s): Medline, Embase	Datum: 12 februari 2019	
Periode: Geen beperking	Talen: Engels	
Database	**Zoektermen**	**Totaal**
Medline (OVID) 1946 – februari 2019	1 exp Plasma/ or exp Blood Platelets/ or exp Erytrocytes/ or (plasma or platelet* or 'red blood' or erytrocyt*).ti. (494692) 2 exp Hemorrhage/ or exp "Wounds and Injuries"/ or exp Postpartum Hemorrhage/ or ((bleed* or haemorrhag* or hemorrhag* or injur* or wound* or transfus*) adj3 (severe or massive* or critical* or acute or shock)).ti,ab,kw. or trauma.ti,ab,kw. or ((obstetric or vaginal or partum or postpartum) adj3 (hemorrhag* or haemorrhag* or bleed*)).ti,ab,kw. (1306862) 3 exp Freeze Drying/ or ('freeze dried' or fdp or lyophili* or thaw*).ti,ab,kw. or exp *Fibrinogen/ or fibrinogen.ti,kw. or exp Prothrombin/ or (prothrombin* adj2 'complex concentrate*').ti,ab,kw. or pcc.ti,ab,kw. (91864) 4 1 and 2 and 3 (714)	**397**

	5 limit 4 to english language (632) 6 (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/)) (384240) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1828329) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3122215) 9 5 and 6 (20) 10 5 and 7 (109) 11 5 and 8 (138) 12 9 or 10 or 11 (207) = 207 (207 uniek)	
Embase (Elsevier)	('plasma'/exp/mj OR 'thrombocyte'/exp/mj OR 'erytrocyte'/exp/mj OR plasma:ti OR platelet*:ti OR 'red blood':ti OR erytrocyt*:ti) AND (('bleeding'/exp OR 'injury'/exp/mj OR 'wound'/exp/mj OR (((bleed* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR trauma OR injur* OR wound* OR transfus*) NEAR/3 (severe OR massive* OR critical* OR acute OR shock)):ab,ti)) OR ('obstetric hemorrhage'/exp OR (((obstetric OR vaginal OR partum OR postpartum) NEAR/3 (hemorrhag* OR haemorrhag* OR bleed*)):ab,ti))) AND ('freeze dried plasma'/exp OR 'freeze drying'/exp OR 'prothrombin complex'/exp OR 'freeze dried':ab,ti OR fdp:ab,ti OR lyophili*:ab,ti OR thaw*:ab,ti OR 'fibrinogen'/exp/mj OR fibrinogen:ti OR ((prothrombin* NEAR/2 'complex concentrate*'):ab,ti) OR pcc:ab,ti) AND (english)/lim NOT 'conference abstracts':it *Gebruikte filters:* *<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) *<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 *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR '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) = 278 (277 uniek)	

Geldigheid en Onderhoud

Module[7]	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Invloed van gebruik van fibrinogeen en/of geconcentreerde stollingsfactoren bij de patiënt met massaal bloedverlies en dreigende verbloeding	NIV					Let op FEISTY trial: Fibrinogen Early In Severe Trauma study, (Winearls, 2017; ClinicalTrials.gov ID: NCT02745041 . Registered 4 May 2016)

Stollingscorrectie op basis van trombo-elastografie/-metrie in vergelijking met standaard laboratoriumtests

Uitgangsvraag

Wat is het effect van stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met tromboelastografie (TEG) of tromboelastometrie (ROTEM) in vergelijking met stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met standaard laboratoriumtesten bij volwassenen met een verbloedingsshock of risico op stollingsstoornissen door een acute bloeding bij electieve ingrepen?

Inleiding

Stollingscorrectie bij coagulopathie veroorzaakt door (massaal) bloedverlies wordt op dit moment uitgevoerd op geleide van klinische besluitvorming met standaard laboratoriumtesten (aPTT, PT, fibrinogeen) en/of op geleide van TEG of ROTEM. De laatste testen hebben een ander detectiemechanisme van het bloedstolsel dan de traditionele testen en worden uitgevoerd in volbloed in plaats van plasma. Het is nog onduidelijk welke van beide testprincipes een betere methode is voor de begeleiding van stollingscorrectie bij (massale) bloedingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraag:
Wat is het effect van stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met TEG of ROTEM in vergelijking met stollingscorrectie op geleide van coagulopathie gemeten met standaard laboratoriumtesten of klinische besluitvorming bij volwassenen met:

- een verbloedingsshock;
- of, een acute bloeding bij electieve ingrepen?

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

Mortaliteit, morbiditeit, complicaties ten gevolge van transfusie, bloedverbruik (erytrocyten, plasma, trombocyten, fibrinogeen, protrombine complex concentraat, factor VIIa), chirurgische re-interventies en opnameduur.

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde studies (RCT's). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 419 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: studies naar stollingscorrectie gemeten met TEG of ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten en klinische besluitvorming, uitgevoerd in volwassenen en gepubliceerd vanaf de zoekdatum (januari 2016) van de meta-analyse van WikkelsØ. Op basis van titel en abstract werden 54 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 52 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

Uiteindelijk zijn er twee onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse (WikkelsØ, 2016; Gonzalez, 2016). Alle studies met stollingscorrectie op basis van standaard laboratoriumtesten en klinische besluitvorming zijn geïncludeerd in deze richtlijn. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen.

De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

WikkelsØ (2016) heeft in een systematische review het effect van TEG of ROTEM geleide stollingscorrectie vergeleken met standaard laboratoriumtesten geleide stollingscorrectie. Inclusiecriteria waren RCT's met een parallel design in volwassenen en kinderen met een bloeding. Meta-analyses zijn uitgevoerd voor mortaliteit, bloedverbruik en chirurgische re-interventie. Deze richtlijn is gericht op TEG of ROTEM bij volwassenen, daarom hebben we de studies met kinderen verwijderd uit de meta-analyse (Nakayama, 2015; Cui, 2010). De studie van Kempfert (2011); Rauter (2007) zijn uitsluitend gepubliceerd als een abstract en door de zeer geringe methodologische informatie geëxcludeerd voor deze richtlijn. Uiteindelijk zijn er 13 studies geïncludeerd afkomstig uit deze meta-analyse (tabel 1), waarbij bloedverbruik is gemeten vanaf opname tot ontslag. Wang (2011) heeft mortaliteit gemeten tot 3 jaar, de overige studies hebben dit gemeten tot ontslag uit het ziekenhuis.

Na publicatie van deze meta-analyse heeft Gonzalez (2016) een RCT gepubliceerd over TEG in vergelijking met standaard laboratoriumtesten metingen. Dit betrof trauma patiënten waarbij het protocol massaal bloedverlies direct werd geactiveerd. In 56 patiënten is coagulatie gemeten met TEG en in 55 patiënten met standaard laboratoriumtesten. De mortaliteit is gerapporteerd tot 28 dagen en het aantal patiënten dat bloedproducten ontvangt en het totale bloedverbruik (per soort product) is gemeten tot 24 uur.

Tabel 1. Samenvatting van de geïncludeerde studies

	Indicatie	**Interventie (ROTEM of TEG)**	**Controle**	**Aantal patiënten (TEG of ROTEM/ controle)**
Ak, 2009	Electieve CABG	TEG	Klinische besluitvorming en SLT	114/110
Avidan, 2004	Cardio-thoracale chirurgie	TEG en plaatjesfunctie test	SLT	51/51
Girdauskas, 2010	Cardio-thoracale chirurgie	ROTEM	Klinische besluitvorming en SLT	27/29
Gonzalez, 2016	Trauma	TEG	SLT	56/55
Kultufan Turan, 2006	Cardio-thoracale chirurgie	TEG	Klinische besluitvorming en SLT	20/20
Nuttal, 2001	Cardio-thoracale chirurgie	TEG en Coagucheck Plus and platelet count (Sysmex)	Klinische besluitvorming en SLT	41/51
Paniagua, 2011	Cardio-thoracale chirurgie	ROTEM	SLT	26/18
Royston, 2001	Cardio-thoracale chirurgie	TEG	Klinische besluitvorming en SLT	30/30

Schaden, 2012	Chirurgie na brandwonden	ROTEM	Klinische besluitvorming en SLT	14/16
Shore-Lesserson, 1999	Cardio-thoracale chirurgie	TEG	Klinische besluitvorming en SLT	53/52
Wang, 2011	Levertransplantaties	TEG	SLT	14/14
Weber, 2012	Cardio-thoracale chirurgie	ROTEM en volbloed impedantie-aggregometrie (Multiplate)	SLT	50/50
Westbrook, 2009	Cardio-thoracale chirurgie	TEG en TEG/Platelet mapping	Klinische besluitvorming en SLT	32/37

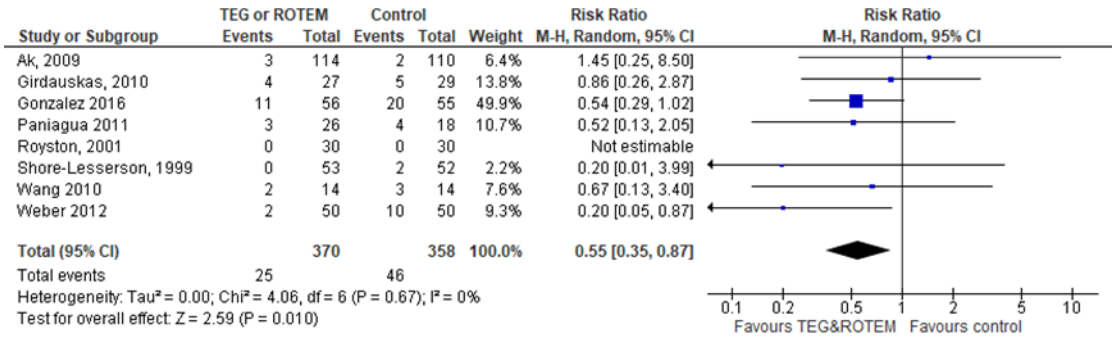
*** SLT= standaard laboratoriumtesten**

Resultaten

Mortaliteit

Stollingscorrectie op basis van TEG of ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten verlaagt het risico op mortaliteit (relatief risico (RR) 0,55 (95%-CI: 0,35 tot 0,87) (Figuur 2*)*. Exclusie van de studie die deels gebaseerd is op TEG of ROTEM (Weber, 2012) resulteert in een vergelijkbare RR van 0,61 (95%-CI: 0,38 tot 0,98).

Figuur 2 Het effect van TEG/ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten op mortaliteit



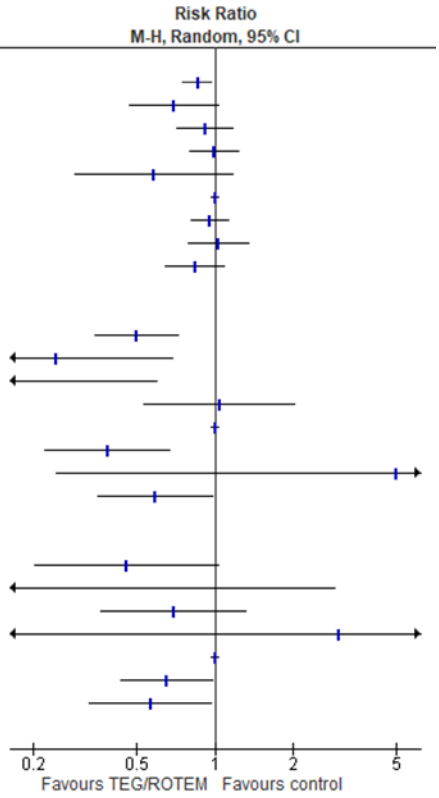
Aantal patiënten dat erytrocyten, plasma en trombocyten ontvangt

Stollingscorrectie op basis van TEG/ROTEM lijkt geen invloed te hebben op het aantal deelnemers dat erytrocyten, plasma of trombocyten ontvangt (Figuur 3), ondanks dat de meeste studies een trend laten zien in het voordeel van TEG/ROTEM.

De studie van Avidan (2004); Nuttal (2001) en Weber (2012) zijn deels gebaseerd op een plaatjesfunctietest en volbloed impedantie-aggregometrie en daarom uitgesloten voor de analyse op trombocyten. Gezien de grote heterogeniteit is het niet mogelijk de resultaten samen te voegen.

Figuur 3 Proportie van het aantal mensen dat erytrocyten (PRBCs), plasma (FFP) en trombocyten ontvangt gedurende de eerste 24 uur

Study or Subgroup	TEG or ROTEM Events	TEG or ROTEM Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.1.1 Patients receiving PRBCs					
Weber 2012	42	50	49	50	0.86 [0.75, 0.97]
Shore-Lesserson, 1999	22	53	31	52	0.70 [0.47, 1.03]
Schaden, 2012	12	14	15	16	0.91 [0.71, 1.17]
Paniagua 2011	23	26	16	18	1.00 [0.80, 1.23]
Kultufan Turan, 2006	7	20	12	20	0.58 [0.29, 1.17]
Gonzalez 2016	56	56	55	55	1.00 [0.97, 1.04]
Girdauskas, 2010	24	27	27	29	0.95 [0.81, 1.13]
Avidan 2004	35	51	34	51	1.03 [0.79, 1.35]
Ak, 2009	52	114	60	110	0.84 [0.64, 1.09]
2.1.2 Patients receiving FFP					
Weber 2012	20	50	40	50	0.50 [0.35, 0.72]
Shore-Lesserson, 1999	4	53	16	52	0.25 [0.09, 0.68]
Schaden, 2012	0	14	14	16	0.04 [0.00, 0.60]
Paniagua 2011	12	26	8	18	1.04 [0.54, 2.01]
Gonzalez 2016	56	56	55	55	1.00 [0.97, 1.04]
Girdauskas, 2010	9	27	25	29	0.39 [0.22, 0.67]
Avidan 2004	2	51	0	51	5.00 [0.25, 101.63]
Ak, 2009	19	114	31	110	0.59 [0.36, 0.98]
2.1.3 Patients receiving platelets					
Shore-Lesserson, 1999	7	53	15	52	0.46 [0.20, 1.03]
Schaden, 2012	0	14	3	16	0.16 [0.01, 2.89]
Paniagua 2011	10	26	10	18	0.69 [0.37, 1.31]
Kultufan Turan, 2006	1	20	0	20	3.00 [0.13, 69.52]
Gonzalez 2016	56	56	55	55	1.00 [0.97, 1.04]
Girdauskas, 2010	14	27	23	29	0.65 [0.43, 0.98]
Ak, 2009	17	114	29	110	0.57 [0.33, 0.97]



Hoeveelheid bloedverbruik (in eenheden/ml) voor erytrocyten, plasma en trombocyten
De hoeveelheid bloedverbruik is in verschillende studies gerapporteerd in eenheden of milliliter (ml) zoals weergegeven in tabel 4. Stollingscorrectie op basis van TEG/ROTEM lijkt geen invloed te hebben op bloedverbruik in eenheden/milliliters in vergelijking met de controlegroep.

Tabel 4 Hoeveelheden bloedverbruik in eenheden/milliliter in 24 uur

	TEG/ROTEM	Controle	p-waarde
Rode bloedcellen			
Ak, 2009 (zakjes)	1 (0-1)	1 (1-2)	0,60
Avidan, 2004 (zakjes)	1,8 ± -	1,9 ± -	-
Girdauskas, 2010 (zakjes)	6 (2-13)	9 (4-14)	0,20
Gonzalez, 2016 (zakjes)	9,5 (5 - 16)	11,0 (6 – 16)	0,41
Kultufan Turan, 2006 (zakjes)	0 (0-3)	1 (0-2)	0,10
Nuttal, 2001 (zakjes)	2 (0-9)	3 (0-70)	0,04
Paniagua, 2011 (ml)	1774 ± 1394	1604 ± 1366	-
Schaden, 2012 (zakjes)	3,1 ± 2,1	4,8 ± 3,0	0,12
Shore-Lesserson, 1999 (mL)	354 ± 487	475 ± 593	0,12
Wang, 2011 (zakjes)	14,2 ± 7,1	16,7 ± 12,8	>0,05
Weber, 2012 (zakjes)	3 (2 - 6)	5 (4 - 9)	<0,01
Westbrook, 2009 (zakjes)	14 (totaal)	33 (totaal)	-
Plasma			
Ak, 2009 (zakjes)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,001
Avidan, 2004 (zakjes)	0 ± -	0,1 ± -	-
Girdauskas, 2010 (zakjes)	3 (0-12)	8 (4-18)	0,01
Gonzalez, 2016 (zakjes)	5,0 (3 - 9)	6,0 (4 – 9)	0,51
Kultufan Turan, 2006 (zakjes)	2,8 ± 0,95	2,7 ± 1,5	0,40
Nuttal, 2001 (zakjes)	2 (0-10)	4 (0-75)	<0,05
Paniagua, 2011 (ml)	799 ± 1188	707 ± 977	-
Royston, 2011 (zakjes)	5 (totaal)	16 (totaal)	-
Schaden, 2012 (zakjes)	0 (0-0)	5,0 (1,5-7,5)	<0,001
Shore-Lesserson, 1999 (mL)	36 ± 142	217 ± 436	<0,05
Wang, 2011 (zakjes)	12,8 ± 7,0	21,5 ± 12,7	<0,05
Weber, 2012 (zakjes)	0 (0 - 3)	5 (3 - 8)	<0,01
Westbrook, 2009 (zakjes)	14 (totaal)	33 (totaal)	-
Trombocyten			
Ak, 2009 (zakjes)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,001
Girdauskas, 2010 (zakjes)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,70
Gonzalez, 2016 (zakjes)	1,0 (0 - 2)	1,0 (0 - 2)	0,93
Kultufan Turan, 2006 (zakjes)	0 (0-4)	0 (0-0)	0,41
Paniagua, 2011 (ml)	212 ± 307	331 ± 406	-
Royston, 2011 (zakjes)	1 (totaal)	9 (totaal)	-
Schaden, 2012 (zakjes)	0 (0-0)	0 (0-2)	0,12
Shore-Lesserson, 1999 (mL)	34 ± 94	83 ± 160	0,16
Wang, 2011 (zakjes)	27,3 ± 13,9	30,1 ± 18,5	>0,05
Westbrook, 2009 (zakjes)	5 (totaal)	15 (totaal)	-

Bloedverbruik is beschreven als het aantal bloedzakjes of milliliter (ml) met gemiddeld ± SD of mediaan (interkwartiel afstand). - indiceert dat er geen SD of p-waarde is gerapporteerd.

Aantal patiënten dat fibrinogeen, protrombine complex concentraat en Factor VIIa ontvangt
Weber (2012); Girdauskas (2010) en Schaden (2012) hebben gekeken naar het aantal patiënten dat fibrinogeen, protrombine complex concentraat en factor VIIa ontvangt. De resultaten zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5 Aantal patiënten en verbruik van fibrinogeen, protrombine complex concentraat en Factor VIIa

	TEG/ROTEM		Controle		P	
	N (%)	hoeveelheid	N (%)	hoeveelheid	N (%)	hoeveelheid
Fibrinogeen (g)						
Girdauskas	78	2 (2-3)	90	2 (2-3)	0,2	0,7
Schaden		8 (totaal)		8 (totaal)	0,89	-
Weber	64	2 (0-4)	60	2 (0-6)	0,84	0,48
PCC (I.E.)						
Girdauskas	15	0 (0–2000)	90	3000 (2000–3000)	<0,001	<0,001
Schaden	0	-	0	-	-	-
Weber	44	1,200 (0-1,800)	52	0 (0-1,800)	0,43	0,16
Factor VIIa (I.E)						
Girdauskas	4	-	7	-	0,8	-
Schaden	-	-	-	-	-	-
Weber	2	0 (0-0)	24	0 (0-0)	0,002	0,001

Bloedverbruik is beschreven als aantal gram of internationale eenheden (I.E) met een mediaan en interkwartiel afstand - indiceert dat er geen waarde bekend is. PCC = protrombine complex concentraat

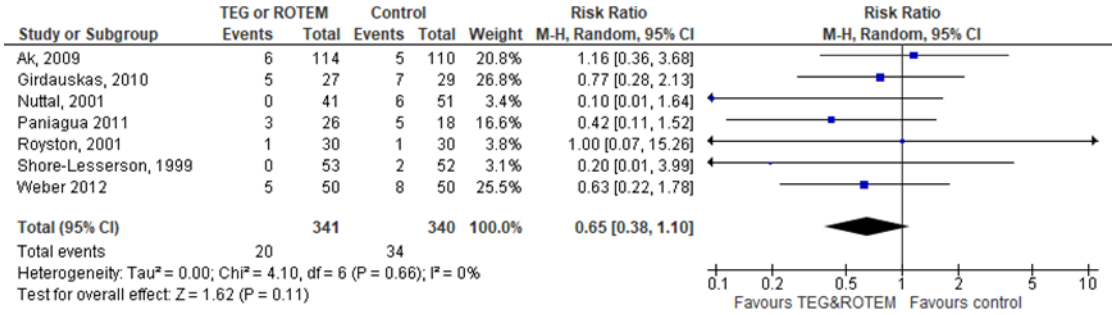
Hoeveelheid bloedverbruik (in eenheden/ml) voor fibrinogeen, Protrombine complex concentraat en Factor VIIa

De hoeveelheid bloedverbruik van fibrinogeen, protrombine complex concentraat en Factor VIIa is vergelijkbaar voor stollingscorrectie op basis van TEG/ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten (tabel 5).

Chirurgische re-interventies

Het aantal chirurgische re-interventies is onderzocht in zeven studies (allen cardiochirurgie) met een gepoolde RR van 0,65 (95%-CI:0,38 tot 1,10) in het voordeel van TEG/ROTEM. Exclusies van de studies die deels gebaseerd zijn op TEG/ROTEM (Nuttal, 2001; Weber, 2012) resulteert in een vergelijkbaar RR van 0,72 (95%-CI: 0,38 tot 1,34).

Figuur 6 Het effect van TEG/ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten op chirurgische re-interventies



Opnameduur

Twee studies hebben gekeken naar de gehele opnameduur en één studie heeft gekeken naar opnameduur op de intensive care. De opnameduur in de studie van Ak (2009) is vergelijkbaar voor stollingscorrectie op basis van TEG (6,2 ± 1,1 dagen) of standaard laboratoriumtesten (6,3 ± 1,4 dagen) (p=0,55). Weber (2012) vindt tevens geen verschil in opnameduur met een mediane opnameduur van 12 dagen bij zowel stollingscorrectie op basis van ROTEM als standaard laboratoriumtesten. Opnameduur op de intensive care is

tevens vergelijkbaar in de TEG groep in vergelijking met de controlegroep, met een mediane opnameduur van respectievelijk 18 en 16 dagen (p=0,08) (Gonzalez, 2016).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor RCTs begint hoog en is voor de uitkomstmaat mortaliteit met twee niveaus verlaagd tot *laag* gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverbruik (erytrocyten, plasma, trombocyten) is met drie niveaus verlaagd tot *zeer laag* gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het verbruik van fibrinogeen, protrombine complex concentraat en factor VIIa is maar in één studie onderzocht, en daarom met een extra niveau verlaagd voor imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat chirurgische re-interventie is met twee niveaus verlaagd tot *laag* gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur is met drie niveaus verlaagd tot *zeer laag* gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en met twee niveaus verlaagd voor imprecisie, aangezien het maar in 3 studies is onderzocht.

Conclusies

Laag GRADE	*Mortaliteit* Stollingscorrectie op geleide van TEG/ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten leidt waarschijnlijk tot een lagere mortaliteit. *Bronnen: (Ak, 2009; Girdauskas, 2010; Gonzalez, 2016; Paniagua 2011, Royston, 2001; Shore-Lesserson, 1999; Wang, 2010; Weber, 2012)*

Zeer laag GRADE	*Aantal patiënten dat erytrocyten ontvangt* Stollingscorrectie op geleide van TEG/ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten heeft wellicht geen effect op het aantal patiënten dat erytrocyten, plasma en trombocyten ontvangt. *Bronnen: (Ak, 2009; Avidan, 2004; Girdauskas, 2010; Gonzalez, 2016; Kultufan Turan, 2006; Nuttal, 2001; Paniagua 2011, Schaden, 2012; Shore-Lesserson, 1999; Wang, 2010; Weber, 2012; Westbrook, 2009)*

Zeer laag GRADE	*Bloedverbruik - hoeveelheden (eenheden/ml) - erytrocyten, plasma, trombocyten* Stollingscorrectie op geleide van TEG/ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten heeft wellicht geen effect op het verbruik van erytrocyten, plasma en trombocyten. *Bronnen: (Ak, 2009; Girdauskas, 2010; Gonzalez, 2016; Kultufan Turan, 2006; Paniagua 2011, Royston, 2001; Schaden, 2012; Shore-Lesserson, 1999; Wang, 2010; Weber, 2012; Westbrook, 2009)*

Zeer laag GRADE	*Aantal patiënten dat fibrinogeen, PCC en factor VIIa ontvangt* We zijn onzeker over het effect van stollingscorrectie op geleide van ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten op het aantal patiënten dat fibrinogeen, PCC en factor VIIa ontvangt. *Bronnen: (Girdauskas, 2010; Schaden, 2012; Weber, 2012)*

Zeer laag GRADE	*Bloedverbruik - hoeveelheden (eenheden/ml) - fibrinogeen, PCC en factor VIIa* We zijn onzeker over het effect van stollingscorrectie op geleide van ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten op het totale verbruik in g/U van fibrinogeen, protrombine complex concentraat en factor VIIa. *Bronnen: (Girdauskas, 2010; Schaden, 2012; Weber, 2012)*

Laag GRADE	*Chirurgische re-interventie* Stollingscorrectie op geleide van TEG en ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten leidt mogelijk tot een verminderd aantal chirurgische re-interventies. *Bronnen: (Ak, 2009; Girdauskas, 2010; Nuttal, 2001; Paniagua 2011, Royston, 2001; Shore-Lesserson, 1999; Weber, 2012)*

Zeer laag GRADE	*Opnameduur* We zijn onzeker over het effect van stollingscorrectie op geleide van ROTEM vergeleken met standaard laboratoriumtesten op de opnameduur. *Bronnen: (Ak, 2009; Gonzalez, 2016; Weber, 2012)*

Overwegingen

Algemeen

Stollingscorrectie bij coagulopathie ten gevolge van massaal bloedverlies, gemeten met TEG/ ROTEM of met een combinatie van klinische besluitvorming en standaard laboratoriumtesten werd veelvuldig onderzocht maar de bewijskracht voor de meeste uitkomstmaten is laag of zeer laag. De 13 geïncludeerde RCT's hebben relatief lage patiënten aantallen. De studies betroffen voornamelijk cardio chirurgische ingrepen, RCT's bij postpartum bloedingen ontbreken. De resultaten van een grote, ten tijde van deze module-ontwikkeling, lopende RCT studie (n=392) naar de TEG/ROTEM in vergelijking met standaard laboratoriumtesten in traumapatiënten (iTACTIC), kunnen na publicatie meer inzicht geven in deze behandelmethoden bij traumapatiënten (Baksaas-Aasen, 2017). Een deel van de geïncludeerde studies (4/13) hadden naast TEG of ROTEM ook andere laboratoriumtesten toegevoegd aan het behandelalgoritme. Deze studies werden geëxcludeerd in een sensitiviteitsanalyses, maar de resultaten waren vergelijkbaar.

Diagnostische hulpmiddelen ter monitoring en behandeling van bloedingen (standaard laboratoriumtesten of TEG/ROTEM) hebben zelf geen effect op de klinische eindpunten; het effect van de laboratoriumtesten wordt veroorzaakt door het bijpassende protocol/algoritme. Behandelalgoritmes gebaseerd op standaard laboratoriumtesten zijn vrijwel altijd anders samengesteld dan algoritmes op basis van TEG/ROTEM én bevatten andere (combinaties van) bloedproducten. De verschillende behandelalgoritmes zijn niet onderzocht in deze richtlijn. Tevens bevatten behandelprotocollen gebaseerd op standaard laboratoriumtesten minder vaak geïsoleerde stollingsfactoren zoals fibrinogeen concentraat,

protrombine complex en tranexaminezuur. De algoritmes achter de diagnostische testen werden niet nader beschreven of onderzocht in deze analyse en waren geen onderdeel van de vraagstelling. Het grote verschil tussen standaardtesten en TEG/ROTEM is dat de testresultaten van TEG/ROTEM sneller beschikbaar zijn en deels andere informatie over de hemostase leveren.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
De interventie TEG/ROTEM heeft een gering effect op mortaliteit en chirurgische re-interventies met een lage gradering van het bewijs. Het kleine effect op mortaliteit wordt gezien in alle drie de patiëntengroepen (cardiochirurgie, lever chirurgie en trauma). Het geringe effect op chirurgische re-interventies werd alleen onderzocht in de zeven cardio chirurgische studies. De interventie heeft geen effecten op het aantal patiënten dat de diverse bloedproducten (erytrocyten, plasma's, trombocyten) ontvangt en op het cumulatieve bloedverbruik van rode bloedcel, trombocyten en plasma eenheden na 24 uur en opnameduur. Conclusies over het effect van de interventie op het verbruik van geïsoleerde stollingsfactoren (fibrinogeen, PCC en factor VIIa) zijn niet mogelijk omdat deze eindpunten vrijwel niet (n=3) werden gerapporteerd. Het verbruik van tranexaminezuur werd niet gerapporteerd in de studies en hierdoor niet onderzocht in deze module.

De discrepantie tussen het geringe effect op mortaliteit en het uitblijvende effect op bloedverbruik kunnen we met de bestaande eindpunten niet verklaren. Een mogelijke oorzaak kan zijn, dat door de snellere beschikbaarheid van TEG/ROTEM uitslagen, minder ondertransfusie en overtransfusie, andere peri- en post operatieve interventies (of het uitblijven van deze interventies) dan het transfunderen van kort houdbare bloedproducten hebben geleid tot een effect op mortaliteit (vulling van de patiënt, medicatie, andere stollingsfactoren (fibrinogeen, tranexaminezuur, protrombinecomplex)).

Er zijn geen uitkomstmaten beschikbaar over de snelheid waarmee de uitslagen van de interventie testen versus de traditionele testen beschikbaar waren. Deze zogenaamde turnaround tijd (TAT), kan het verschil maken in de mate waarop het behandelalgoritme kan worden gevolgd. In het algemeen kan worden gesteld dat behandelalgoritmen in spoed situaties waarin laboratoriumuitslagen worden gebruikt ten behoeve van therapeutische besluitvorming beter kunnen worden opgevolgd indien de uitslag tijdig beschikbaar is. Het effect van de interventie waarbij uitslagen sneller bekend zijn (volbloed, point of care test) kan hierdoor meerwaarde hebben en leiden tot andere besluitvorming in behandeling dan alleen het wel of niet toedienen van de kort houdbare bloedproducten.

Kosten (middelenbeslag)
De interventie vergt een uitbreiding van hardware, procedures, training en brengt hierdoor extra eenmalige kosten met zich mee. De standaard laboratoriumtesten (aPTT, PT, fibrinogeen bepaling) komen niet te vervallen voor het betreffende laboratorium/ziekenhuis omdat ze complementair zijn/blijven voor andere indicaties.

De integrale kostprijs van de interventie testen is hoger dan de prijs van de standaard testen. Afhankelijk van de grootte van het ziekenhuis en aantal patiënten zal het niet mogelijk zijn op alle relevante plaatsen in het ziekenhuis te beschikken over de Point of care testen (POCT) toepassing en zal er een centrale plaats voor deze analysemethode moeten volgen. Dit kan ten koste gaan van de snelheid tenzij er goede logistieke afspraken (transport van monsters per buizenpost) worden gemaakt. Het centraal plaatsen van laboratoriumapparaat kan de betrouwbaarheid en kwaliteit(controles) van de uitslagen bevorderen. De nieuwe ontwikkelingen in visco-elastische testen volgen elkaar snel op en op

dit moment is de uitvoering van de nieuwere testmethodes nog sneller, veiliger en makkelijker geworden dan de methoden in de beschreven RCT's. De interventie vergt minder bloedafnames bij de patiënt mits het hematocriet voldoende is dat ook POCT gemeten kan worden (van 2 naar 1 buis bloed).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Op dit moment (2019) is TEG/ROTEM beschikbaar in 38 % van de Nederlandse ziekenhuizen. De interventie vergt een goede samenwerking tussen laboratorium en kliniek rondom de aanschaf, implementatie van algoritmes, kwaliteitsborging, structurele training en bijscholing (technisch en vakinhoudelijk) van alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van de bloedende patiënt. Deze ketenverantwoordelijkheid kan de bewustwording en continue verbetering van behandelalgoritmen voor massale bloedingen vergroten.

Rationale van de aanbeveling
Stollingscorrectie op basis van TEG/ROTEM lijkt geen duidelijk effect te hebben op bloedverbruik (zowel aantal personen als hoeveelheid bloedverbruik), het resulteert mogelijk wel in een lagere mortaliteit en minder chirurgische re-interventies. De kostprijs voor TEG/ROTEM is hoger dan standaard laboratoriumtesten, maar de snelle beschikbaarheid van de resultaten zou mogelijk kunnen resulteren in een betere behandeling.

Aanbevelingen

Maak gebruik van behandelalgoritmen op basis van TEG of ROTEM, als onderdeel van het behandelprotocol bij een acute bloeding ten gevolge van cardiothoracale chirurgie.

Overweeg gebruik van behandelalgoritmen op basis van TEG of ROTEM als onderdeel van het behandelprotocol bij een acute bloeding ten gevolge van brandwondenchirurgie, leverchirurgie en trauma.

Hanteer bij patiënten met postpartumbloedingen het lokale behandelprotocol, gezien er vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een conclusie te trekken over de effectiviteit van TEG of ROTEM bij postpartumbloedingen.

Behandel patiënten met een dreigende verbloedingsshock volgens het massaal transfusieprotocol. Neem lab af en zet (indien beschikbaar) TEG of ROTEM in. Stel beleid bij op geleide van stollingsparameters en/of TEG of ROTEM.

Literatuur

Avidan, M. S., Alcock, E. L., Da Fonseca, J., Ponte, J., Desai, J. B., Despotis, G. J., & Hunt, B. J. (2004). Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. British journal of anaesthesia, 92(2), 178-186.

Baksaas-Aasen, K., Gall, L., Eaglestone, S., Rourke, C., Juffermans, N. P., Goslings, J. C., ... & Maegele, M. (2017). iTACTIC–implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. Trials, 18(1), 486.

Gonzalez, E., Moore, E. E., Moore, H. B., Chapman, M. P., Chin, T. L., Ghasabyan, A., ... & Burlew, C. C. (2016). Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. Annals of surgery, 263(6), 1051.

Nakayama, Y., Nakajima, Y., Tanaka, K. A., Sessler, D. I., Maeda, S., Iida, J., ... & Mizobe, T. (2014). Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. British journal of anaesthesia, 114(1), 91-102.

Paniagua, P., Koller, T., Requena, T., Gil, J. M., Campos, J. M., & Galan, J. (2011). Randomized controled trial to evaluate postoperative coagulation management with bed-side trombelastometry (Rotem) compared with a transfusion protocol based on laboratory meausurments in bleeding patients after cardiac surgery: Preliminary data: 6AP6-4. European Journal of Anaesthesiology (EJA), 28, 94.

Wang, S. C., Shieh, J. F., Chang, K. Y., Chu, Y. C., Liu, C. S., Loong, C. C., ... & Tsou, M. Y. (2010, September). Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. In Transplantation proceedings (Vol. 42, No. 7, pp. 2590-2593). Elsevier.

Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology. 2012 Sep;117(3):531-47. PubMed PMID: 22914710.

Wikkelsø, A., Wetterslev, J., Møller, A. M., & Afshari, A. (2016). Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews, (8).

Bijlagen bij module stollingscorrectie op basis van trombo-elastografie/-metrie in vergelijking met standaard laboratoriumtests

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Gonzalez, 2016	Type of study: RCT Setting and country: academic level-1 trauma center, USA Funding and conflicts of interest: Nothing to declare	Inclusion criteria: ≥ 18 years of age and MTP activation upon ED arrival: SBP <70 mm Hg or SBP 70–90 mm Hg with HR ≥108 beats/min in addition to any of the following injury patterns: penetrating torso wound, unstable pelvic fracture, or abdominal ultrasound suspicious of bleeding in more than one region. Exclusion criteria: 1) prisoners 2) pregnant women N total at baseline: Intervention: 56 Control: 55 Important prognostic factors[2]: *Age, median (IQR)* *I: 41 (28-54)* *C: 38 (25-53)* *Sex:* *I: 66.0 % M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): TEG (activated clotting time; angle; maximum amplitude; percent clot lysis 30 minutes after reaching MA) - The first TEG variable reported is activated clotting time (ACT); if ACT ≥140 s, patients receive 2 plasma units, 10-pack of cryoprecipitate, and 1 unit of apheresis platelets. If ACT 111-139 s, only 2 units of plasma were given. - For subsequent TEGs, an ACT > 110 s triggered transfusion of 2 plasma units; - angle less than 63 degrees? a 10-pack of cryoprecipitate; - maximum amplitude (MA) < 55 mm? 1 apheresis platelet unit, and LY30 equal or greater than 7.5% administration of tranexamic acid (1 g, intravenous).	Describe control (treatment/procedure/test): INR, PTT, fibrinogen and D-dimer - INR equal or greater than 1.5 = 2 units of plasma; - fibrinogen less than 150 mg/dL = 10-pack of cryoprecipitate; - platelet count less than 100,000/µL = 1 unit of apheresis platelets. - Antifibrinolytic medication (tranexamic acid, 1 g, intravenous) was administered in the setting of suspicion of fibrinolysis with an elevated D-dimer (>0.5 µg/mL).	Length of follow-up: 28 days Loss-to-follow-up: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Survival (28 days) TEG versus CCA, HR 2.17 (95%-CI:1.03-4.58). Mortality (28 d) I: 11 (19.6%) C: 20 (36.4%) P=0.049 RR: 0.54, p<0.05 PRBC (24h) n, median (IQR) I: 48/56, 9.5 (5-16) C: 40/55, 11.0 (6-16) P=0.41	

		C: 74.5 % M Groups comparable at baseline? The groups were similar regarding demographics, injury severity, clinical, laboratory and coagulations characteristics				<u>Plasma (24h)</u> n, median (IQR) I: 48/56, 5.0 (3-9) C: 40/55, 6.0 (4-9) P=0.51 <u>Platelets (24h)</u> n, median (IQR) I: 48/56, 1.0 (0-2) C: 40/55, 610 (0-2) P=0.93	
WikkelsØ, 2016	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to January 2016* **A:** Ak, 2009 **B:** Avidan, 2004 **C:** Girdauskas, 2010 **D:** Kultufan Turan, 2006 **E:** Nuttal, 2001 **F:** Paniagua, 2011 **G:** Royston, 2001 **H:** Schaden, 2012	Inclusion criteria SR: trials with adults and children who were bleeding. Exclusion criteria SR: - <u>N (Intervention/Control)</u> **A:** 114/110 **B:** 51/51 **C:** 27/29 **D:** 20/20 **E:** 41/51 **F:** 26/18 **G:** 30/30 **H:** 14/16 **I:** 53/52 **J:** 14/14 **K:** 50/50 **L:**	Describe intervention: **A:** TEG **B:** TEG and the PFA-100 platelet function analyser **C:** ROTEM **D:** TEG **E:** TEG **F:** ROTEM-guided transfusion algorithm **G:** TEG **H:** ROTEM **I:** TEG **J:** monitored during surgery using point-of-care TEG analysis **K:** point-of-care testing guided algorithm based on ROTEM and whole blood impedance aggregometry	Describe control: **A:** clinician-directed transfusion **B:** algorithm based on routine laboratory assays **C:** Routine transfusion practices **D:** outine transfusion practices **E:** clinician-directed transfusion **F:** standard laboratory coagulation testing **G:** clinical discretion and standard laboratory tests **H:** clinical discretion **I:** routine transfusion therapy and standard laboratory coagulation testing	<u>End-point of follow-up</u>: **A:** Follow-up: unclear, but transfusion requirements were recorded until discharge from hospital and mortality until 30 days **B:** 24 hours **C:** hospital discharge (blood products 24 hours) **D:** 24 hours **E:** unclear, but transfusion requirements were reported for the entire hospital stay.	<u>Mortality</u> Defined as: overall mortality, using the longest follow-up data from each trial. RR (95% CI): **A:** Ak, 2009 **B:** Avidan, 2004 **C:** Girdauskas, 2010 **D:** Kultufan Turan, 2006 **E:** Nuttal, 2001	

	I: Shore-Lesserson, 1999 **J:** Wang, 2010 **K:** Weber, 2012 **L:** Westbrook, 2009 <u>Study design</u>: RCT (parallel) <u>Setting and Country</u>: **A:** Turkey **B:** United Kingdom **C:** Germany **D:** Turkey **E:** USA **F:** Spain **G:** United Kingdom **H:** Austria **I:** USA **J:** Taiwan **K:** Germany **L:** Asutralia <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> **B:** not for profit **C:** unclear **D:** not for profit **E:** not for profit		**L:** TEG	**J:** standard laboratory measures of blood coagulation **K:** algorithm based on standard laboratory tests **L:** clinical discretion and standard laboratory tests	**F:** until stopped bleeding for primary outcome and until discharge on mortality **G:** unclear, but transfusion requirements and mortality data were reported for 2 days postoperatively **H:** discharge from ICU **I:** until hospital discharge, but transfusion requirements were reported for 2 days postoperatively **J:** 3 years **K:** mortality – 6 months, other outcomes: 24 hours **L:** until hospital discharge <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** appears complete **B:** No lost to follow-up **C:** appears complete **D:** appears complete **E:** appears complete	**F:** Paniagua, 2011 **G:** Royston, 2001 **H:** Schaden, 2012 **I:** Shore-Lesserson, 1999 **J:** Wang, 2010 **K:** Weber, 2012 **L:** Westbrook, 2009 **A:** 0.52 (0.13-2.05) **B:** 0.67 (0.13-3.40) **C:** 0.20 (0.05-0.87) Pooled effect (FE models) RR: 0.36 (95%-CI: 0.16-0.84) favoring TEG or ROTEM Heterogeneity (I^2): 0.0% <u>Amount of blood products transfused</u> *Packed red blood cells* RR (95% CI):	

	F: not for profit **G:** unclear **H:** funded by independent funds, but one author declared relation to TEM innovations **I:** not for profit **J:** not for profit **K:** funded by independent funds, but two authors declared to have received speakers' honoraria from TEM innovations **L:** unclear				**F:** stopped before completion due to slow inclusion (52/100) – but no lost to follow up **G:** appears complete **H:** appears complete **I:** appears complete **J:** appears complete **K:** Complete data, but terminated early due to an interim analysis at 50% of the planned sample size **L:** appears complete	**A:** 1.00 (0.80-1.23) **C:** 0.86 (0.75-0.97) Pooled effect (FE models) RR: 0.91 (95%-CI: 0.83-1.00) favoring TEG or ROTEM Heterogeneity (I^2): 0.0% *Frozen Fresh Plasma* RR (95% CI): **A:** 1.04 (0.54-2.01) **C:** 0.50 (0.35-0.72) **D:** 5.00 (0.75-101.63) Pooled effect (FE models) RR: 0.83 (95%-CI: 0.49-1.40) favoring TEG or ROTEM Heterogeneity (I^2): 0.0% *Platelets* RR (95% CI): A: 0.69 (0.37-1.31)	

						C: 0.85 (0.62-1.16) Pooled effect (FE models) RR: 0.87 (95%-CI: 0.68-1.11) favoring TEG or ROTEM Heterogeneity (I^2): 0.0%	

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

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)
Ak, 2009	Randomization based on clinic record number.	Likely	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Unlikely Transfusions were performed by the anaesthesiologist who was blinded to the patient's group assignment.	Mortality: unlikely Transfusion: unclear	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of selective reporting	Unlikely There appears to be complete follow-up.	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Avidan, 2004	No information provided	Unlikely Sealed envelopes	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Unclear Those measuring the outcomes were blinded, investigators are not blinded. Unclear whether care providers were blinded, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Unlikely Those measuring and documenting postoperative bleeding and thus in charge of outcome assessment were blinded to group allocation. Point-of-care haemostatic tests were also run for	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of selective reporting	Unlikely There appears to be complete follow up.	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.

					the control group, but investigators were blinded to the results			
Girdauskas, 2010	Computer-generated randomization list, random computer number generator	Unlikely	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Likely No blinding.	Likely No blinding.	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration, but appears to be free of selective reporting	Unlikely	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Gonzalez, 2016	Weekly alternation of the 2 treatment modalities was used.	Likely Weekly alternation of the 2 treatment modalities was used.	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely Managing clinicians only had access to the tests assigned to the study group and were blinded to the other tests, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Unclear No information provided regarding outcome assessors, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Unlikely Clinical trial NCT01536496. Comparing with trial registration we found no indications of selective reporting	Unlikely There appears to be complete follow up.	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Kultufan Turan, 2006	Unclear	unclear	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Unclear The doctor in charge of performing the ROTEG and the medical doctor in the ICU were blinded. However, it is unclear	Unclear	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of	unclear	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.

				if the anaesthesiologist in charge of transfusion perioperatively were blinded to the group allocation		selective reporting		
Nuttal, 2001	Computer-generated randomization list with a block size of four to one of two groups	Unlikely	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Unlikely The people making the transfusion decisions were blinded to group designation of the patients until after the determination of abnormal bleeding after CPB	Unclear	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration, but appears to be free of selective reporting	Unlikely Adequate follow-up.	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Paniagua, 2011	Computer generated	Unlikely Sealed envelopes	Unlikely Participants were blinded	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely Care providers were not blinded, unlikely that this influenced the mortality rates.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely Outcome assessors were not blinded, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Unlikely Clinical trials registration: NCT01919840. Appears free of selection bias.	Likely No patients were lost to but terminated before time due to slow inclusion (52/100).	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Royston, 2001	Unclear	Unlikely Sealed envelope.	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: unclear No information provided	Mortality: Unlikely Blood transfusion: unclear	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of selective reporting	Unlikely Adequate follow up	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.

Schaden, 2012	By date of admission.	Likely	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Likely No blinding	Likely No blinding	Unlikely No trial registration available, unable to assess selective outcome reporting because of the overall quality of the trial and publication	Unlikely Complete follow up	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Shore-Lesserson, 1999	Central generation of table of random numbers.	Unlikely Sealed envelopes	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Unlikely Data entry person was blinded to group assignment. Transfusions in the ICU after the first postoperative hour were performed at the discretion of the ICU physician, who was blinded to the patient's group assignment	Unlikely	Unlikely Yes. Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of selective reporting	Unlikely Adequate follow up	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Wang, 2010	No information provided	Unclear No information provided	Unlikely No information provided, but patients could not influence the treatment or results.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely No information provided, but adequate blinding appears highly	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely No information provided and adequate blinding appears highly	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of	Unlikely Appears to have adequate follow-up	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.

				unlikely, but unlikely that this influenced the mortality rates.	unlikely, but unlikely that this influenced the mortality rates.	selective reporting		
Weber, 2012	Computer-generated using a balanced (allocation ratio 1:1) block wise (20x10) randomizations	Unlikely Central allocation	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely No blinding was performed, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Mortality: Unlikely Blood transfusion: Likely No blinding was performed, but unlikely that this influenced the mortality rates.	Unlikely Clinical trial NCT00997841. Comparing with trial registration we found no indications of selective reporting	Likely Complete data, but terminated early due to an interim analysis at 50% of the planned sample size	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.
Westbrook	Unclear	Unclear	Unlikely Patients could not influence the treatment or results.	Unclear	Unclear	Unlikely Unable to compare with protocol or trial registration but appears to be free of selective reporting	Unlikely Appears adequate follow up	Unlikely Intention to treat is not an issue, no contamination could occur.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Balendran 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Barinov 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Bilecen 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Blasi 2017	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Brohi 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Buscher 2017	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Carter 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Chang 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Collins 2016	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Collins 2017	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Connelly 2016	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
De Pietri 2016	Populatie voldoet niet – mensen met bloeding uitgesloten
Deppe 2016	Alle studies in WikkelsØ (2016) en de review van Wikkelso is breder
Einersen 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Ellenberger 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Fabbro 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Fahrendorff 2017	Alle studies in WikkelsØ (2016) en de review van Wikkelso is breder
Franchini 2018	Alle studies in WikkelsØ (2016) en de review van Wikkelso is breder
Gautam 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Gehrie 2016	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Guan 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Hall 2016	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen en andere populatie
Hanke 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Howard 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Kozek 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Laursen 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Leeper 2017	Geen RCT, associatie tussen fibrinolyse en uitkomsten
Li 2018	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Lodewyks 2018	Alle studies, behalve Karkouti 2016, in WikkelsØ (2016) en deze review is alleen gericht op cardiale operaties. Studie van Karkouti vergelijkt niet TEG/ROTEM met conventionele testen
Lukas 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
McCrossin 2016	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Meesters 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Rafiq 2016	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Ranucci 2016	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Rizza 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Roullet 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Rymuza 2018	Geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Schott 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Scott 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review

Serraino 2017	Alle studies in WikkelsØ (2016) en de review van WikkelsØ is breder
Sharma 2018	Geen RCT en geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen
Sharp 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Shin 2017	Voldoet niet aan design en interventie (geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen)
Smart 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review.
Somani 2017	Voldoet niet aan design en interventie (geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen)
Stettler 2018a	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Stettler 2018b	Voldoet niet aan design en interventie (geen vergelijking TEG/ROTEM met conventionele testen)
Tonglet 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Veigas 2016	Systematische review zonder RCTs
Vlot 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
Welling 2018	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review
WikkelsØ 2017	Voldoet niet aan design - geen RCT/systematische review

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2016 – november 2018	1 exp Thrombelastography/ or (thrombelastogra* or thromboelastogra* or thromboelastom* or (thromb* adj2 (elastogra* or elastom*)) or rotem or roteg or teg).ti,ab,kw. (6938) 2 limit 1 to english language (5029) 3 limit 2 to yr="2016 -Current" (1335) 4 (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/)) (374915) 5 (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/) (1805504) 6 3 and 4 (31) 7 3 and 5 (173) 8 6 or 7 (187) = 187 (186 uniek)	**419**
Embase (Elsevier)	('thromboelastography'/exp OR 'thromboelastometry'/exp OR 'thromboelastogra*':ab,ti OR 'thrombelastogra*':ab,ti OR (thromb* NEAR/2 (elastogra* OR elastom*)):ab,ti OR 'thromboelastom*':ab,ti OR rotem:ab,ti OR roteg:ab,ti OR teg:ab,ti) AND (english)/lim AND (2016-2018)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *<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) *<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 = 358 (353 uniek)	

Geldigheid en Onderhoud

Module[1]	Regiehouder(s)[2]	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn[3]	Frequentie van beoordeling op actualiteit[4]	Wie houdt er toezicht op actualiteit[5]	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling[6]
Stollingscorrectie op basis van TEG/ROTEM			Bij publicatie van de iTACTIC studie de module moet worden herzien.			

[1] Naam van de module

[2] Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

[3] Maximaal na vijf jaar

[4] (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

[5] regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

[6] Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Peri-operatief gebruik tranexaminezuur bij kinderen

Uitgangsvraag
Is het effectief om preventief tranexaminezuur te geven aan kinderen die een operatie met hoog bloedingsrisico ondergaan?

Inleiding
Sommige operatieve ingrepen bij kinderen kunnen gepaard gaan met een groot bloedverlies. Aangezien kinderen weinig circulerend bloedvolume hebben, kunnen ze minder goed compenseren voor dit perioperatieve bloedverlies, waardoor er sneller perioperatieve complicaties als een verworven coagulopathie, acidose vorming, of hypotensie kunnen optreden, welke het bloedverlies op hun beurt weer negatief beïnvloeden. Om dit bloedverlies tegen te gaan, kan tranexaminezuur worden gegeven tijdens de operatie. Tranexaminezuur is een antifybrinoliticum en werkt daarmee stollingsbevorderend. Om de toegevoegde waarde van de juiste dosering tranexaminezuur bij operaties in kinderen vast te stellen werd met behulp van een systematisch literatuur 'search' gezocht naar een wetenschappelijke onderbouwing van het preventief toedienen van tranexaminezuur aan kinderen die een operatie met een hoog bloedingsrisico ondergaan.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vragen:

Wat is het effect van het preventief toedienen van tranexaminezuur in vergelijking met het niet preventief toedienen van tranexaminezuur aan kinderen van 0-18 jaar, die een operatie ondergaan waarbij een reëel risico bestaat op het optreden van groot bloedverlies.
Dit effect wordt gemeten als vermindering van peri-operatief bloedverlies, verminderd gebruik van stollingscorrigerende medicatie of bloedproducten, en verminderd optreden van complicaties.

P: kinderen van 0 tot 18 jaar die een ingreep met hoog bloedingsrisico ondergaan;
I: tranexaminezuur;
C: geen tranexaminezuur of placebo;
O: bloedverlies peri-operatief en postoperatief;
aantal transfusies in milliliters of eenheden;
noodzaak tot stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie zoals DDAVP, Novoseven;
optreden van trombose (diepe veneuze trombose (DVT); veneuze trombo-embolie (VTE));
pPulmonaire embolie (PE);
optreden van epilepsie;
opnameduur.

De werkgroep achtte bloedverlies peri-operatief, bloedverlies postoperatief, het aantal transfusies/zakjes en stollingscorrecties door middel van andere stollingsbevorderende medicatie (zoals DDAVP/Novoseven) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en trombose (diepe veneuze trombose (DVT); veneuze trombo-embolie (VTE); pulmonaire embolie (PE)), en opnameduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

De werkgroep sloot aan bij de door GRADE aangegeven default grenzen van 0,5 SD voor continue uitkomstmaten, RR < 0,75 of > 1,25) (GRADE recommendation) of Standardized Mean Difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot), als uitkomstmaat voor een klinisch relevant verschil.

Omdat in Nederland alleen tranexaminezuur wordt gebruikt, zijn andere antifibrinolytica buiten beschouwing gelaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 5 december 2018 met zoektermen gezocht naar studies over gebruik van tranexaminezuur bij kinderen die een ingreep met hoog bloedingsrisico ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 181 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectief gerandomiseerde studies naar 1/ bloedverlies, aantal transfusies (milliliter of eenheden), stollingscorrectie als gevolg van peri-operatief verworven coagulopathie, optreden van trombose of epilepsie, en de opnameduur, bij 2/ kinderen die een ingreep met hoog bloedingsrisico ondergaan en 3/ die tranexaminezuur ontvingen in vergelijking met 4/ kinderen die dezelfde ingreep ondergaan, maar aan wie geen tranexaminezuur of een placebo is gegeven.

Studies werden geëxcludeerd wanneer de patiëntenpopulatie kinderen met preëxistente coagulopathie of stollingsstoornis betrof of wanneer meer dan 10% patiënten ouder was dan 18 jaar. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 69 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 61 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 8 studies definitief geselecteerd:

- 1 review scoliose;
- 1 review en 1 additionele studie craniosynostose;
- 1 review cardiochirurgie;
- 3 studies tonsillectomie;
- 1 studie palatoplastiek.

Acht 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 tabellen.

Samenvatting literatuur
Scoliose
Beschrijving studies
In de Cochrane review van McNicol (2016) is gekeken naar het effect van aprotonine, tranexaminezuur en aminocapronzuur op het ontstaan van peri-operatief bloedverlies en de transfusiebehoefte bij kinderen die een chirurgische correctie van een scoliose ondergaan. De search van McNicol (2016) is niet beperkt op datum en taal. Er is gezocht tot 8 oktober 2015. Artikelen zijn alleen geïncludeerd wanneer het een RCT betrof. Gedetailleerde inclusiecriteria zijn opgenomen in de evidencetabel. De Cochrane review includeerde negen studies, waarvan drie studies (En, 2014; Neilipovitz 2001; Sethna, 2005) wél preventief toedienen van tranexaminezuur vergelijken met níet toedienen van tranexaminezuur en daarmee relevant zijn voor de beantwoording van onze uitgangsvraag. Echter, bij opvragen van de bronstudies, bleek dat één van de drie studies een abstract betrof (En, 2014), waarin details over study design en patiëntkarakteristieken ontbraken. Om deze reden wordt dit abstract niet meegenomen in deze systematische literatuuranalyse.

De studie van Neilipovitz (2001) werd gesponsord door een farmaceutisch bedrijf en Sethna (2005) rapporteerde geen financieringsbron.

Neilipovitz (2001) en Sethna (2005) includeerden beiden kinderen met scoliose. Neilipovitz (2001) includeerde 40 patiënten, 22 in de tranexaminezuurgroep (interventie) versus 18 in de placebogroep. De gemiddelde leeftijd van de interventiegroep was 14,1 (± 2,1) jaar en van de placebogroep 13,7 (± 2,5) jaar (controle). De oplaaddosis werd gegeven nadat de patiënt gepositioneerd was. Er werd 10 mg/kg tranexaminezuur iv toegediend, gevolgd door een continue infusie van 1mg/kg/uur, totdat de huid weer gesloten was. Gehanteerde transfusie trigger was een hemoglobine niveau lager dan 4,3 mmol/l (7 g/dL) of klinische symptomen van hypovolemie. De studie rapporteert niet welk placebo de controlegroep ontving. Voor de Nederlandse praktijk, ligt de gebruikte dosering lager dan gemiddeld gebruikt wordt.

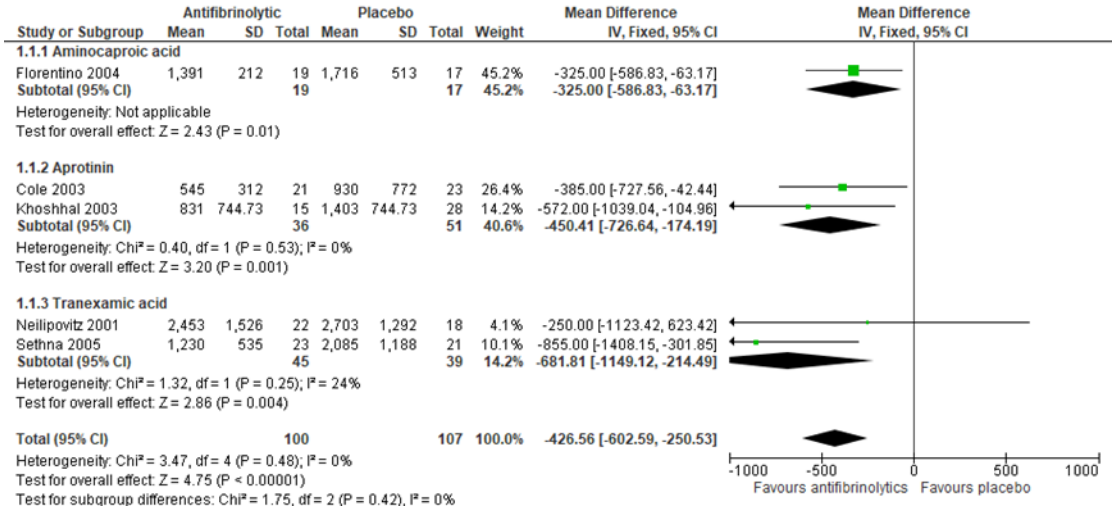
Sethna (2005) includeerde 44 patiënten, waarvan 23 in de tranexaminezuurgroep versus 21 in de placebogroep. De gemiddelde leeftijd van de interventiegroep was 13,6 (± 1,8) jaar en van de placebogroep 14,0 (± 2,0) jaar. Er werd in 15 minuten 100 mg/kg tranexaminezuur toegediend, gevolgd door een continue infusie van 10 mg/kg/uur totdat de huid gesloten was. De oplaaddosis werd gegeven na inductie van de anesthesie en voor incisie van de huid. Gehanteerde transfusiedrempel was een hematocrietwaarde lager dan 25%, of voor sommige patiënten met secundaire scoliose een hematocriet lager dan 27%. De controlegroep ontving een zoutoplossing (0,9%). Voor de Nederlandse praktijk, ligt de gebruikte dosering hoger dan gemiddeld gebruikt wordt.

<u>Resultaten</u>

Gemiddelde totale Bloedverlies (mL)

McNicol (2016) voerde een meta-analyse uit voor het gemiddelde totale bloedverlies in mL. Hierbij is het intra- en postoperatieve bloedverlies samen genomen. Tranexaminezuur verlaagde het gemiddelde totale bloedverlies met 681,81 mL (Mean Difference: -681,81 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) -1149,12 tot -214,49), *zie analyse 1.1.3* in figuur 1).

Figuur 1 Meta-analyse: het gemiddelde totale bloedverlies (mL) bij antifibrinolytica ten opzichte van placebo uitgesplitst naar subgroepen aminocapronzuur, aprotonine en tranexaminezuur (Bron: McNicol, 2016)

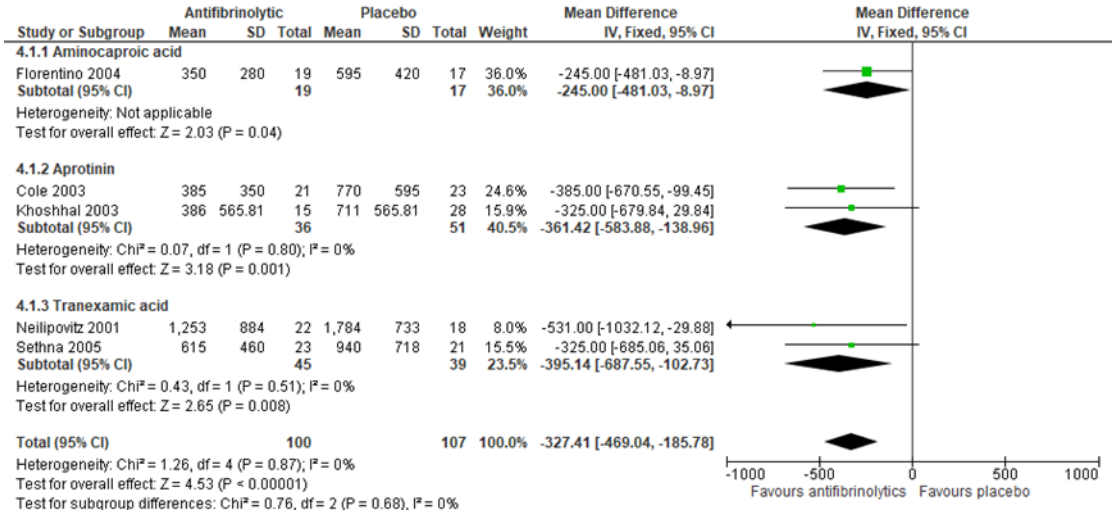


Aantal transfusies/zakjes (gemiddelde getransfundeerd bloed in mL)

McNicol (2016) voerde een meta-analyse uit voor de gemiddelde hoeveelheid getransfundeerd bloed in mL (intra-operatief en postoperatief samen). Dit betrof zowel allogeen als autoloog getransfundeerd bloed. Er waren geen studies die tranexaminezuur onderzochten en exclusief allogene transfusies onderzochten.

Tranexaminezuur verminderde het gemiddelde totale getransfundeerde bloed met 395,14 mL (Mean Difference (95%-CI -687,55 tot -102,73), p<0.05 *zie analyse 4.1.3* in figuur 2).

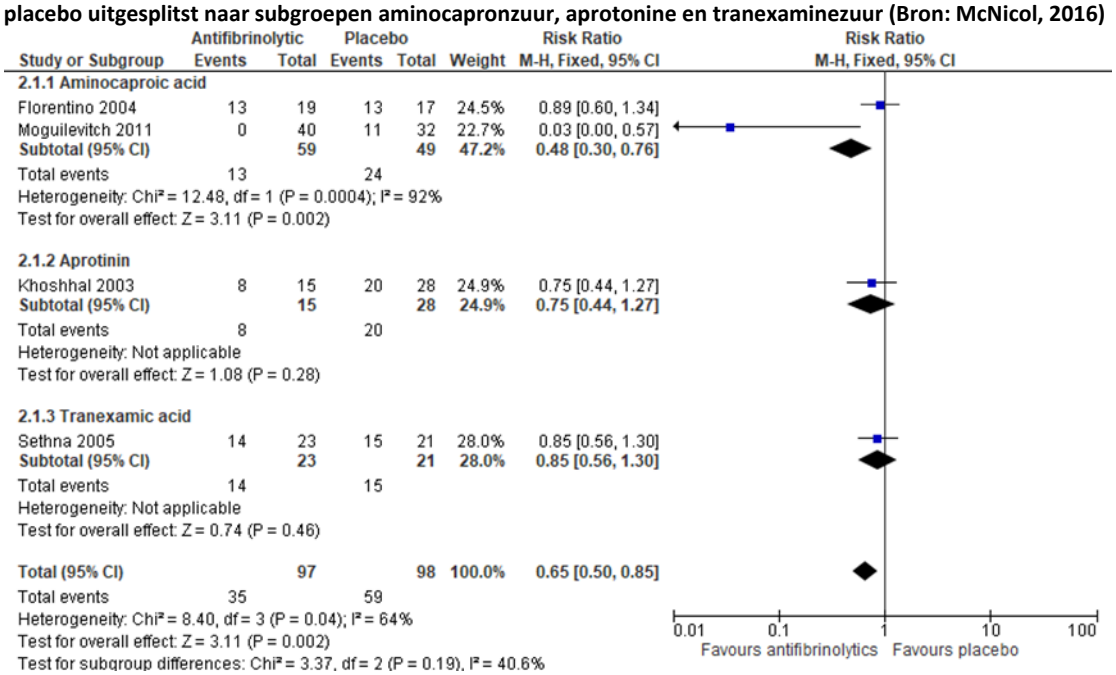
Figuur 2 Meta-analyse: gemiddelde hoeveelheid getransfundeerd bloed (mL) bij antifibrinolytica ten opzichte van placebo uitgesplitst naar subgroepen aminocapronzuur, aprotonine en tranexaminezuur (Bron: McNicol, 2016)



Aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen

McNicol (2016) voerde een meta-analyse uit voor het aantal kinderen dat tijdens een scioliosecorrectie zowel allogeen als autoloog getransfundeerd bloed als transfusie heeft ontvangen. In deze meta-analyse rapporteerde alleen de studie van Sethna (2005) het aantal patiënten dat een transfusie ontving in beide studiearmen. Deze studie rapporteerde geen significant verschil tussen patiënten in de tranexaminezuurgroep in vergelijking met de placebogroep als gekeken wordt naar aantal bloedtransfusies. In totaal ontvingen 14 van de 23 patiënten (60,1%) in de tranexaminezuur groep een bloedtransfusie in vergelijking met 15 van de 21 patiënten (71,4%) in de placebogroep (RR 0,85 (95% CI 0,56 tot 1,30) *zie analyse 2.1.3* in figuur 3).

Figuur 3: Meta-analyse: aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen bij antifibrinolytica ten opzichte van placebo uitgesplitst naar subgroepen aminocapronzuur, aprotonine en tranexaminezuur (Bron: McNicol, 2016)



Stollingscorrecties
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Trombose
Alleen de studie van Sethna (2005) rapporteerde de uitkomstmaat trombose voor de vergelijking tranexaminezuur versus placebo. In de review werden geen gegevens beschreven over het gebruik van tromboseprofylaxe. Zowel in de tranexaminezuur groep (n=23) als in de placebogroep (n=21) trad geen trombose op. Op basis van de beschikbare data en aantallen kan daarom ook geen conclusie getrokken worden over deze uitkomstmaat.

Epilepsie
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Opnameduur
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd

Hartoperatie
Beschrijving studies
In de review van Faraoni (2012) is gekeken naar het effect van tranexaminezuur op bloedverlies en allogene bloedtransfusies bij kinderen die een hartoperatie ondergaan. De searchdatum is niet gerapporteerd, maar alle geïncludeerde studies werden teruggevonden door onze eigen search, die werd uitgevoerd op 05-12-2018 en die geen beperking in publicatiedatum had.

Faraoni (2012) includeerde alleen Engelstalige RCT's. Gedetailleerde inclusiecriteria zijn opgenomen in de evidence-tabel. De review includeerde acht studies (Bulutcu, 2005; Chauhan, 2004; Chauhan, 2003; Chauhan, 2004b; Reid, 1997; Zonis, 1996; Levin, 2000; Shimizu, 2011). De auteurs vermelden dat de resultaten kunnen zijn beïnvloed door het feit dat drie geïncludeerde studies door hetzelfde onderzoeksteam zijn gepubliceerd (Chauhan, 2003 tot 2004). Eén van de studies (Chauhan, 2004) bevat vier verschillende interventiegroepen met elk een andere toedieningsvorm en dosering van tranexaminezuur, maar gebruikt hierbij steeds dezelfde controlegroep. Er is überhaupt grote variabiliteit in de doserings- en infusieschema's van het tranexaminezuur tussen de verschillende studies (zie figuur 4). Tevens is het belangrijk om te noteren dat niet alle studies het gehanteerde transfusiebeleid rapporteerden.

De doseringen en infusieschema's die in de drie studies van Chauhan werden gehanteerd komen het meest overeen met de doseringen die in de Nederlandse praktijk worden gebruikt voor cardiochirurgische ingrepen, te weten oplaad 10 tot 15mg/kg, onderhoud 5 mg/kg/uur. Echter, in alle drie de studies werden patiënten in hetzelfde centrum, en in dezelfde periode geïncludeerd. Daarnaast hebben de artikelen veel tekstuele overlap. De auteurs melden hier zelf niks over, waardoor voor het analyseren van de resultaten in deze review de kwaliteit van deze studies in twijfel wordt getrokken. Het is onduidelijk of het om verschillende patiëntenpopulaties gaat en ook lijkt er steeds naar dezelfde placebo groep van n=30 verwezen te worden. Dit suggereert dat er niet voor elke interventie een nieuwe placebo groep parallel heeft meegelopen. Ook wordt het door de werkgroepleden van de richtlijnencommissie zeer onwaarschijnlijk geacht dat er in één centrum, gedurende dezelfde periode, drie separate RCT's liepen, met 7 verschillende doseringsschema's, en zonder overlap tussen patiënten. Om bovenstaande redenen worden ook de resultaten uit de sensitiviteitsanalyse beschreven die is uitgevoerd door Faraoni (2012) waarin de studies van Chauhan zijn geëxcludeerd.

Figuur 4 gehanteerde doserings- en infusieschema per studie; ID = Induction-dosage, ECC = Extra corporal circuit, CI = continuous infusion

Study	Year	Placebo, *n*	TXA group, *n*	ID (mg kg^{-1})	ECC (mg kg^{-1})	End ECC (mg kg^{-1})	CI (mg kg^{-1} h^{-1})
Bulutcu *et al.* [14]	2005	24	25	100	100	100	0
Chauhan *et al.* [10]	2004	30	30	50	0	0	0
Chauhan *et al.* [10]	2004	30	30	10	0	0	1 (8 h)
Chauhan *et al.* [10]	2004	30	30	10	10	10	0
Chauhan *et al.* [10]	2004	30	30	20	0	20	0
Chauhan *et al.* [12]	2003	24	96	10	10	10	0
Chauhan *et al.* [11]	2004	50	50	10	10	10	0
Reid *et al.* [13]	1997	21	20	100	0	100	10
Zonis *et al.* [15]	1996	42	40	50	0	0	0
Levin *et al.* [16]	2000	28	28	50	0	0	0
Shimizu *et al.* [17]	2011	79	81	50	50	0	15

ID: bolus received at induction; ECC: bolus administered in the ECC prime; End ECC: bolus received at the end of ECC; CI: continuous infusion.

<u>Resultaten</u>

Hieronder volgen de resultaten per uitkomst-parameter.

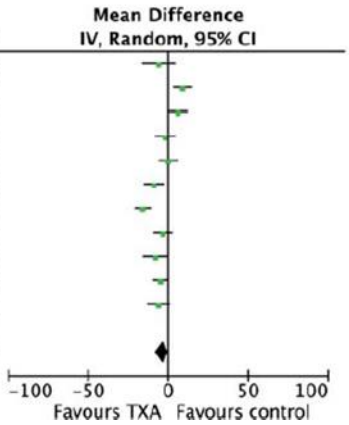
Gemiddelde totale Bloedverlies (mL/kg)

Faraoni (2012) voerde een meta-analyse uit voor het gemiddelde totale bloedverlies in mL (van starten OK tot 24 uur postoperatief) per kilo. De groep met tranexaminezuur behandeling verloor gemiddeld 3,61 mL/kg minder bloed dan de controlegroep (MD -3,61 (95%-CI -8,08 tot 0,85)). Zie figuur 5.

Figuur 5 verschil in bloedverlies (ml/kg) 24 uur postoperatief voor tranexaminezuur versus placebo

	Tranexamic Acid			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Bulutcu et al (14)	34	19	25	40	18	24	7.0%	-6.00 [-16.36, 4.36]
Chauhan et al (10) 1	31	12	30	22	12	30	9.4%	9.00 [2.93, 15.07]
Chauhan et al (10) 2	28	12	30	22	12	30	9.4%	6.00 [-0.07, 12.07]
Chauhan et al (10) 3	20	13	30	22	12	30	9.2%	-2.00 [-8.33, 4.33]
Chauhan et al (10) 4	22	12	30	22	12	30	9.4%	0.00 [-6.07, 6.07]
Chauhan et al (11)	27	14	50	36	18	50	9.2%	-9.00 [-15.32, -2.68]
Chauhan et al (12)	20	9	96	36	12	24	9.9%	-16.00 [-21.13, -10.87]
Levin et al (16)	14.25	8.9	28	17.55	13.2	28	9.5%	-3.30 [-9.20, 2.60]
Reid et al (13)	26	7	20	34	17	21	8.4%	-8.00 [-15.89, -0.11]
Shimizu et al. (17)	18.6	12.8	81	23.5	18.1	79	10.0%	-4.90 [-9.77, -0.03]
Zonis et al (15)	21.1	12	40	27.2	20.3	42	8.8%	-6.10 [-13.28, 1.08]
Total (95% CI)			**460**			**388**	**100.0%**	**-3.61 [-8.08, 0.85]**

Heterogeneity: Tau^2 = 45.83; Chi^2 = 55.11, df = 10 (P < 0.00001); I^2 = 82%
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)



Faraoni (2012) voerde voor deze uitkomstmaat nog een sensitiviteitsanalyse uit zonder de studies van Chauhan. De groep in de tranexaminezuur groep verloor dan gemiddeld 5,22 mL/kg minder bloed dan de controlegroep (MD -5,22 (95%-CI -8,16 tot -2,28)) (Tabel 6).

Tabel 6 Sensitiviteitsanalyse voor de uitkomstmaten bloedverlies, transfusie van erytrocyten (RBC), plasma (FFP) en trombocyten (PLT) (mg/kg) zonder de studies van Chauhan

Subgroup	Studies, (*n*)	Patients (*n*)	Random	95% CI	I^2 (%)	Fixed	95% CI	I^2 (%)
Blood losses (ml kg^{-1})								
Overall	11	848	−3.61	(−8.08, −0.85)	82	−3.79	(−5.67, −1.92)	82
Without Ref. [10]	7	608	−7.82	(−11.54, −4.10)	57	−8.04	(−10.41, −5.68)	57
Without Chauhan et al.	5	388	−5.22	(−8.16, −2.28)	0	−5.22	(−8.16, −2.28)	0
RBC transfusion (ml kg^{-1})								
Overall	9	710	−6.38	(−8.28, −4.47)	0	−6.38	(−8.28, −4.47)	0
Without Ref. [10]	5	470	−7.57	(−10.17, −4.98)	0	−7.57	(−10.17, −4.98)	0
Without Chauhan et al.	3	250	−9.08	(−15.04, −3.12)	39	−8.83	(−13.48, −4.19)	39
FFP transfusion (ml kg^{-1})								
Overall	8	669	−5.52	(−7.54, −3.50)	0	−5.52	(−7.54, −3.50)	0
Without Ref. [10]	4	429	−6.19	(−8.93, −3.45)	4	−6.19	(−8.87, −3.52)	4
Without Chauhan et al.	2	209	−4.48	(−10.27, 1.31)	40	−4.13	(−8.49, 0.23)	40
PLT transfusion (ml kg^{-1})								
Overall	7	520	−3.7	(−5.40, −2.00)	0	−3.7	(−5.40, −2.00)	0
Without Ref. [10]	3	180	−3.12	(−7.09, 0.96)	53	−3.55	(−6.277, −0.83)	53
Without Chauhan et al.	1	160	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Aantal transfusies/zakjes (mL/kg)
Faraoni (2012) voerde een meta-analyse uit voor de gemiddelde hoeveelheid allogeen getransfundeerd bloed in mL/kg (24 uur postoperatief). Patiënten in de tranexaminezuur groep ontvingen gemiddeld 6,38 mL/kg minder **RBC-transfusies** (MD -6,38 (95%-CI -8,28 tot -4,47) zie analyse A, figuur 7). Patiënten in de tranexaminezuur groep ontvingen gemiddeld 5,52 mL/kg minder Plasma**-transfusies** (MD -5,52 (95%-CI -7,54 tot -3,50) zie analyse B, figuur 7). Patiënten in de tranexaminezuur groep ontvingen gemiddeld 3,7 mL/kg minder **PLT-transfusies** (MD -3,7 (95%-CI -5,40 tot -2,00) zie analyse C, figuur 7).

Ondanks de kleine volumina verschil, is dit vertaald naar de kliniek een derde tot een halve transfusie minder, aangezien transfusies bij kinderen worden berekend op 15 mL/kg of 1 eenheid per keer.

Faraoni (2012) voerde voor deze uitkomstmaat een sensitiviteitsanalyse uit zonder de studies van Chauhan (zie tabel 1). Patiënten in de tranexaminezuur groep ontvingen gemiddeld 9,08 mL/kg minder **erytrocyten** (**RBC)-transfusies** (MD -9,08 (95%-CI -15,04 tot -3,12). Patiënten in de tranexaminezuur groep ontvingen gemiddeld 4,48 mL/kg minder **Plasma-transfusies** (FFP) (MD -4,48 (95%-CI -10,27 tot 1,31). Voor de trombocyten (**PLT)-transfusies** bleef maar één studie over, dus is hier geen meta-analyse voor uitgevoerd.

Figuur 7 RBC transfusie (A), PLT (B) en plasma (FFP - C) in ml/kg, 24 uur postoperatief voor tranexaminezuur versus placebo.

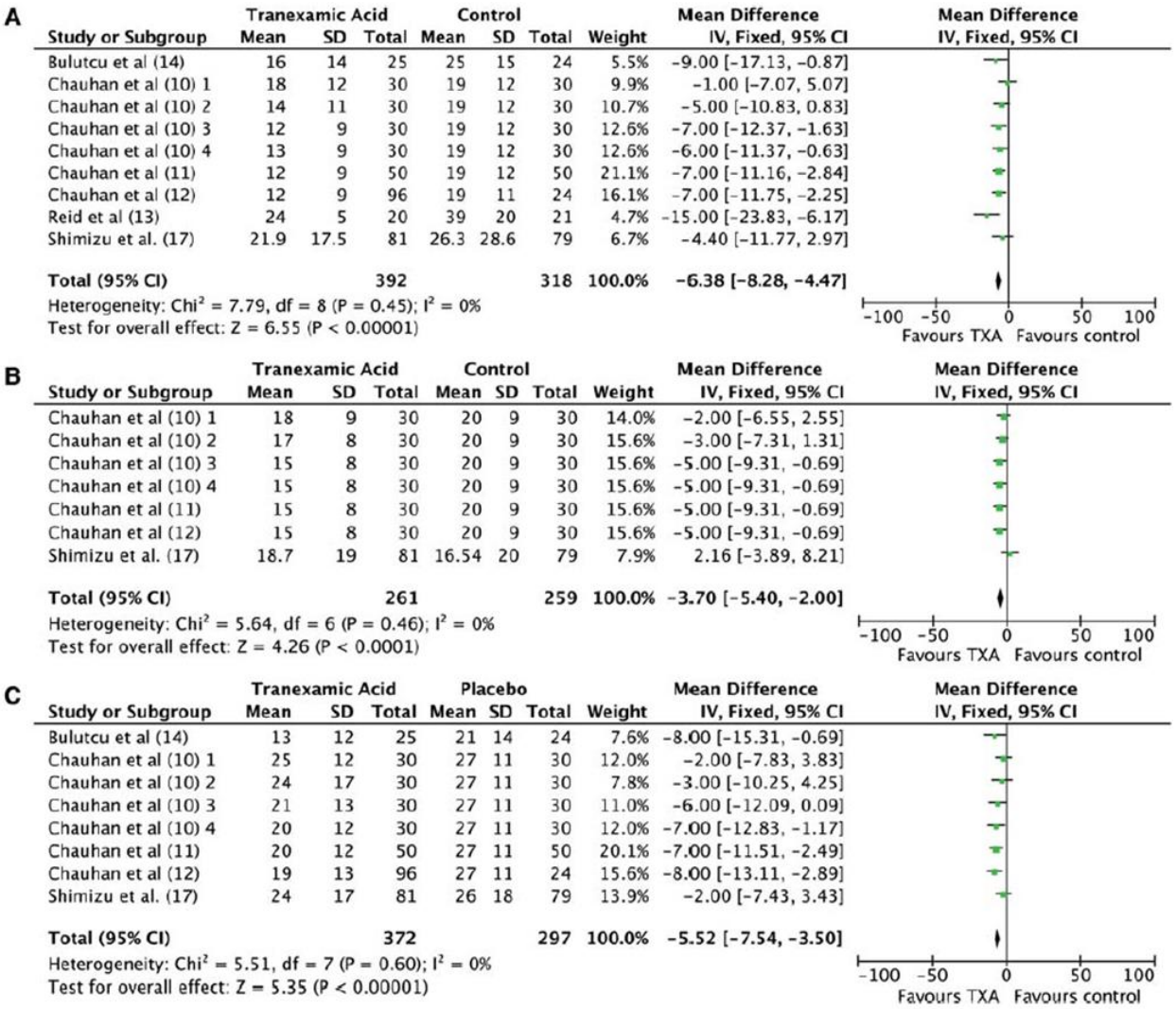


Figure 3: (**A**) RBC transfusion, (**B**) PLT transfusion and (**C**) FFP transfusion expressed in ml kg^{-1} day^{-1} for TXA versus placebo. 95% CI: 95% confidence interval.

Aantal patiënten die geen bloedtransfusies ontvingen
Deze uitkomstmaat werd niet in de review van Faraoni (2012) gerapporteerd.

Stollingscorrecties
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Trombose
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Epilepsie
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Opnameduur
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Tonsillectomie

Beschrijving studies

In de dubbel-geblindeerde RCT van Brum (2012) is gekeken naar het effect van tranexaminezuur op het intra-operatieve bloedverlies en het optreden van postoperatieve (na)bloedingen bij kinderen die een adenotonsillectomie ondergingen. Brum (2012) includeerde 95 patiënten, waarvan 47 in de tranexaminezuurgroep versus 48 in de placebogroep. De gemiddelde leeftijd van de interventiegroep was 6,43 (± 2,23) jaar en van de controlegroep 7,33 (± 2,66) jaar. Er was geen verschil in geslacht tussen de groepen, maar ondanks randomisatie was gewicht en leeftijd van de tranexaminezuur groep lager dan de controlegroep (respectievelijk p = 0,07 en p = 0,04). In de voorbereidingsruimte/holding werd een oplaad van 10 mg/kg tranexaminezuur intraveneus gegeven in 1 uur gevolgd door 8 en 16 uur na de eerste toediening een nieuwe dosis van 10 mg/kg. De controlegroep ontving een zoutoplossing (0,9%) met identiek volume, kleur en textuur als tranexaminezuur, toedieningen werden bereid in de ziekenhuisapotheek. Pijnmedicatie middels NSAIDs werd vermeden.

In de RCT van Soliman (2015) is gekeken naar zowel het effect van tranexaminezuur als het effect van 2 verschillende doseringen tranexaminezuur op het intra-operatieve bloedverlies bij kinderen die een tonsillectomie ondergingen. Er werden 225 patiënten geïncludeerd verdeeld over drie groepen. Interventiegroep A (n=75) ontving na inductie in 10 minuten 10 mg/kg intraveneus tranexaminezuur, interventiegroep B (n=75) ontving na inductie in 10 minuten 15 mg/kg intraveneus tranexaminezuur plus een continue infusie van 5 mg/kg/uur gedurende de operatie. Er werden tevens 75 kinderen geïncludeerd in de controlegroep. Zij ontvingen geen tranexaminezuur. De studie rapporteerde niet welk placebo de controlegroep ontving.

De gemiddelde leeftijd van de kinderen in interventiegroep A was 7,14 (± 2,35) jaar, van interventiegroep B, 7,0 (± 2,32) en van de controlegroep 7,10 (± 2,45) jaar. Anesthetica werd toegediend volgens een vastgelegd protocol.

In de RCT van Santosh (2016) is ook gekeken naar het effect van tranexaminezuur op intra-operatief bloedverlies bij kinderen die een tonsillectomie ondergingen. Santosh (2016) includeerde 50 patiënten, waarvan 25 in de tranexaminezuur groep versus 25 in de controlegroep. De gemiddelde leeftijd lag tussen 13,5 en 14,5 jaar. Patiënten in de interventiegroep ontvingen drie tot vier uur pre-operatief eenmalig 10 mg/kg tranexaminezuur intraveneus. De controlegroep ontving geen tranexaminezuur, maar de studie rapporteerde niet welk placebo wel gegeven werd.

Resultaten

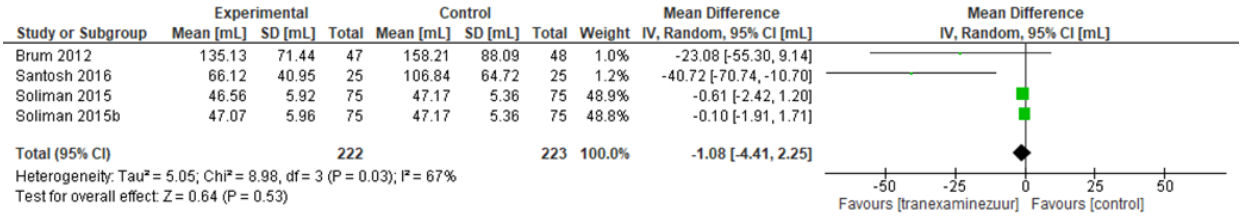
Hieronder volgen de resultaten per uitkomst-parameter.

Gemiddelde totale Bloedverlies (mL)

Drie studies rapporteerden het gemiddelde totale bloedverlies (mL). In de studie van Brum werd geen significant verschil (p = 0,195) gevonden in bloedverlies tussen de tranexaminezuurgroep (135,13 ± 71,44 mL) versus placebogroep (158,21 ± 88,09). In de studie van Soliman (2015) werd ook geen significant verschil (p = 0,691) gevonden in bloedverlies tussen patiënten die tranexaminezuur ontvingen als eenmalige bolus of met onderhoudsinfuus erna (groep A: 46,56 ± 5,92 mL, groep B: 47,07 ± 5,96 mL) ten opzichte van patiënten die dit niet kregen (47,17 ± 5,36 mL). Santosh (2016) rapporteerde wel een significant verschil in bloedverlies (p < 0,01) tussen de tranexaminezuur groep (66,12 ± 40,95 mL) en de controlegroep (106,84 ± 64,72 mL). Wat hierin opvalt is, dat de patiënten hier tieners zijn in plaats van kinderen en dat de oplaad tranexaminezuur ruim pre-operatief gegeven werd.

Een meta-analyse die werd uitgevoerd voor deze uitkomstmaat vond echter geen klinisch relevant verschil voor bloedverlies in mL ten voordele van tranexaminezuur of placebo (MD -1,08 (95%-CI -4,41 tot 2,25) (Figuur 8).

Figuur 8 Meta-analyse van het gemiddelde totale bloedverlies (mL) bij tranexaminezuur ten opzichte van de controlegroep



Aantal transfusies/zakjes
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Aantal patiënten die geen bloedtransfusies ontvingen tijdens of na de ingreep als gevolg van nabloeding
Er was geen sprake van intra-operatieve noch postoperatieve bloedingen met klinisch significantie, gedefinieerd als ziekenhuis heropname, bloedtransfusie of chirurgische re-interventie. Derhalve zijn er geen bloedtransfusies toegediend aan kinderen in beide studiearmen. Vanwege de beperkte beschikbare data kan geen conclusie getrokken worden over deze uitkomstmaat.

Stollingscorrecties
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Trombose
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Epilepsie
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Opnameduur
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd

Craniosynostose
Beschrijving studies
In de review van White (2015) is gekeken naar de effectiviteit van verschillende interventies om allogene bloedtransfusiebehoefte te verminderen bij kinderen die een operatieve correctie van een craniosynostose ondergaan. Er is gezocht tot juni 2012. Gedetailleerde inclusiecriteria zijn opgenomen in de evidencetabel. De review includeert 18 studies, waarvan drie studies (Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011) prospectief gerandomiseerde studies zijn die het effect van tranexaminezuur onderzochten. In de studie van Goobie (2011) ontving de interventiegroep (n=23) een oplaaddosis van 50 mg/kg tranexaminezuur gevolgd door een continue infusie van 5 mg/kg/uur gedurende de operatie. In de studie van Duran (2003) werd in de voorbereidingsruimte 15 mg/kg tranexaminezuur intraveneus toegediend. Dit werd gedurende de operatie iedere 4 uur herhaald, en tot 48uur postoperatief iedere 8 uur. In de studie van Dadure (2011) ontving de interventiegroep 15 mg/kg tranexaminezuur in 15 minuten (= 1,5 mL/kg) tegenover geen tranexaminezuur voor de controle groep. De controlegroep kreeg 1,5 mL/kg zout (0,9%) in 15 minuten. Daarnaast kregen patiënten in beide studiearmen eenmaal per week 600 U/kg erytropoëtine (EPO) gedurende twee weken en evt. nog een 3e keer bij

persisterende anemie. Tevens ontvingen alle patiënten orale ijzersuppletie (6 mg/kg/dg). Anesthetica werd toegediend volgens een vastgelegd protocol.

De studies (Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011) rapporteren het gehanteerde transfusiebeleid niet allemaal of niet op identieke wijze. Daarnaast is er aanzienlijke variatie in het volume van getransfundeerd bloed. Sommige studies presenteren data voor perioperatieve transfusies en sommige presenteren postoperatieve transfusiedata. Zover als mogelijk heeft White (2015) deze data geconformeerd tot een "totaal getransfundeerd bloedvolume" als identieke parameter.

In de dubbel geblindeerde RCT van Kim (2018) is gekeken naar het effect van tranexaminezuur op het bloedverlies bij kinderen die een chirurgische craniosynostose-correctie ondergingen. De studie rapporteert niet of het allogene of autologe bloedtransfusies betrof. Kim (2018) includeerde 48 patiënten, waarvan 23 in de tranexaminezuur groep versus 25 in de placebogroep. De mediane leeftijd van de interventiegroep was 12 (interkwartiel range 7 tot 22) maanden en van de controlegroep 14 (Interkwartiel range 8 - 30) maanden. Er werd gedurende 15 minuten een oplaaddosis van 10 mg/kg tranexaminezuur intraveneus toegediend gevolgd door een continue infusie van 5 mg/kg/u vanaf het begin van de operatie totdat de huid gesloten was. De controlegroep ontving een zoutoplossing (0.9%). Anesthetica werd toegediend volgens een vastgelegd protocol.

Resultaten

Hieronder volgen de resultaten per uitkomst-parameter.

Intra-operatief gemiddeld totaal bloedverlies (mL/kg)

Bloedverlies werd in de studie van Kim (2018) beschreven als het bloedverlies in milliliter per kilogram lichaamsgewicht. Patiënten in de tranexaminezuurgroep (gemiddeld bloedverlies80,6 ± 33,3 mL/kg) verloren minder bloed in vergelijking met patiënten in de controlegroep (115,6 ± 43,6 mL/kg) intra-operatieve (p = 0,03).

Aantal transfusies/zakjes (gemiddelde volume allogeen getransfundeerd bloed in mL)

De review van White (2015) rapporteerde het gemiddelde (totaal aantal milliliters) allogeen getransfundeerd bloed (zie tabel 9).

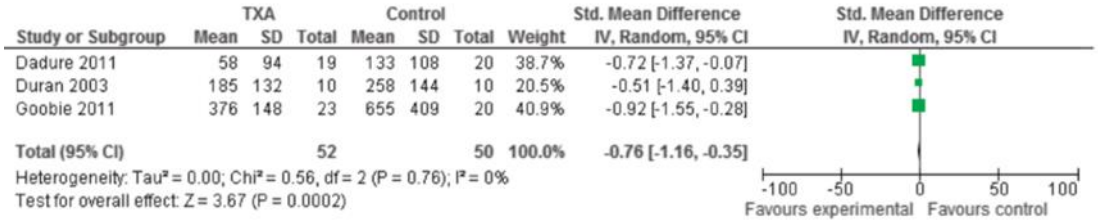
Tabel 9 Totaal volume allogeen getransfundeerd bloed tranexaminezuurgroep versus controlegroep

Studie	**Tranexaminzuurgroep** Gemiddelde (SD) volume allogeen getransfundeerd bloed in mL	**Controlegroep** Gemiddelde (SD) volume allogeen getransfundeerd bloed in mL	**Mean Difference** (95% CI)
Duran, 2003	185 (132)	258 (144)	-73 (-194,07 tot 48,07)
Dadure, 2011	58 (94)	133 (108)	-75 (-138,46 tot -11,54)
Goobie, 2011	376 (148)	655 (409)	-279 (-468,18 tot -89,82)

Aangezien het volume allogeen getransfundeerd bloed aanzienlijke varieerde tussen de drie studies (Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011) worden de resultaten geconformeerd naar "totaal getransfundeerd bloedvolume" waarvan de resultaten gepresenteerd worden als de Standardized Mean Difference (eenheidsloos). De meta-analyse laat dan een matig verschil zien in het gemiddelde volume allogeen getransfundeerd bloed in het voordeel van het gebruik van

tranexaminezuur ten opzichte van de controlegroep (SMD -0,76; 95% CI: -1,16 tot -0,35) (zie figuur 10).

Figuur 10 Meta-analyse van het effect van tranexaminezuur versus placebo op het "totaal getransfundeerd bloedvolume" van allogeen getransfundeerd bloed gepresenteerd als standardized mean difference (White, 2015)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Aantal transfusies/zakjes (intra-operatief gemiddelde volume getransfundeerd bloed in mL/kg)
Patiënten in de tranexaminezuurgroep ontvingen gemiddeld minder **rode bloedcellen** (RBC) tijdens de operatie (48,8 ± 16,8 mL/kg) in vergelijking met patiënten in de controlegroep (65,2 ± 24,2 mL/kg) (p = 0,010). Dit komt klinisch overeen met 2 tot 3 transfusies à 15 mL/kg RBC's minder in de groep kinderen die tranexaminezuur kreeg.

Patiënten in de tranexaminezuurgroep ontvingen gemiddeld minder **plasma** tijdens de operatie (19,4 ± 13,0 mL/kg) in vergelijking met patiënten in de controlegroep (28,1 ± 15,1 mL/kg) (p = 0,038). Dit komt klinisch overeen met ~1 transfusie minder in de groep die tranexaminezuur kreeg.

Er was geen significant verschil in het mediane intra-operatief ontvangen **trombocyten** (PLT) tussen de tranexaminezuurgroep (5,9 (interkwartiel range 0 tot 12,9) mL/kg) in vergelijking met de controlegroep (10 (interkwartiel range 2,1 tot 16,9) mL/kg) (p = 0,217).

Aantal patiënten die geen bloedtransfusies ontvingen
De studie van Kim (2018) rapporteerde het aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen. Zowel in de tranexaminezuur groep als in de placebogroep hadden alle patiënten tenminste één bloedtransfusie nodig.

Stollingscorrecties
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Trombose
Eén studie (Kim, 2018) rapporteerde de uitkomstmaat trombose. In deze studie werden geen gegevens beschreven over het gebruik van tromboseprofylaxe, maar gezien de jonge leeftijd waarop de correctie van de craniosynostose plaats vindt (gemiddeld 9 maanden) is dit ook niet geïndiceerd. Zowel in de tranexaminezuur-groep als in de placebogroep trad geen trombose op.

Epilepsie
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Opnameduur
Twee studies (Kim, 2018; Goobie, 2011) rapporteerden de opnameduur. Kim (2018) rapporteerde een gemiddelde opnameduur in de controlegroep van 10,9 ± 5,1 dagen versus 10,1 ± 3,6 dagen in de tranexaminezuurgroep (Mean Difference 0,8 (95%-CI -3,4 tot 1,8). Goobie

(2011) rapporteerde een gemiddelde opnameduur in de controlegroep van 72 ± 96 uur versus 72 ± 264 uur in de tranexaminezuurgroep.

Palatoplastiek

Beschrijving studies

In de dubbel-geblindeerde RCT van Arantes (2017) is gekeken naar het effect van intraveneus tranexaminezuur op het verminderen van intra-operatieve bloedingen en het optreden van oronasale fistels bij kinderen die een palatoplastiek ondergingen. De studie includeerde 70 patiënten, waarvan 35 in de tranexaminezuurgroep versus 35 in de placebogroep. De gemiddelde leeftijd van de interventiegroep was 6,43 (± 2,23) jaar en van de controlegroep 7,33 (± 2,66) jaar. In de voorbereidingsruimte/holding werd 10 mg/kg tranexaminezuur intraveneus toegediend in 15 minuten plus aansluitend een continue infusie gegeven van 1 mg/kg/uur gedurende de operatie. De controlegroep ontving een zoutoplossing (0,9%) bolus en infusie. Beiden infusies zijn kleurloos en daarmee werd blindering gewaarborgd voor de chirurgen . Anesthetica werd toegediend volgens een vastgelegd protocol.

Resultaten

Bloedverlies (mL/geschat totale bloedvolume)

Bloedverlies werd in deze studie beschreven als het percentage bloedverlies in mL ten opzichte van het totale geschatte bloedvolume van de patiënt. Het gemiddelde intra-operatieve bloedverlies in de controlegroep was 28,92mL (2,75% ± 1,92% van het totale bloedvolume) versus 28,36mL (2,42% ± 1,77% van het totale bloedvolume) in de tranexaminezuurgroep (p = 0,459).

Aantal patiënten die een bloedtransfusies ontvingen en aantal transfusies/zakjes

Zowel in de tranexaminezuur groep als in de placebogroep werden geen bloedtransfusies gegeven.

Stollingscorrecties

Eén van de 33 patiënten (3%) in de controlegroep ontving alsnog een antifibrinolyticum in de postoperatieve periode om een bloeding te behandelen. In de profylactisch toegediende tranexaminezuur groep ontvingen geen patiënten additionele antifibrinolytische behandeling voor late nabloedingen.

Trombose

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Epilepsie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Opnameduur

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Scoliose

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverlies en aantal transfusies/zakjes is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (mogelijke risk of bias door: inadequate concealment of allocation oftewel toewijzing aan randomisatie-arm, blindering en selectief rapporteren) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat trombose en aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen kan niet met GRADE beoordeeld worden gezien de beperkt beschikbare data bij kinderen.

Hartoperatie
De bewijskracht voor de uitkomstmaten bloedverlies en aantal transfusies/zakjes (allogeen getransfundeerd bloed) is met 2 niveaus verlaagd van 'hoog' naar 'laag', gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie), en heterogeniteit (doseringen van tranexaminezuur wijken af van de Nederlandse situatie)

Tonsillectomie
De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverlies is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (mogelijke risk of bias door inadequate randomisatie en blindering) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen kan niet met GRADE beoordeeld worden gezien de beperkte beschikbare data bij kinderen.

Craniosynostose
De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverlies is met 1 niveau verlaagd naar 'redelijk' gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal transfusies/zakjes (allogeen getransfundeerd bloed) is met 2 niveaus verlaagd naar 'laag' gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (mogelijke risk of bias door inadequate concealment of allocation en blindering) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten aantal transfusies/zakjes (erytrocyten, plasma en trombocyten) is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur is met 3 niveaus verlaagd naar 'laag' gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (mogelijke risk of bias door inadequate concealment of allocation en blindering) en het geringe aantal patiënten (imprecisie (2x)).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen en trombose kan niet met GRADE beoordeeld worden gezien de beperkte beschikbare data.

Palatoplastiek
De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverlies is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten die een bloedtransfusie ontvingen, het aantal transfusies/zakjes en stollingscorrecties kan niet met GRADE beoordeeld worden gezien de beperkte beschikbare data.

Conclusies
Scoliose

Laag GRADE	*Perioperatief bloedverlies* Profylactische toediening van tranexaminezuur kan het perioperatieve bloedverlies bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie ondergaan verminderen.

	Bronnen: (McNicol, 2016; Neilipovitz, 2001; Sethna, 2005)

Laag GRADE	*Aantal bloedtransfusies/zakjes* Toediening van tranexaminezuur kan het aantal bloedtransfusies/zakjes bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie ondergaan verminderen. *Bronnen: (McNicol, 2016; Neilipovitz, 2001; Sethna, 2005)*

- GRADE	*Aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen* Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of tranexaminezuur invloed heeft op het aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen na een chirurgische scoliosecorrectie. *Bronnen: (McNicol, 2016; Sethna, 2005)*

- GRADE	*Stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie* Er zijn geen studies gevonden die het effect van tranexaminezuur op stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie moeten ondergaan hebben onderzocht.

- GRADE	*Optreden trombose* Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen wat het effect van tranexaminezuur is op het optreden van trombose bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie moeten ondergaan. *Bronnen: (McNicol, 2016; Sethna, 2005)*

- GRADE	*Epilepsie* Er zijn geen studies gevonden die het risico-verhogende effect van tranexaminezuur op het optreden van epilepsie bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie moeten ondergaan hebben onderzocht.

- GRADE	*Opnameduur* Er zijn geen studies gevonden die het effect van tranexaminezuur op de opnameduur bij adolescenten die een chirurgische scoliosecorrectie moeten ondergaan hebben onderzocht.

<u>Hartoperatie</u>

Laag GRADE	*Aantal bloedtransfusies/zakjes* Toediening van tranexaminezuur zou het aantal bloedtransfusies/zakjes bij kinderen die een hartoperatie ondergaan kunnen verminderen. *Bronnen: (Faraoni, 2012)*

Laag GRADE	*Postoperatieve bloedverlies* Toediening van tranexaminezuur zou het postoperatieve bloedverlies bij kinderen die een hartoperatie ondergaan kunnen verminderen. *Bronnen: (Faraoni, 2012)*

- **GRADE**	*Overige uitkomstmaten* Er zijn geen cardiochirurgische studies gevonden die onderzocht hebben bij kinderen of het geven van tranexaminezuur effect heeft op: • Gebruik van stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie. • Opnameduur. • Optreden van trombose. • Optreden van epilepsie.

Tonsillectomie

Laag **GRADE**	*Intra-operatieve bloedverlies* Toediening van tranexaminezuur lijkt het intra-operatieve bloedverlies bij kinderen die een adeno- of tonsillectomie ondergaan niet te verminderen. *Bronnen: (Brum, 2012; Santosh, 2016, Soliman, 2015)*

- **GRADE**	*Aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen* Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of tranexaminezuur invloed heeft op het aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen na een adeno- of tonsillectomie. *Bronnen: (Brum, 2012)*

- **GRADE**	*Overige uitkomstmaten* Er zijn geen studies gevonden die het effect van tranexaminezuur hebben onderzocht bij kinderen die een adeno- of tonsillectomie moeten ondergaan, op: • het aantal transfusies/zakjes; • opnameduur; • het optreden van trombose; • het optreden van epilepsie.

Craniosynostose

Redelijk **GRADE**	*Intra-operatief bloedverlies* Toediening van tranexaminezuur vermindert waarschijnlijk het intra-operatieve bloedverlies bij kinderen die een operatie voor craniosynostose ondergaan. *Bronnen: (Kim, 2018)*

Laag **GRADE**	*Totaal aantal transfusies/zakjes* Toediening van tranexaminezuur kan het totaal aantal transfusies/zakjes bij kinderen die een operatie voor craniosynostose ondergaan verminderen. *Bronnen: (White, 2015; Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011)*

Redelijk **GRADE**	*Hoeveelheid intra-operatief toegediende erytrocyten* Toediening van tranexaminezuur vermindert waarschijnlijk de hoeveelheid intra-operatief toegediende erytrocyten bij kinderen die een operatie voor craniosynostose ondergaan. *Bronnen: (Kim, 2018)*

Redelijk **GRADE**	*Hoeveelheid intra-operatief toegediende plasma* Toediening van tranexaminezuur vermindert waarschijnlijk de hoeveelheid intra-operatief toegediende plasma bij kinderen die een operatie voor craniosynostose ondergaan. *Bronnen: (Kim, 2018)*

Redelijk **GRADE**	*Hoeveelheid intra-operatief toegediende trombocyten* Toediening van tranexaminezuur vermindert misschien de hoeveelheid intra-operatief toegediende trombocyten bij kinderen die een operatie voor craniosynostose ondergaan. *Bronnen: (Kim, 2018)*

- **GRADE**	*Aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ondergaan* Vanwege de beperkingen van beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of tranexaminezuur invloed heeft op het aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen na een operatie voor craniosynostose. *Bronnen: (Kim, 2018)*

- **GRADE**	*Stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie* Er zijn geen studies gevonden die het effect van tranexaminezuur op stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie bij kinderen die een operatie voor craniosynostose moeten ondergaan hebben onderzocht.

- **GRADE**	*Optreden van trombose* Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen wat het effect van tranexaminezuur is op het optreden van trombose bij kinderen die een operatie voor craniosynostose moeten ondergaan. *Bronnen: (Kim, 2018)*

- **GRADE**	*Optreden van epilepsie* Er zijn geen studies gevonden die onderzocht hebben dat bij kinderen er een risico-verhogend effect is van tranexaminezuur op het optreden van epilepsie.

Zeer laag GRADE	*Opnameduur* Het is onduidelijk wat het effect van tranexaminezuur is op de opnameduur van kinderen die een operatie voor craniosynostose moeten ondergaan. *Bronnen: (White, 2015; Goobie, 2011; Kim, 2018)*

Palatoplastiek

Redelijk GRADE	*Intra-operatief bloedverlies* Toediening van tranexaminezuur vermindert het intra-operatieve bloedverlies bij kinderen die een palatoplastiek ondergaan waarschijnlijk niet. *Bronnen: (Arantes, 2017)*

- GRADE	*Totaal aantal transfusies/zakjes* Vanwege de beperkt beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of tranexaminezuur invloed heeft op het totaal aantal transfusies/zakjes of het aantal patiënten dat een bloedtransfusie moet ontvangen na een palatoplastiek. *Bronnen: (Arantes, 2017)*

- GRADE	*Stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie* Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of tranexaminezuur invloed heeft op stollingscorrecties door middel van stollingsbevorderende medicatie na een palatoplastiek. *Bronnen: (Arantes, 2017)*

- GRADE	*Overige uitkomstmaten* Er zijn geen studies gevonden die het effect van tranexaminezuur hebben onderzocht bij kinderen die een palatoplastiek moeten ondergaan op: • het optreden van trombose; • het optreden op epilepsie ; • opnameduur.

Overwegingen

Introductie

Tranexaminezuur is een antifibrinolyticum. Het bindt aan plasminogeen waardoor plasminogeen niet omgezet kan worden in plasmine. Hierdoor wordt de interactie tussen plasminogeen en fibrine tegen gegaan en fibrine niet afgebroken. Tranexaminezuur kan zowel lokaal, als oraal en intraveneus worden toegediend. Tranexaminezuur passeert de bloed-hersenbarrière (McCormack, Drugs 2012).

Naast tranexaminezuur zijn er andere middelen die als antifibrinolyticum werken, zoals aprotinine, maar deze middelen zijn in Nederland niet of nauwelijks in gebruik en zijn daarom niet meegenomen in deze richtlijn.

Profylactisch gebruik van tranexaminezuur tijdens operaties met standaard groot bloedverlies leidt tot minder bloedverlies

In de meta-analyse die verricht is voor deze richtlijn tonen de geïncludeerde studies dat er minder bloedverlies optreedt bij de kinderen die tranexaminezuur hebben ontvangen. Dit effect

is vooral overtuigend te zien tijdens chirurgische correcties van craniosynostosis bij jonge kinderen en scoliose-correcties in adolescenten. Bij beide ingrepen kan het bloedverlies tot > 500mL of > 1x het volledige bloedvolume oplopen. Bij beide operatietechnieken betreft het een ingreep met een belangrijk component botmodulatie. De conclusie van de meta-analyse dat tranexaminezuur tijdens craniosynostosis of scoliose-correcties bloedverlies vermindert, is ook redelijk toepasbaar in Nederland. De geïncludeerde studies (Neilipovitza, Duran, Kim) gebruiken vergelijkbare doseringen tranexaminezuur, een enkele gebruikt hogere doseringen (Sethna, Goobie). Daarnaast leidt het verminderde bloedverlies ook daadwerkelijk tot een afname van bloedtransfusies.

De conclusie dat profylactisch gebruik van tranexaminezuur bij operaties met groot bloedverlies leidt tot minder bloedverlies en minder toediening van bloedtransfusies, wordt ook bevestigd in een RCT bij kinderen met een craniosynostose correctie, welke is gepubliceerd buiten de onderzoeksperiode van deze review om (Fenger-Eriksen, 2019). De resultaten van Fenger-Eriksen et al sluiten aan bij de in deze review gevonden conclusies.

<u>Profylactisch gebruik van tranexaminezuur tijdens operaties met accidenteel groot bloedverlies leidt niet evident tot minder bloedverlies</u>
In de studies naar het effect van tranexaminezuur op bloedverlies bij operaties waar gemiddeld gezien maar weinig bloedverlies optreedt, wordt geen sterk effect van tranexaminezuur gevonden. In deze review zijn de studies opgenomen die tranexaminezuur toepasten tijdens een KNO-ingreep of palatoplastiek (Bruhm, Solimon, Arantes). In deze studies werd gemiddeld 46.56 tot 158,21 mL bloed verloren. Hierbij moet worden genoteerd dat het meeste bloed werd verloren in de studie van Santosh (2016), waar een tonsillectomie werd uitgevoerd bij relatief oudere kinderen van gemiddeld 13-14 jaar in plaats van gemiddeld 7 jaar zoals bij Bruhm en Solimon. Het statistisch significante verschil in de studie van Santosh (2016) bleek niet significant in de meta-analyse (MD -1,08 (95%-CI -4,41 tot 2,25)), zie figuur 7. Het lijkt dan ook relevanter om bij de individuele patiënt waar wel incidenteel groot bloedverlies optreedt tijdens een ingreep, stollingsanalyse in te zetten en zo nodig gerichte therapie te geven voorafgaande aan een nieuwe ingreep (Gitomer, 2019).

<u>Profylactisch gebruik van tranexaminezuur tijdens cardiochirurgische ingrepen vermindert misschien het totaal bloedverlies</u>
De conclusie dat tranexaminezuur bloedverlies tijdens cardiochirurgische ingrepen bij kinderen vermindert, is op basis van de huidige studies niet goed te stellen. Het ontbreekt toch aan voldoende, kwalitatief goed opgezette studies in deze groep patiënten. Er moet zelfs worden aangetekend dat een disproportioneel deel van de studies in hetzelfde centrum zijn uitgevoerd (zie Chauhan 2003, 2004, 2004b). Met inclusie van deze studies is er geen significant bloedverlies; de mean difference is 3,6ml/kg minder bloedverlies voor de groep die tranexaminezuur kreeg. Het 95% betrouwbaarheidsinterval gaat hier echter over de nul (-8,08 tot 0,85). Omdat er methodologisch vraagtekens geplaatst worden bij de uitvoering van de Chauhan studies, is er aanvullend een meta-analyse verricht zonder deze studies. Er is dan wel significant minder bloedverlies in de tranexaminezuur arm, maar dit betreft een klinisch weinig-relevant volume van gemiddeld 1/3^{e} transfusie (mean difference -5,22 ml/kg, met 95% CI -8,16 tot -2,28) (Faraoni, 2012).

Meer onderzoek middels een goed RCT over tranexaminezuur bij cardiochirurgische ingrepen bij kinderen is aangeraden. Opvallend is dat in dezelfde meta-analyse van Faraoni (2012) er wel een afname was van met name de rode bloedtransfusies in de groep die tranexaminezuur kreeg. Dit effect hield ook aan als de studies van Chauhan werden geëxcludeerd (afname transfusie RBC's van mean 6,4 ml/kg naar -9,08 ml/kg (95%CI -15,04 tot -3,12).

De toepasbaarheid van de bevindingen voor de Nederlandse situatie zijn niet eenduidig. In het algemeen wordt vaak alleen tranexaminezuur gegeven bij hoog-risico ingrepen in een dosering die varieert van 10 tot 15 mg/kg als oplaadt en een onderhoudsdosering van 2 tot 5mg/kg/uur. De doseringen in de gevonden studies variëren sterk en de oplaaddosis is soms vele malen hoger dan de Nederlandse praktijk.

Profylactisch gebruik van tranexaminezuur vermindert mogelijk het aantal bloedtransfusies bij operaties met een hoog risico op groot bloedverlies
In de studies bij kinderen met een chirurgische correctie van een craniosynostose, scoliose of een cor vitium, is een afname gevonden van het aantal transfusies. Dit geldt met name voor de toediening van erytrocyten transfusies en mogelijk ook voor plasma. Deze conclusie wordt bevestigd in een recent gepubliceerde RCT door Fenger-Eriksen (Fenger-Eriksen, 2019). De gemiddelde afname is niet groot, gemiddeld 6 tot 8 ml/kg transfusie. Mogelijk komt dit doordat de beslissing om een bloedtransfusie te geven gebaseerd wordt op het zichtbare bloedverlies en op peri-operatief afgenomen hemoglobine waarden, welke beïnvloed worden door de kwaliteit van het bloedgas en de peri-operatief optredende dilutie als gevolg van kristalloïden of colloïden

Profylactisch tranexaminezuur en het ontstaan van trombose
Door de werking van tranexaminezuur op de fibrinolyse, bestaat er een theoretisch **risico op het ontstaan van trombose**. Dit is niet gevonden in de RCT's (incl. cardiochirurgische ingrepen) die in deze richtlijn zijn opgenomen. Bij cardiothoracale ingrepen wordt in de praktijk en retrospectief onderzoek cohort onderzoek wel een trombotisch event gerapporteerd. Er is maar één melding van een postoperatieve trombose in de ulnaire arterie waar een arterielijn was geplaatst bij een kind dat tranexaminezuur kreeg tijdens een craniosynostose correctie (Chung , 2019).

Profylactisch tranexaminezuur en optreden van epileptische consulten
Er is in de RCT's die geïncludeerd zijn voor deze richtlijn geen melding gemaakt van een verhoogde incidentie op epilepsie door het additioneel gebruik van tranexaminezuur.

In prospectieve of retrospectieve cohortstudies in kinderen dietranexaminezuur toegediend krijgen tijdens een cardiochirurgische ingreep, wordt wel melding gemaakt van epilepsie (Lecker, 2016; Lin, 2012). In de analyses komt daarbij het geven van tranexaminezuur als één van de mogelijke risicofactoren naar voren. Omdat het in deze studies gaat om zeer complexe ingrepen is een causaal verband moeilijk aantoonbaar in een cohortstudie. Er wordt naast tranexaminezuur als risicofactor vaak ook melding gemaakt van andere bijdragende factoren, zoals een lange klemtijd of (peri-operatief ontstane) nierinsufficiëntie (Sharma, 2014; Katznelson: The association between TXA and convulsive sezures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11.529 patients, Anesthesia 2014;69:124-30).

Mogelijk is er ook een relatie met de dosering, bij hogere piekconcentraties (Gertler, 2017; onderhoudsinfuus) en hogere totaal doseringen treedt vaker epilepsie op (Kalavrouziotis, 2012; Lecker, 2016; Lin, 2012). Meer informatie kan er in de toekomst komen uit de geregistreerde RCT (ChiCTR1900024131) (Zhang, 2019).

Los van intraveneuze toediening is er ook gekeken naar intrapericardiale toediening tijdens de cardiochirurgische ingreep (Habbab, 2019). Habbab concluderen dat topicaal aanbrengen van tranexaminezuur tijdens de ingreep kan leiden tot minder postoperatief bloedverlies. Tevens zou er minder epilepsie als bijwerking worden gezien.

Dat neemt niet weg dat er melding wordt gemaakt van epilepsie bij kinderen die cardiochirugische ingreep ondergaan met ondersteuning middels hart-longmachine. Om de

risico's goed in te schatten is er geprotocolleerd onderzoek nodig waar tranexaminezuur de interventie is en epilepsie de uitkomstmaat. Het is mogelijk dat het vaker voorkomen van epilepsie door tranexaminezuur als add-on in risicogroepen optreedt. Daarom wordt geadviseerd om bij risicopatiënten hoge doseringen te vermijden. Dit advies komt overeen met een recent gepubliceerd opinieartikel van Faraoni (Faraoni, 2019).

Dosering en toediening tranexaminezuur tijdens operaties

Uit de gerapporteerde studies blijkt dat er meestal gekozen wordt voor intraveneuze toediening van tranexaminezuur. Er bestaat echter een grote variabiliteit in de dosering van tranexaminezuur. Zowel oplaaddosis als onderhoud verschilt in dosering en in vorm. Met de huidige data is geen definitieve uitspraak te doen over de optimale toedieningsvorm van peroperatief intraveneus toegediend tranexaminezuur.

In het algemeen kan gesteld worden dat relatief laag-gemiddelde doseringen tranexaminezuur reeds effectief lijken. In een aantal studies wordt gestreefd naar een tranexaminezuur-concentratie van 20 µg/ml. Het lijkt er op dat dit het beste bereikt wordt met een oplaaddosis van 10 tot 15 mg/kg en een onderhoudsdosis van 3 tot 5 mg/kg/uur (Goobie, 2013 en Gertler, 2017). Deze doseringen sluiten goed aan bij de Nederlandse praktijk.

Aanbevelingen

Geef peri-operatief tranexaminezuur:
1. aan kinderen die een ingreep ondergaan ter correctie van een congenitale craniosynostose;
2. aan adolescenten die een ingreep ondergaan ter correctie van een scoliose.

Overweeg peri-operatief tranexaminezuur te geven aan:
1. kinderen die een andere operatie met hoog bloedingsrisico ondergaan;
2. kinderen die een cardiochirurgische ingreep moeten ondergaan met hoog bloedingsrisico, maar houdt hierbij rekening met een mogelijk verhoogd risico op epilepsie bij complexe cardiochirurgische situaties en mogelijk verminderde klaring door tijdelijke nierfunctiestoornis.

Geef niet standaard peri-operatief tranexaminezuur aan:
1. kinderen die een operatie met een laag bloedingsrisico ondergaan. Overweeg om bij kinderen waar wel een grote bloeding optreedt, diagnostiek te verrichten naar een onderliggende stollingsstoornis.

Geef een oplaad tranexaminezuur van 10 tot 15 mg/kg bij aanvang van de operatie en **continueer** met een continu infusie van 3 tot 5 mg/kg/uur.

Literatuur

Arantes GC, Pereira RMR, de Melo DB, Alonso N, Duarte MDCMB. Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial. J Craniomaxillofac Surg. 2017 May;45(5):642-648. doi: 10.1016/j.jcms.2016.12.021. Epub 2016 Dec 30. PubMed PMID: 28318926.

Brum MR, Miura MS, Castro SF, Machado GM, Lima LH, Lubianca Neto JF. Tranexamic acid in adenotonsillectomy in children: a double-blind randomized clinical trial. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012 Oct;76(10):1401-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.04.028. Epub 2012 Jun 16. PubMed PMID: 22704676.

Chung E, Karlberg HI. Ulnar Artery Thrombosis Following Tranexamic Acid Administration for Craniosynostosis Repair. J Craniofac Surg. 2019;30(1):186–187. doi:10.1097/SCS.0000000000004905.
Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now?. Paediatr Anaesth. 2019;29(5):435–440. doi:10.1111/pan.13533.
Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now?. Paediatr Anaesth. 2019;29(5):435–440. doi:10.1111/pan.13533.
Faraoni D, Willems A, Melot C, De Hert S, Van der Linden P. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Nov;42(5):781-6. doi: 10.1093/ejcts/ezs127. Epub 2012 Apr 24. Review. PubMed PMID: 22531271.
Fenger-Eriksen C, D'Amore Lindholm A, Nørholt SE, et al. Reduced perioperative blood loss in children undergoing craniosynostosis surgery using prolonged tranexamic acid infusion: a randomised trial. Br J Anaesth. 2019;122(6):760–766. doi:10.1016/j.bja.2019.02.017.
Gertler R, Gruber M, Grassin-Delyle S, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(8):1745–1757. doi:10.1111/bcp.13274.
Gitomer SA, Shebna Anand G, Bradley HE, Kumar M, Ouellete L, Musso MF: Screening for undiagnosed bleeding disorders in post-tonillectomy bleed patients: retrospective review and systematic review of literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019;124:210-214.
Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniosynostosis surgery. Clin Pharmacokinet. 2013;52(4):267–276. doi:10.1007/s40262-013-0033-1.
Habbab LM, Semelhago L, Lamy A: topical use of tranexaminic acid in cardiac surgery: a meta-analysis, Thor Cardiov Surg 2019.
Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2012;93(1):148–154. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.07.085.
Kim EJ, Kim YO, Shim KW, Ko BW, Lee JW, Koo BN. Effects of Tranexamic Acid Based on its Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Distraction Osteogenesis for Craniosynostosis: Rotational Thromboelastometry (ROTEM(TM)) Analysis. Int J Med Sci. 2018 May 22;15(8):788-795. doi:10.7150/ijms.25008. eCollection 2018. PubMed PMID: 30008588; PubMed Central PMCID: PMC6036088.
Lecker I, Wang D-S, Whissell PD etal: Tranexamic acid–associated seizures: causes and treatment. Ann neurol 2016;79:18–26 .
Lin Z, Xiaoyi Z: Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. Seizure 2016; 36:70–73
McNicol ED, Tzortzopoulou A, Schumann R, et al. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 19;9:CD006883. Review. PubMed PMID: 27643712.
Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, et al. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. Anesth Analg. 2001;93(1):82-7. PubMed PMID: 11429344.
Santosh, Uttarkar. (2016). A Comparative Study to verify the Efficacy of Preoperative Intravenous Tranexamic Acid in Control of Tonsillectomy Bleeding A Comparative Study to verify the Efficacy of Preoperative Intravenous Tranexamic Acid in Control of Tonsillectomy Bleeding. Otorhinolaryngology Clinics. 8. 1-4. 10.5005/jp-journals-10003-1219.
Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, et al. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. Anesthesiology. 2005;102(4):727-32. PubMed PMID: 15791100.
Sharma, 2014 V, Katznelson R et al: The association between TXA and convulsive sezures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11.529 patients, Anesthesia 2014;69:124-30.

Soliman R, Alshehri A. Assessment of the effect of tranexamic acid on perioperative bleeding in pediatric patients undergoing tonsillectomy. Egyptian Journal of Anaesthesia.
van Zhang Y et al (Zhang Y, Jia Y et al: Safety and efficacy of tranexaminic acid in paediatric cardiac surgery: study protocol for a double-blind randomised controlled trial, BMJ Open 2019, (ChiCTR1900024131).
White N, Bayliss S, Moore D. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniosynostosis. J Craniofac Surg. 2015 Jan;26(1):26-36. doi: 10.1097/SCS.0000000000001108. Review. PubMed PMID: 25569385.

Bijlagen bij module Peri-operatief gebruik Tranexaminezuur bij kinderen

Evidencetabellen

Research question: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur (peri-operatief) in vergelijking met geen tranexaminezuur (peri-operatief) bij kinderen die een operatie ondergaan met een risico op veel bloedverlies?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
McNicol, 2016 (individual study characteristics deduced from (Neilipovitz 2001; Sethna, 2005)) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to (October/2015)* **A**: Neilipovitz 2001 **B**: Sethna, 2005 <u>Study design</u>: RCT <u>Setting and Country</u>: **A:** Canada **B:** USA <u>Source of funding:</u> **A:** Commercial: Funded by an unrestricted grant from Pharmacia Pharmaceuticals No description of conflicts of interest **B:** Support provided solely	Inclusion criteria SR: studies that evaluated participants 18 years of age or younger who were undergoing surgery for correction of primary or secondary scoliosis. Exclusion criteria SR: not reported *9 studies included, however, only 3 studies reported the comparison of interest. Of which 1 (En, 2014) was presented in abstract form only, with no subsequent full publication. For this reason, this*	Describe intervention: **A**: Loading dose given after final patient positioning. Tranexamic acid: loading dose of 10 mg/kg followed by a continuous infusion of 1 mg/kg/h until skin closure. This is considered a low-dose regimen. Transfusion trigger was Hgb 7 g/dL or clinical symptoms of hypovolaemia **B**: Loading dose given after induction of anaesthesia and before skin incision. Tranexamic acid: loading dose of 100mg/kg (100mg/mL concentration) over 15 minutes followed by a continuous infusion of 10 mg/kg/h until skin closure. This is considered a high-dose regimen.	Describe control: **A**: Placebo: nature of placebo not described. Administered as Tranexamic acid. **B**: Placebo: 0.9% saline administered as Tranexamic acid	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 24 hours after surgery **B**: Study duration unclear - appears to be intraoperative period only <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** No missing data **B**: No missing data	**A:** Primary outcome: amount of blood transfused in the perioperative period (up to 24 hours after surgery) Secondary outcomes: • Estimated intraoperative blood loss • AEs **B:** Primary outcome: estimated total blood loss intraoperatively Secondary outcomes: • Amount of blood transfused • AEs <u>Estimated intraoperative blood loss</u> Effect measure: mean difference (95% CI): **A**: -250.00 (-1123.42, -623.42) **B**: -855.00 (-1408.15, -301.85) Pooled effect (fixed effects model): -681.81 (95% CI -1149.12 to -214.49) favoring Favours tranexamic acid Heterogeneity (I^2): 24%	<u>Facultative</u>: We rated the quality of evidence for our primary outcome as low on the basis of unclear risk of bias for several domains in most studies and the small total number of participants. Limited evidence of low to very low quality supports the use of antifibrinolytic drugs for reducing blood loss and decreasing the risk, and volume, of transfusion in children undergoing scoliosis surgery. Evidence is insufficient to support the use of a particular agent, although tranexamic acid may be preferred, given its widespread availability. The optimal dose regimen for any of these three agents has not been established. Although adverse events appear to occur

	from institutional and/or departmental sources. No description of conflicts of interest	*study was not included in the analysis.* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 40 patients, **Tranexamic acid group** Entered/completing: 22/22 <u>Age (mean, SD):</u> 14.1 ± 2.1 <u>Sex (male, %):</u> 12 (55%) **Placebo group** Entered/completing: 18/18 <u>Age (mean, SD):</u> 13.7 ± 2.5 <u>Sex (male, %):</u> 5 (28%) **B**: 44 patiënts, **Tranexamic acid group** Entered/completing: 23/23 <u>Age (mean, SD):</u> 13.6 ± 1.8 <u>Sex (male, %):</u> 17 (74%) **Placebo group** Entered/completing: 21/21 <u>Age (mean, SD):</u> 14.0 ± 2.0	Transfusion trigger was a haematocrit decrease to 25%or less, except in some participants with secondary scoliosis for whom treatment was initiated at a haematocrit of 27% to prevent inadequate oxygenation during rapid bleeding			<u>Mean total blood transfused (mL)</u> Effect measure: mean difference (95% CI): **A**: -531.00 (-1032.12, -29.88) **B**: -325.00 (-685.06, 35.06) Pooled effect (fixed effects model): -395.14 (95% CI -687.55, to -102.73) favoring tranexamic acid Heterogeneity (I^2): 0.0% <u>Number of participants receiving blood transfusion (both allogeneic and autologous)</u> Effect measure: Risk Ratio (95% CI): **B**: 0.85 (0.56, 1.30) <u>Thrombotic event</u> Data were insufficient to allow performance of meta-analysis of safety data for any AE outcome; number of participants experiencing specific AEs (i.e. renal insufficiency, hypersensitivity or thrombotic events. Studies did not report AEs or reported zero events	infrequently, evidence is insufficient to confirm the safety of these agents, particularly for rare but potentially catastrophic events. No long-term safety data are available.

		Sex (male, %): 13 (62%) Groups comparable at baseline? **A**: preoperative haemoglobin, autologous donors, median levels fused, surgical duration, degree of difficulty, operative field conditions The tranexamic acid group had a non-significantly larger proportion of participants with secondary scoliosis (P = 0.62). Participants with secondary scoliosis had a significantly smaller body mass compared with participants with primary scoliosis (38.1 kg versus 58.4 kg; P < 0.001)					

		B: demographics, operative conditions, distribution of secondary scoliosis. Preoperative laboratory variables, except PTT values, were comparable between the 2 groups. PTT was significantly higher in the placebo group (37 ± 6 seconds) than in the tranexamic acid group (33 ± 6 seconds) (P = 0.02), but the difference was considered not clinically relevant because mean values in both groups were within the reference range of 25 to 37 seconds					
Faraoni, 2012 (individual study character	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to: not reported. All*	Inclusion criteria SR: - children under 18 years old; - cardiac surgery;	Describe intervention: **See table 2 in the review** **A**: 100 mg/kg bolus received at induction,	Describe control: No information about placebo is given	<u>End-point of follow-up</u>: Only reported for transfusion of blood products at 24h and	<u>Outcome measure-1</u> Differences in blood loss (ml kg −1) at 24 h after surgery for TXA versus placebo.	<u>Facultative</u>: Most data were heterogeneously distributed and could not be analysed. Further,

istics deduced from (Bulutcu, 2005; Chauhan, 2004; Chauhan, 2003; Chauhan, 2004b; Reid, 1997; Zonis, 1996; Levin, 2000; Shimizu, 2011)) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	*included studies in this review were found in our own search: search up to: 05-12-2018. We did not limit searches by year of publication* **A:** Bulutcu, 2005; **B:** Chauhan, 2004a; **C:** Chauhan, 2003; **D:** Chauhan, 2004b **E:** Reid, 1997; **F:** Zonis, 1996; **G:** Levin, 2000; **H:** Shimizu, 2011 <u>Study design</u>: RCT not reported if design of the RCT was parallel or cross-over <u>Setting and Country</u>: Review: Belgium, no information about setting and country of the included studies <u>Source of funding:</u>	- administration of TXA; - randomized controlled trial and - English language publications. Exclusion criteria SR: - meta-analyses, review articles and studies that used other antifibrinolytic therapy *8 studies included* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: TXA group: 25 patients, Placebo: 24 patients. 47.4 months **B**: The study randomized participants over 5 different groups, 1 control group and 4 different dose TXA groups.	100 mg/kg bolus administered in the ECC prime and 100 mg/kg reived at the end of ECC. **Transfusion policy:** Haematocrit: 30% **B**: - Group B received 50 mg.kg(-1) of tranexamic acid at induction of anesthesia. - Group C received 10 mg.kg(-1) at induction followed by an infusion of 1 mg.kg(-1).h(-1). - Group D had 10 mg.kg(-1) at induction, 10 mg.kg(-1) on bypass, and 10 mg.kg(-1) after protamine. - Group E had 20 mg.kg(-1) at induction and again after protamine. **Transfusion policy:** Haematocrit: 33% **C**: 10 mg/kg bolus received at induction, 10 mg/kg bolus administered in the ECC prime and 10 mg/kg reived at the end of ECC. **Transfusion policy:** Not described		Postoperative blood losses (ml kg −1) at 24 <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported	Postoperative blood losses (ml kg −1) at 24 h were heteroge-neously distributed (I 2 =82%, P< 0.0001), precluding further analysis (Fig. 2). <u>Outcome measure-2</u> RBC transfusion expressed in ml kg −1 day −1 for TXA versus placebo. TXA reduced the need for RBC transfusion (Fig. 3A) by 6.4 ml kg −1 day −1 (I 2 = 0%, P= 0.45) <u>Outcome measure-3</u> PLT transfusion transfusion expressed in ml kg −1 day −1 for TXA versus placebo. TXA reduced the need for PLT transfusion (Fig. 3B) by 3.7 ml kg −1 day −1 (I 2 =0%, P=0.46) <u>Outcome measure-4</u> FFP transfusion expressed in ml kg −1 day −1 for TXA versus placebo. TXA reduced the need for FFP transfusion (Fig. 3C)	transfusion policies were not well defined for each study. There was marked variability in the dosage and infusion schemes used in different studies This analysis can be biased by two factors. First, four included studies were published by the same team. Second, one of the studies evolved different TXA schemes compared with a same control group and each TXA scheme was considered as a single study in the meta-analysis. We therefore performed a sensitivity analysis to take into account these possible biases (Table 4). This sensitivity analysis did not change the results of our first statistical analysis except for blood losses that were significantly reduced by TXA (−5.22 ml kg −1 ; 95% CI: −8.16 to −2.28) when the studies of Chauhan et al. were excluded (10–12). In conclusion, the present systematic review shows that TXA reduces blood

	Not reported	Total: TXA group: 120 patients, Placebo: 30 patients. Between 43.2 and 51.0 months **C:** TXA group: 96 patients, Placebo: 24 patients. 51.6 months **D:** TXA group: 50 patients, Placebo: 50 patients. 49.8 months **E:** TXA group: 20 patients, Placebo: 21 patients. 37.8 months **F:** TXA group: 40 patients, Placebo: 42 patients. 57.7 months **G:** TXA group: 28 patients, Placebo: 28 patients. 45.8 months **H:** TXA group: 81 patients, Placebo: 79 patients. 32.5 months *Sex:*	**D:** 10 mg/kg bolus received at induction, 10 mg/kg bolus administered in the ECC prime and 10 mg/kg reived at the end of ECC. **Transfusion policy:** Not described **E**: 100 mg/kg bolus received at induction, 100 mg/kg reived at the end of ECC and a continuous infusion of 10 mg/kg/h **Transfusion policy:** Not described **F**: 50 mg/kg bolus received at induction **Transfusion policy:** Not described **G**: 50 mg/kg bolus received at induction **Transfusion policy:** Not described **H**: 50 mg/kg bolus received at induction and a continuous infusion of 15 mg/kg/h			by 5.4 ml kg −1 day −1 (I 2 = 0%, P=0.53)	transfusion requirements significantly in paediatric cardiac surgery although the clinical relevance of these results is not clear. As data on postoperative morbidity and mortality and on TXA-related side effects could not be evaluated in the available studies, we conclude that the evidence for the routine use of TXA in paediatric cardiac surgery remains weak. Further studies are needed to assess the potential beneficial effects of TXA on postoperative outcomes and to define the optimal dosage scheme for TXA.

		Not reported Groups comparable at baseline? Not reported	**Transfusion policy:** Haemoglobin level: 12–15				
White, 2015 (individual study characteristics deduced from (Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011)) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs and case-control studies *Literature search up to: Cochrane library: 12/2012* Medline (via OVID): 1946 to June Week 3 2012. Embase 1974 to 2012 Week 26. **A**: Duran, 2003 **B**: Dadure, 2011 **C**: Goobie, 2011 <u>Study design</u>: RCT (parallel / cross-over: not reported) <u>Setting and Country</u>: Tertiary children's hospitals. Only countries of economic studies were reported. **B:** France	Inclusion criteria SR: - We considered all comparative studies with a treatment group and a control group. There was a range of different study types from RCTs to case series with historic controls. These were intervention versus no intervention or a comparison of 2 different interventions. - one of the following primary outcome measures had to be reported: allogeneic and autologous blood transfusion measured in donor exposures or	Describe intervention: **A**: TXA (no additional information was given in the review, but is retrieved from the abstract) 15 mg/kg of intravenous TA upon anesthetic induction, every 4 hours during surgery, and every 8 hours throughout the 48 hours after surgery **B**: TXA + EPO (no additional information was given) **C**: TXA (no additional information was given in the review, but is retrieved from the abstract) loading dose of 50 mg·kg(-1), followed by an infusion of 5 mg·kg·h(-1) during surgery.	Describe control: **A**: No intervention (no information about placebo is given) **B**: EPO (no additional information was given) **C**: No intervention (no information about placebo is given)	<u>End-point of follow-up</u>: **Not reported** <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **Not reported**	<u>volume of allogeneic blood transfused</u> Defined as: not described Effect measure: mean difference (95% CI): **A**: -73 (-194.07, 48.07) **B**: -75 (138.46, -11.54) **C:** -279.00 (-468.18, -89.82) Pooled effect (random effects model): -111.61 (95% CI -207.13 to -16.10) favoring TXA Heterogeneity (I^2): 51% Effect measure: standard mean difference (95% CI): **A**: -0.51 (-1.40, 0.39) **B**: -0.72 (-1.37, -0.07) **C:** -0.92 (-1.55, -0.28) Pooled effect (random effects model): -0.76 (95% CI -1.16 to -0.53) favoring nor TXA or control Heterogeneity (I^2): 0%	<u>Facultative</u>: The overall quality for the studies is low. In the RCTs, there was no intention-to-treat analysis. The method of randomization was not always described, and the nature of the blinding (assessor/patient/intervention) was not always clear. The RCTs are at risk for bias because of these factors. Only 1 study that was included showed a negative result; all the other studies presented positive results. The failure to publish negative results may be an additional source of bias to this systematic review. Because there is considerable variation in the volume of blood transfused between the 3 studies. In Dadure et al 41 2011, there was a mean of 221 mL across the entire study; in Duran 51 2003, a mean of 82 mL; and in Goobie et al

	<u>Source of funding:</u> Not reported	milliliters or a postoperative hemoglobin (Hb) or hematocrit (Hct) level. Exclusion criteria SR: Not reported Aim: The aim of this study was to systematically review the clinical effectiveness and the cost-effectiveness of interventions to reduce blood transfusions in children undergoing surgery for craniosynostosis. *18 studies included, however, only 3 studies reported the comparison of interest (Duran, 2003; Dadure, 2011; Goobie, 2011).*					42 2011, a mean of 506 mL. The use of the mean difference is more accurate because of the small number of studies and the variation between the outcome measure used. Tranexamic acid is clinically effective in reducing allogeneic blood transfusion. Some studies presented data for only perioperative transfusion, and some presented data for only postoperative transfusions. Where possible in the data extraction, all transfusions were combined to give a total volume transfused for the patient episode.

		Important patient characteristics at baseline: *Study size:* **A**: I (TXA) = 10 C (no intervention) = 10 **B:** I (TXA + EPO) = 19 C (EPO) = 20 **C:** I (TXA) = 23 C (no intervention) = 20 Groups comparable at baseline? **Yes:** study A and B **No:** study C					

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.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Brum, 2012	Type of study: Randomized, double-blind clinical trial Setting: pediatric otolaryngology office of Hospital	Inclusion criteria: Patients of both sexes, between 4 and 12 years, with indication of adenotonsillectomy due to adenotonsillar hyperplasia and	Describe intervention (treatment/procedure/test): On the day of surgery, the hospital's industrial Pharmacy provided the corresponding dose and volume (calculated based on child's weight). Three syringes were delivered to the team	Describe control (treatment/procedure/test): On the day of surgery, the hospital's industrial Pharmacy provided the corresponding dose and volume (calculated based on child's weight). Three syringes were delivered to the team	Length of follow-up: 10 days Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) = 1 (2,2%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): primary outcome: intraoperative bleeding volume. *measured in:* milliliters (mL) in	There was no difference between sex of the children in the groups, but despite randomization, the weight and age were lower in the group treated

	da Crianc¸a Santo Antoˆnio of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS Country: Brazil Source of funding: Not reported	obstructive symptoms of the upper airways <u>Exclusion criteria</u>: previously diagnosed blood dyscrasia, abnormal coagulation screening, history of bleeding disorder or spontaneous hematomas, or evidence of other clinically significant disease <u>N total at baseline</u>: Intervention: 47 Control: 48 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SD:* *I: 6.43 (2.23)* *C: 7.33 (2.66)* *Sex:* *I: 55.3% M* *C: 62.5% M* *weight ± SD:* *I: 26.52 (11.36)* *C: 32.34 (15.87)* Groups comparable at baseline? There was no difference between	immediately before the procedure, containing tranexamic acid or normal saline, according to the treatment randomly allocated for the patient. To maintain the sterility of the solution, the syringes were prepared in a laminar flow hood, and they were refrigerated to maintain stability. **In the anesthetic induction room, intravenous tranexamic acid 10 mg/kg was administered. The anesthetic procedure was according to the standardized guidelines, so all patients received the same anesthetic medications. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were avoided.** Adenotonsillectomy was performed by eight otorhinolaryngologists of the service, using the cold technique, without utilization of electrocautery. Hemostasis was by com- pression with moist gauze in the rhinopharynx and suturing with absorbable sutures in the tonsillar fossa. **Eight and 16 h after the first application, the child received a new dose of intravenous tranexamic acid 10 mg/kg**	immediately before the procedure, containing tranexamic acid or normal saline, according to the treatment randomly allocated for the patient. To maintain the sterility of the solution, the syringes were prepared in a laminar flow hood, and they were refrigerated to maintain stability. **In the anesthetic induction room, intravenous placebo 10 mg/kg was administered. The anesthetic procedure was according to the standardized guidelines, so all patients received the same anesthetic medications. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were avoided.** Adenotonsillectomy was performed by eight otorhinolaryngologists of the service, using the cold technique, without utilization of electrocautery. Hemostasis was by com- pression with moist gauze in the rhinopharynx and suturing with absorbable sutures in the tonsillar fossa. **Eight and 16 h after the first application, the child received a new dose of intravenous placebo 10 mg/kg**	No transport from countryside to city Control: N (%) = 0 <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) = 8 (17%) Reasons (describe): Since two surgeons initially involved in the study could not complete their randomization blocks and because 12 patients did not receive the second and third doses of the treatment for which they were allocated Control: N (%) = 9 (18,6%) Reasons (describe) Since two surgeons initially involved in the study could not complete their randomization blocks and because 12	the contents of the aspiration flask. The volume of physiological solution for cleaning the surgical bed was systematically controlled, recording the volume utilized and subtracted from the total volume of the aspiration flask There was no statistically significant reduction in absolute (mL) bleeding volume with the use of tranexamic acid mean ± standard deviation, 135.13 ± 71.44 (tranexamic acid) versus 158.21 ± 88.09 (placebo); P = 0.195 and relative (mL/kg) intraoperative bleeding (mL/kg): mean ± standard deviation, 5.84 ± 3.4 (tranexamic acid) versus 5.23 ± 3.29 (placebo); P = 0.381 <u>Secondary outcome:</u> There were no cases of secondary	with tranexamic acid (P = 0.07 and 0.04, respectively). A significant difference in the volume of bleeding was observed between children of 4–6 years (127,55 mL) and of 10–12 years (178,24 mL) (P = 0.03). Despite this difference, linear regression analysis including weight, age and treatment did not showed significant difference of bleeding between groups (Table 3). No difference was observed in the incidence of postoperative bleeding in the 10 postoperative days, but the sample size is insufficient to exclude a type 2 error.

		sex of the children in the groups, but despite randomization, the weight and age were lower in the group treated with tranexamic acid (P = 0.07 and 0.04, respectively)			patients did not receive the second and third doses of the treatment for which they were allocated	postoperative bleeding (clinical significant bleeding with the need of hospital readmission, blood transfusion or surgical reintervention).	
Santosh, 2016	Type of study: RCT Setting: Chigateri district hospital and Bapuji teaching hospital attached to JJM Medical College, Davangere Country: India Source of funding: No source of funding	<u>Inclusion criteria</u>: All patients of chronic tonsillitis satisfying ''PARADISE CRITERIA'' for tonsillectomy <u>Exclusion criteria</u>: - patients undergoing adenotonsillectomy - known allergy to tranexamic acid drug - preoperative use of anticoagulant therapy within 5 days of surgery - Fibrinolytic disorders requiring intraoperative antifibrinolytic treatment - hematological diseases (thromboembolic events, coagulopathy, and hemolytic disease). <u>N total at baseline</u>: Intervention: 25	Describe intervention (treatment/procedure/test): Preoperative intravenous tranexamic acid of doses 10 mg/kg/BW, 3 to 4 hours before surgery. Tonsillectomy was performed under general anesthesia with dissection and snare method. The same surgeon operated on all 50 patients.	Describe control (treatment/procedure/test): Patients did not receive tranexamic acid. Additional information was not given.	<u>Length of follow-up</u>: Not described <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 0 Control: 0 <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 0 Control: 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Blood loss was calculated by gravimetric method and by measuring the blood collection in the suction jar. For measuring blood in the suction jar, the fluid in the suction jar was poured into a measuring cylinder. The lower edge of the fluid meniscus after the foam had settled was considered for the readings…. Gauze pieces and the swabs to be used for the surgery were weighed before keeping on the surgery tray under strict aseptic precautions.	Twijfel over Kwaliteit studie, geen titels bij tabellen en figuren lijkt niet de definitieve versie. Betekenis BW is onduidelijk

		Control: 25 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:* *C:* *Sex:* *I: % M* *C: % M* Groups comparable at baseline?				Postsurgery all soiled gauze pieces and swabs were weighed again and the difference was taken as the amount of bleeding with conversion of 1 m = mL of blood. Mean blood loss tranexamic acid: 66,12 ± 40,95 mL Control: 106,84 ± 64,72 mL (p < 0,01)	
Soliman, 2015	Type of study: RCT Setting: King Fahad military hospital, Khamis Mushait Country: Saudi Arabia Source of funding: There is no fund from persons or company.	Inclusion criteria: Children (ASA physical status I–II) undergoing elective tonsillectomy without adenoidectomy. The indications of tonsillectomy were recurrent acute tonsillitis. Exclusion criteria: patients with liver or kidney dysfunction or patients with inherited coagulopathy or preoperative use of anticoagulant therapy or abnormal coagulation profiles or allergy to tranexamic acid or	Describe intervention (treatment/procedure/test): **Group A:** The tranexamic acid was given after induction intravenously as 15 mg/kg (single bolus dose) over 10 min. **Group B:** The tranexamic acid was given after induction intravenously as 15 mg/kg over 10 min and continued infusion as 5 mg/kg/h during surgery. The most common extracapsular techniques use a ‘‘cold’’ knife (sharp dissection), bipolar cautery (or bipolar scissors). Extracapsular techniques are used for patients under-going tonsillectomy as a result of tonsillitis or peritonsillar abscess (7). **In the present**	Describe control (treatment/procedure/test): Patients did not receive tranexamic acid. Additional information was not given.	Length of follow-up: Intraoperatively bleeding is reported Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) = 0 Control: N (%) = 0 Incomplete outcome data: Intervention: N (%) = 0 Control: N (%) = 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Blood loss (ml) Defined as: For measuring blood in the suction jar, the fluid in the suction jar was poured into a measuring cylinder and the quantity of fluid present before the surgery was subtracted. The lower edge of the fluid meniscus after the foam had settled, was considered for the readings, also by visual estimation of 4 x 4 gauze pads,	There are limitations to the present study. First, small study populations of the present study, and second the fibrinolytic activity during tonsillectomy were not measured as the kits for measurement were not available in the laboratory. Furthermore, no information about the randomization procedure is described. No losses to follow-up reported.

		neurologic or psychiatric disease. N total at baseline: Intervention A: 75 Intervention B: 75 Control: 75 Important prognostic factors[2]: *Age (year) ± SD:* *I - A: 7.14 ± 2.35* *I – B: 7.00 ± 2.32* *C: 7.10 ± 2.45* *Sex:* *I -A: 48% M* *I -B: 53% M* *C: 54% M* *Weight (kg) ± SD:* *I - A: 17.05 ± 3.92* *I – B: 17.00 ± 3.84* *C: 16.96 ± 3.97* Groups comparable at baseline? Yes, there were no significant differences regarding the demographic data, heart rate, mean arterial blood pressure, temperature and duration of surgery (p > 0.05) (Table 2).	**study, extracapsular technique is used for all cases.**			if mildly moist from 8 ml, moderately moist from 10 ml and completely moist from 12 ml blood (9–11) The comparison of blood loss between the three groups is insignificant and the mean was 46.56 ± 5.92 in Group A patients, 47.07 ± 5.96 in Group B patients and 47.17 ± 5.36 in Group C patients (p = 0.691).	**Conclusion** The present study showed no effect of tranexamic acid in decreasing the tonsillectomy-related bleeding and there is no complication related to tranexamic acid. Other studies are recommended to measure the fibrinolytic activity during tonsillectomy and its inhibition by tranexamic acid.

Arantes, 2017	Type of study: parallel-group, double-blind, randomized clinical trial Setting: Facial Defects Awareness Center of the Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute (CADEFI), Recife Country: Brazil Source of funding: The study was financed by the Facial Defects Awareness Center of the Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute (CADEFI), which is the workplace of the principal investigator of this study. CADEFI is supported by	Inclusion criteria: All patients who underwent palatoplasty at our institution during the study period were included Exclusion criteria: patients with a platelet count lower than 100,000/mm^3, with known or suspected coagu-lation disorders, family history of coagulopathy, or indication of secondary palatoplasty for the correction of oronasal fistula N total at baseline: Intervention: 35 Control: 35 Important prognostic factors[2]: *Age (n + %):* *Intervention:* *<2 years: 18 (54,5)* *≥2 years and <5 years: 6 (18.2)* *≥5 years and <10 years: 5 (15.1)* *≥10 years and <18 years 3 (9.1)* *≥18 years 1 (3.0)* *Control:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 20 mL/kg/h for 15 min (10 mg/kg), followed by 0.5 mL/kg/h (1 mg/kg/h) until the end of surgery. Palatoplasties were performed by one of the six plastic surgeons working at the department. The surgical technique followed the service protocols and was not standardized. Almost all surgeons, except one, used the VonLangenbeck technique.	Describe control (treatment/procedure/test): Control group received a placebo of 10 mL saline	Length of follow-up: patients were reassessed at the clinic between the 4th and 7th postoperative days and 1 month after surgery to assess for the presence of an oronasal fistula. Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) = 3 (8.6) Reasons (describe): - Anesthetic complication at the beginning of surgery - Surgery suspended due to clinical complications - did not return after surgery Control: N (%) = 4 (11.4) Reasons (describe) - Surgery suspended due to clinical complications (n=2)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Intraoperative blood loss Defined as: during surgery, an aspiration system with an intermediate container, graduated in milliliters (mL), was used to measure the aspirated volume. Gauzes used to dry the surgical field were stored, counted, and weighed. Intraoperative bleeding was calculated by adding the volume of the aspirated blood to the volume contained in the gauzes. Aspirated blood volume was calculated as the difference between the volume of blood present in the container at the end of the surgery and the volume of the liquid instilled on the surgical field.	This randomized clinical trial assessed the effectiveness of tranexamic acid in the reduction of intraoperative bleeding in palatoplasties. The reduction was lower than expected and was not statistically significant. A larger sample size would be required to confirm the difference, but, given the magnitude of the clinical effect observed, the execution of such a study may not be justified

	public funds from the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde e SUS). The authors did not receive financial sup-port to participate in this study. None of the authors have financial interest in this research or a commercial relation with the pharmaceutical company that produces and distributes the drug used in the study	*<2 years: 18 (54.5)* *≥2 years and <5 years: 7 (21.1)* *≥5 years and <10 years: 9 (9.1)* *≥10 years and <18 years 4 (12.1)* *≥18 years 1 (3.0)* *Sex:* *I: 57.6% M* *C: 48.5% M* Groups comparable at baseline? Yes			- did not return after surgery (n=2) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) = 2 Reasons (describe) - Anesthetic complication at the beginning of surgery - Surgery suspended due to clinical complications Control: 2 N (%) Reasons (describe) - Surgery suspended due to clinical complications (n=2)	The volume of the blood in the gauzes was estimated by weighing the used gauzes and subtracting their dry weight. Once the procedures were performed in cephalic hyperextension, blood was not swallowed and there were no losses in this way. All patients were weighed at admission, and an estimate of the total blood volume was calculated using the parameter 70 mL/kg (Barcelona et al., 2005). Bleeding in each patient was assessed by the ratio between the intraoperative bleeding volume and the estimated total blood volume of the patient. The mean intraoperative bleeding was 2.75% (SD = 1.92%) of the estimated total blood volume for	

						the control group and 2.42% (SD = 1.77%) of the estimated total blood volume for the intervention group, corresponding to a 0.33% absolute reduction (95% CI = -0.58% to 1.24%); a relative reduction a relative reduction of 11.9% was observed, without statistical significance (Table 2). <u>The occurrence of significant hemorrhagic events</u> defined as the need to use blood products, the need to redo surgery, or the need to use antifibrinolytic drugs during the postoperative period to control excessive bleeding, was recorded. None of the patients required the use of blood products or reoperation due to hemorrhagic complications. Only	

						one patient from the control group needed antifibrinolytic drugs during the postoperative period to treat bleeding at the surgical site.	
Kim, 2018	Type of study: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study Setting: Severance Hospital of the Yonsei University Health System Country: South-Korea Source of funding: Severance Hospital of the Yonsei University Health System	Inclusion criteria: Children who were scheduled for distraction osteogenesis for craniosynostosis Exclusion criteria: - platelet count (PLT), < 50 × 103/µL; - prothrombin time (PT) or activated partial thromboplastin time (aPTT) > 1.5 times the reference value; - history of convulsive seizure, epilepsy, or brain surgery; - treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent within the previous 2 days; - treatment with aspirin within 14 days prior to surgery; - known allergy to TXA.	Describe intervention (treatment/procedure/test): TXA was administered as an intravenous loading dose of 10 mg/kg over 15 min, followed by continuous intravenous infusion at 5 mg/kg/h from the beginning of the surgery until skin closure	Describe control (treatment/procedure/test): Normal saline was similarly administered throughout the surgery	Length of follow-up: 3 months after surgery Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) 2 (8%) Reasons (describe) Two patients in the TXA group were excluded from the analysis because of an error in the ROTEMTM analysis Control: N (%) 0 Incomplete outcome data: Intervention: N (%) 2 (8%) Reasons: Two patients in the TXA group were excluded from the analysis	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Intraoperative blood loss: Intraoperative blood loss was significantly lower in the TXA group than it was in the control group (80.6 ± 33.3 115.6 ± 43.6 mL/kg; P = 0.003). Blood transfusion **packed RBC** I: 48.8 ± 16.8 mL/kg C: 65.2 ± 24.2 mL/kg P = 0.010; **fresh frozen plasma (FFP)** i: 19.4 ± 13.0 c: 28.1 ± 15.1 mL/kg, P = 0.038). **Platelet concentrate** I: 5.9 (0-12.9) C: 10 (2.1-16.9) P = 0.217	

		N total at baseline: Intervention: 25 Control: 25 Important prognostic factors[2]: *Mean age (interquartile range):* *I: 12 (7-22)* *C: 14 (8-30)* *Sex:* *I: 61% M* *C: 40% M* Groups comparable at baseline? Yes			because of an error in the ROTEMTM analysis Control: N (%) 0	Length of stay The total lengths of postoperative stay in the the hospital were comparable between the two groups (Table 3). I: 10.1 ± 3.6 days C: 10.9 ± 5.1 days Mean difference: 0.8 (-3.4 to 1.8) p = 0.542 Thromboembolic event i: 0 c: 0	

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.**
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; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
McNicol, 2016	Yes, objectives: To assess the efficacy and safety of aprotinin, tranexamic acid and aminocaproic acid in reducing blood loss and transfusion requirements in children undergoing surgery for correction of idiopathic or secondary scoliosis.	Yes	yes	yes	Not applicable	Yes, GRADE approach to assess the overall quality of the evidence	yes	Yes, publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies	Not reported for the systematic review
Faraoni, 2012	Yes, we therefore performed a systematic review with meta-analysis to	Yes, however, date of search was not reported	Yes	Yes, however, patient characteristics for different intervention and control	Not applicable	Yes, the systematic review quality checklist was used. For each study included, it	Yes, furthermore a sensitivity analysis was performed to take into	Yes, publication bias could not be assessed because there were fewer	Not reported for the individual studies

	evaluate the available literature on the efficacy of TXA compared with placebo in reducing blood loss and allogeneic blood transfusion exposure in children undergoing cardiac surgery.			group were not reported		reports the level of evidence and grades of recommendations .	account the following aspects: four included studies were published by the same team. Second, one of the studies evolved different TXA schemes compared with a same control group and each TXA scheme was considered as a single study in the meta-analysis. We therefore performed a sensitivity analysis to take into account these possible biases. In addition to this, these studies applied low TXA doses compared to the other included studies.	than 10 included studies	
White, 2015	Yes, aim: to systematically review the clinical	Yes	Yes	Yes, however, information is very scarce	Not applicable	Yes, risk of bias table	Yes	Yes, publication bias could not be assessed	Not reported for the individual studies

	effectiveness and the cost-effectiveness of interventions to reduce blood transfusions in children undergoing surgery for craniosynostosis .							because there were fewer than 10 included studies	

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).**
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 (e.g. Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., 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.**
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)

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)
Brum, 2012	Study used randomized blocks. Prior to the beginning of the	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely, authors reported all outcomes that were reported at	Unlikely, loss to follow up doesn't differ between	Unlikely, ITT analysis performed

	study, an independent investigator established randomized blocks of four patients: 2 of the placebo group and 2 of the intervention group. These were distributed randomly within the block. Positions within the blocks were given increasing numbers, and this number identified a sealed opaque envelope containing treatment group. Each surgeon received his/her randomized blocks. The 4 patients of the same block were operated by the same surgeon. At the time of surgery, the team contacted the pharmacy of the hospital, providing the patient's information and the name of the surgeon. The pharmacist in charge opened the corresponding envelope, which contained the type of treatment (saline or tranexamic acid) and of sent the recipients for the study. Treatment was kept blind, revealed only after the completion of the study. Blinding was kept in a manner in which the surgeon, the main investigator, and patient/family had no knowledge of who was receiving the intervention or placebo. Placebo was normal saline maintaining the					https://clinicaltrials.gov/ were described	groups. Reasons are also reported	

	identical volume, coloration, texture and vial as tranexamic acid, and it was prepared in the hospital pharmacy.							
Santosh, 2016	Not described	Unclear, method of randomization is not described	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unlikely, trial not registered at clinicaltrial.gov. However, all outcomes listed in the methods section were reported in the results section	Unlikely, no losses to follow-up	Unlikely, participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial.
Soliman, 2015	Not described	Unclear, method of randomization is not described	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unclear if patients, care providers or outcome assessors were blinded	Unlikely, trial not registered at clinicaltrial.gov. However, all outcomes listed in the methods section were reported in the results section	Unlikely, no losses to follow-up	Unlikely, participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial.
Arantes, 2017	Randomization was performed after inclusion of the patients in the study by an independent physician, and numbered packages were distributed to the two groups by an author using RAS ® (RandomAllocation Software 1.0, Mahmood Saghaei, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran). Packages were used sequentially, and each patient had the same probability of being allocated to the control group as to the intervention group. During	Unlikely	Unlikely	Unlikely, the surgical team received a previously diluted solution for infusion, which could contain saline (240 mL) with 10 mL Transamin ® (50 mg/mL tranexamic acid, Zydus Nikkho Farmaceutica Ltda, RJ, Brazil) or 10 mL saline. Because the drug is colorless,	Unlikely	Unlikely, authors reported all outcomes that were reported at clinicaltrials.gov were described	Unlikely, loss to follow up doesn't differ between groups. Reasons are also reported	Unlikely, ITT analysis performed

	surgery, the anesthesia care team received a package that could contain drug or placebo. Palatoplasties were performed by one of the six plastic surgeons working at the department. The authors did not participate in the surgical procedures.			whether the package had the drug or not was not possible to determine by observation				
Kim, 2018	Patients were evenly assigned to two groups (TXA or control) using computer-generated randomized tables. The group allocations were noted in sequentially numbered, sealed, and opaque envelopes.	Unlikely	Unlikely, a research assistant who was not a study investigator opened the envelopes and prepared the infusions according to the group allocations. Besides the designated research assistant who prepared the study drugs, all study participants and care providers were blinded to the randomization.	Unlikely	Unlikely	Unlikely, authors reported all outcomes that were reported at clinicaltrials.gov were described. More outcomes were reported than were described at clinicaltrials.gov, however these were both statistically and not statistically significant outcomes.	Unlikely, 2/25 patients of the intervention group were lost to follow up because of an error in the ROTEM™ analysis.	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 assignement 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.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Tengborn 2015	Niet juiste studiedesign (niet systematische review)
Hsu 2016	Niet juiste interventie en vergelijking (Aminocaproic)
Sankar 2012	Leeftijd 17-30 jaar waarbij grootste deel >18 jaar oud is. Andere P.
Schouten 2009	Ouder dan andere reviews en zelfde primaire studies. T.o.v. meer recente studies geen additionele data. (hebben ook studies tranexaminezuur versus. niks). 23 studies cardiac, 5 scoliose
Verma 2014	Geen separate evaluatie van kinderen en volwassenen
Durga 2015	Voldoet niet aan PICO: studie rapporteert niet de geformuleerde uitkomstmaten
Basta 2012	Ouder dan andere systematische reviews en ten opzichte van deze reviews geen additionele primaire data.
Song 2013	Overlap met geïncludeerde review en geen additionele primaire data t.o.v. deze review (includeren Goobie, Dadure en een niet RCT)
Hanna 2010	Niet juiste interventie en controle (tranexaminezuur versus. recombinant factor VII)
Xie 2015	Niet juiste studiedesign (retrospectief)
Faraoni 2014	Oudere review. Ten opzichte van nieuwere reviews die geïncludeerd zijn geen additionele primaire studies.
Ohashi 2017.	Retrospectieve studieopzet
Badeaux 2014	Rapporteren niet specifiek over kinderen (data niet te extraheren).
Yang 2013	Geen specifieke data kinderen of adolescenten gepresenteerd.
Badeaux 2013	Niet juiste studiedesign (is protocol)
Prutsky 2012	Niet juiste studie populaite: heamoptoë
Tzortzopoulou 2008	Oudere versie van Cochrane review
Desborough 2017	Niet juiste interventie (desmopressine)
Mogensen 2017	Niet juiste interventie (bepaalde mix)
Gertler 2017.	Niet juiste studiedesign (modelstudie, farmacokinetica)
Wesley 2015	Niet juiste studiedesign (farmacokinetica)
Verma 2015	Niet juiste studiepopulatie (pat >18)
Rozen 2015	Niet juiste studiedesign (ex vivo)
Muthialu 2015	Niet juiste interventie en controle (tranexaminezuur versus. aprotonine)
McLeod 2015	Niet juiste studiedesign (cohort)
Robb 2014	Niet juiste studiedesign (retrospectief)
Halanski 2014	Niet juiste interventie en controle (tranexaminezuur versus. andere middelen)
McLeod 2013	Niet juiste studiedesign (retrospectieve cohort)
Yagi 2012	Niet juiste studiedesign (retrospectieve cohort)
Xu 2012.	Niet juiste interventie en controle (tranexaminezuur versus. Batroxoban)
Pasquali 2012	Niet juiste interventie en controle (Tranexaminezuur versus. aprotonin)
Faraoni 2012	Niet juiste studiedesign (niet systematische review)
Aggarwal 2012	Niet juiste uitkomstmaten gerapporteerd)
Shimizu 2011	Zit in review Faraonia
Goobie 2011.	Zit in review White
Dadure 2011.	Zit in review White
Verma 2010	Niet juiste studiedesign (aankondiging studie die gaat komen).
Breuer 2009	Niet juiste vergelijking (tranexaminezuur versus. aprotonine)
Elwatidy 2008	Niet juiste patiëntpopulatie (compound results – geen specifieke data kinderen)

Sethna 2005	ZIT IN REVIEW McNicol
Bulutcu 2005	Zit in review Faraonia
Chauhan 2004	Zit in review Faraonia
Chauhan 2004	Zit in review Faraonia
Chauhan 2003	Referentie meerdere keren gevonden, dubbel. Studie wel geïncludeerd maar deze referentie niet.
Vacharaksa 2002	Zit in review Faraonia
Neilipovitz 2001	ZIT in review McNICOL
Dalmau 2000.	Niet juiste patiëntpopulatie (volwassen populatie (22-67 jaar))
Reid 1997	Zit in review Faraonia
Zonis, 1996	Zit in review Faraonia

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV5: Wat is het effect van het toedienen van tranexaminezuur (peri-operatief) in vergelijking met geen tranexaminezuur (peri-operatief) bij kinderen die een operatie ondergaan met een risico op veel bloedverlies op (UITKOMST)?

Wat is het effect van een lage toedieningssnelheid van tranexaminezuur (peri-operatief) in vergelijking met hoge toedieningssnelheid van tranexaminezuur (peri-operatief) bij kinderen die een operatie ondergaan met een risico op veel bloedverlies op (UITKOMST)?

Wat is het effect van een lage dosis tranexaminezuur (peri-operatief) in vergelijking met een hoge dosis tranexaminezuur (peri-operatief) bij kinderen die een operatie ondergaan met een risico op veel bloedverlies op (UITKOMST)?

Database(s): Medline, Embase	Datum: 05 december 2018
Periode: Geen beperking	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – december 2018	1 exp TRANEXAMIC ACID/ or (tranexam* or tranexaminezuur).ti,ab,kw. (5174) 2 exp General Surgery/ or (surger* or surgic* or operat* or preoperat* or peroperat* or perioperat*).ti,ab,kw. (2440197) 3 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2288813) 4 1 and 2 and 3 (207) 5 limit 4 to english language (187) 6 (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/)) (376480) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1809029) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (3081840) 9 5 and 6 (27)	**181**

	10 5 and 7 (76) 11 5 and 8 (86) 12 9 or 10 or 11 (129) = 129 (127 uniek)	
Embase (Elsevier)	('tranexamic acid'/exp/mj OR tranexam*:ab,ti OR tranexaminezuur:ab,ti) AND ('surgery'/exp OR surger*:ab,ti OR surgic*:ab,ti OR operat*:ab,ti OR preoperat*:ab,ti OR peroperat*:ab,ti OR perioperat*:ab,ti) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *<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) *<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 *<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 (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) = 154 (150 uniek)	

Preoperatieve behandeling van anemie als bloedbesparende interventie

NB: deze module zal worden toegevoegd aan de modules over Transfusie beleid bij de niet acuut bloedende patiëntdie reeds op de richtlijnendatabase zijn gepubliceerd (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiebeleid_bij_de_niet_acut_bloedende_patient.html)

Uitgangsvraag

Wat is de beste manier om chirurgische patiënten *met anemie* preoperatief te behandelen met het doel om een bloedtransfusie te beperken?

Inleiding

De prevalentie van anemie varieert van 10 tot 40% in chirurgische patiënten en is geassocieerd met langere ziekenhuisopname en postoperatieve complicaties (Muñoz, 2015). Deze anemie is vaak multifactorieel van aard. Naar schatting echter, draagt ijzergebrek in 20 tot 30% bij aan de anemie, veroorzaakt door onvoldoende intake of door bloedverlies. Daarnaast kan occult ijzergebrek (dus zonder dat anemie heeft kunnen ontwikkelen) ook bijdragen aan morbiditeit.

In patiënten met een ijzergebrek, resulteert ijzersuppletie in een verhoogde erytropoïese met daarmee correctie van de anemie en een verbeterd welbevinden. Het toedienen van erytropoëtine (EPO) stimuleert de erytropoëse en verhoogt daarmee het Hb. Bij het gebruik van EPO dient eveneens ijzer te worden gegeven om een functioneel ijzer tekort ten gevolge van de toegenomen erytropoëse te voorkomen. Het is daarmee aannemelijk dat preoperatief toedienen van ijzer en/of EPO aan patiënten met een (ijzergebreks)anemie, de uitkomst zou kunnen verbeteren. Intraveneuze toediening van ijzer zou theoretisch gezien kunnen leiden tot een hoger risico op perioperatieve infecties. Ook is er mogelijk een verhoogd risico op trombose gevonden na EPO-behandeling van traumapatiënten met een anemie.

De huidige klinische praktijk is dat screening van ijzerstatus en behandelen van een ijzerdeficiëntie in beperkte mate plaatsvindt in operatieve patiënten. Daarnaast is de optimale toedieningsroute niet duidelijk. Intraveneus ijzer is mogelijk meer effectief dan oraal ijzer omdat inflammatie ijzeropname uit de darm blokkeert.

Zoeken en selecteren

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

Wat is het effect van het preoperatief toedienen van EPO, intraveneus ijzer of oraal ijzer (zie opsomming) bij chirurgische patiënten (volwassenen en kinderen) met een anemie

P: chirurgische patiënten (volwassenen en kinderen) met een anemie;
Anemie volwassenen (WHO definitie):
- Vrouwen = Hb < 12 g/dl; 7,5 mmol/l.
- Mannen = Hb < 13 g/dl; 8,13 mmol/l.

Anemie kinderen (WHO definitie):
- 0,5 tot 5 jaar = Hb < 11 g/dl; 6,88 mmol/l.
- 5 tot 12 jaar = Hb < 11,5 g/dl; 7,19 mmol/l.
- 12-15 jaar = Hb < 12 g/dl; 7,5 mmol/l.

I/C: het preoperatief toedienen van:
- oraal ijzer in vergelijking met intraveneus ijzer;
- oraal ijzer in vergelijking met niets/ placebo;
- iv ijzer in vergelijking met niets/placebo;

- oraal en iv ijzer in vergelijking met niets/placebo;
- EPO plus ijzer in vergelijking met alleen ijzer (subgroepanalyse: met niets/placebo).

O: Kwaliteit van leven; 6 min looptest; aantal eenheden getransfundeerd bloed; ziekenhuisopnameduur; mortaliteit (all cause 30 dagen); infectie; aantal patiënten dat transfusie nodig heeft; cardiovasculaire events (myocardinfarct, CVA, trombo-embolisch event).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven, aantal eenheden getransfundeerd bloed, mortaliteit (all cause 30 dagen) en aantal patiënten dat getransfundeerd werd, cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming; en 6 minuten looptest, ziekenhuis opnameduur, infectie en cardiovasculaire events werden als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming gekenmerkt.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Elsevier) is op 30 januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd onderzoek over het effect van oraal ijzer, intraveneus ijzer of EPO bij chirurgische patiënten. Er werd gezocht vanaf 2015 omdat de NICE Guideline Blood Transfusion (hoofdstuk 5) als uitgangspunt werd gebruikt en aangevuld met de zoekresultaten uit deze search. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 233 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek of een systematische review met een kwalitatief goede search, risk of bias en studieselectie in het Engels of Nederlands die aan de PICO voldoen: preoperatieve toediening van ijzer en/of EPO (studies over een combinatie van pre- en postoperatieve toediening werden geïncludeerd, alleen postoperatieve toediening van ijzer viel buiten de PICO). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 35 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 30 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 5 studies definitief geselecteerd.

Selectie vanuit de NICE-Guideline Blood Transfusion, 2015:

Vanuit de NICE-Guideline werden de geïncludeerde studies uit hoofdstuk 5 doorgelopen en beoordeeld aan de hand van de PICO in deze module.

Van de 39 geïncludeerde artikelen uit de NICE-guideline werden er

- 8 geëxcludeerd omdat zij geen relevante uitkomstmaat rapporteren.
- 4 geëxcludeerd omdat zij enkel postoperatieve toediening beschrijven (Bisbe, 2014;, Karkouti, 2016; Madi, 2004; Na, 2011).
- 6 studies geëxcludeerd omdat het expliciet om niet anemische patiënten gaat (Edwards: Hb > 13,5g/dl in mannen en 12,5g/dl in vrouwen; Garrido-Martin, 2012; Anon, 1993; Laupacis, 1996 Hb level >11 g/dl D'Ambria,1997; Faris, 1996).
- Een studie geëxcludeerd omdat EPO zonder ijzer werd vergeleken met placebo. Dit valt buiten de afbakening van de huidige vraagstelling (Weltert, 2010).

Na de zoekdatum van de NICE-richtlijn (januari 2015) zijn er vijf additionele studies opgenomen en aan de analyses toegevoegd.

Resultaten
De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de geïncludeerde studies zijn opgenomen in de evidencetabellen (en tabel 1). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Tabel 1 overzicht van geïncludeerde studies per vergelijking (preoperatieve toediening van ijzer bij chirurgische patiënten met anemie)

Vergelijking:	Inclusie vanuit de NICE-guideline Blood transfusion:	Inclusie vanuit de literatuursearch van deze module:
A. oraal ijzer in vergelijking met intraveneus ijzer	-	Keeler, 2017 Padmanabhan, 2018
B. oraal ijzer in vergelijking met niets/ placebo	Lidder, 2007 (helft patiënten heeft geen anemie)	
C. iv ijzer in vergelijking met niets/placebo	Serrano-Trenas, 2011	Bernabeu-Wittel, 2016 Froessler, 2016
D. oraal en iv ijzer in vergelijking met niets/placebo	-	-
E. EPO (met ijzer) in vergelijking met géén EPO (Placebo/niets (al dan niet ijzer))	Andrade 1996 Devon 2009 (Cochrane review-includes 4 papers: Christodoulakis 2005 Heiss 1996 Qvist 1999 Kettlehack 1998) Feagan 2000 Kosmadakis 2003 Scott 2002 Sowade 1997 Wurnig 2001 Olijhoek 2001 Stowell 2009 Kateros 2010 Yoo 2011 Dousias 2003 Larson 2001 Podesta 2000	Urena, 2017 Bernabeu-Wittel, 2016

Samenvatting literatuur

A. Oraal ijzer versus intraveneus ijzer

Beschrijving studies

De RCT van Padmanabhan uit 2016 onderzocht het effect van intraveneus ijzer (maximum dosis 100mg) versus oraal ijzer (200mg ijzersulfaat twee keer per dag) 3 tot 8 weken voorafgaand aan geplande cardiochirurgische ingreep bij patiënten met anemie (volgens de WHO-criteria) (Padmanabhan, 2018). Primaire uitkomstmaat van deze studie was het hemoglobinegehalte. Indien nodig ontvingen patiënten in de interventiegroep een tweede ijzerinjectie, maar dit mocht de patiënt ook weigeren. Het is onduidelijk hoeveel patiënten in de interventiegroep één dan wel twee injecties hebben ontvangen. In de interventiegroep (intraveneus ijzer) werden 26 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar (SD 12)) geïncludeerd en uiteindelijk 24 patiënten meegenomen in de analyse; in de controlegroep (oraal ijzer) werden 24 patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar (SD 10)) geïncludeerd en 22 in de analyse meegenomen. De patiënten en

zorgverleners waren niet geblindeerd voor de toegepaste behandeling. De patiëntkarakteristieken verschilden niet tussen de groepen. De uitgangswaarde van de hemoglobine was 118,8 g/L (SD: 8,9) in de interventiegroep en 113,9 (SD: 11,1) in de controlegroep (p-waarde van 0,11).

De RCT van Keeler betreft een multicenter opzet (7 centra in het Verenigd Koninkrijk) van anemische preoperatieve patiënten gediagnosticeerd met colorectaal kanker (Keeler, 2017). Patiënten in de interventiegroep ontvingen 1 à 2 doses intraveneus ijzerpreparaat (dosering was gebaseerd op lichaamsgewicht en inclusie hemoglobine waarde (zie evidencetabel) met een maximum dosis van 1000 mg per week en 2000 mg gedurende de trial, tenminste 14 dagen voorafgaand aan de operatie. Patiënten in de controlegroep ontvingen twee keer per dag een oraal ijzertablet, 200 mg ijzersulfaat tot aan de operatie. De mediane leeftijd in de interventiegroep betrof 73 jaar (IQR 67 tot 79) en in de controlegroep 74 jaar (IQR 68 tot 81).

Resultaten

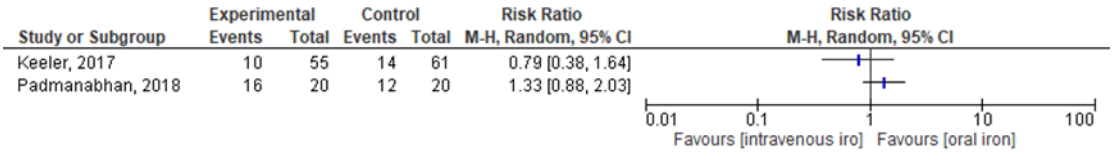
1. Aantal patiënten die een bloedtransfusie heeft ontvangen

In de studie van Keeler gaat het om het totaal aantal patiënten dat gedurende de hele studie een bloedtransfusie heeft ontvangen (recruitment tot aan follow-up). In de groep die intraveneus ijzer kreeg ontvingen 10 van 55 patiënten (18,2%) een transfusie in vergelijking met 14 van 61 patiënten die oraal ijzer ontvingen (23%) (RR: 0,79 (95%CI: 0,38 tot 1,64)) (Keeler, 2017).

In de studie van Padmanabhan was het aantal patiënten dat een postoperatieve bloedtransfusie ontving 16 van 20 (80%) in de intraveneuze groep in vergelijking met 12 van de 20 (60%) in de groep die oraal ijzer ontving (RR 1,33 (95%CI 0,88 tot 2,03)) (Padmanabhan, 2018).

Omdat de studies een andere definitie en tijdduur van bloedtransfusie hanteren werden resultaten niet gepoold.

Figuur 2 Forest plot van het aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft ondergaan



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'aantal patiënten dat transfusie heeft ontvangen' (vergelijking A) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering van zorgverleners/patiënten/outcome assessors) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

2. Aantal (eenheden) bloedtransfusie

Padmanabhan rapporteerde het aantal postoperatief gebruikte rode bloedceleenheden. In de intraveneuze ijzergroep was het mediane gebruik 2 eenheden (IQR: 1 tot 4,8) en in de orale ijzergroep was dit 1,5 eenheden (IQR: 0 tot 2) (p = 0,16). Er werd niet gerapporteerd hoeveel milliliter bloed er in een unit zat (Padmanabhan, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'aantal eenheden bloedtransfusie' (vergelijking A) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: geen blindering van zorgverleners/patiënten/outcome assessors) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

3. Kwaliteit van leven
De studie van Padmanabhan beschreef de kwaliteit van leven door middel van de EQ-5D- en de SF-36-vragenlijst. Patiënten hebben de vragenlijsten drie keer ingevuld tijdens drie bezoeken gedurende het onderzoek. De EQ-5D vragenlijst werd door 27 patiënten (61%) ingevuld en de SF-36 door 34 patiënten (77%).

Er werd geen significant verschil gevonden in één van de domeinen van de vragenlijsten, details werden niet gerapporteerd.

Op basis van de beschikbare data kan geen conclusie getrokken worden over deze uitkomstmaat.

4. Mortaliteit (30-dagen all cause)
Keeler rapporteerde de 90-dagen mortaliteit en valt daarom buiten de genoemde uitkomstmaat. In de intraveneuze ijzergroep waren 3 patiënten die overleden en in de orale ijzergroep waren 2 doden, p-waarde: 0,906 (niet significant) (Keeler, 2017).

5. Opnameduur ziekenhuis
Keeler, 2017 rapporteerde de mediane opnameduur in het ziekenhuis. In de groep die intraveneuze ijzertoediening ontving, was de mediane opnameduur 6 dagen (IQR: 5 tot 10) en in de orale ijzergroep: 6 dagen (IQR: 4 tot 9) (p = 0,95).

Padmanabhan (2018) rapporteerde de mediane opnameduur in het ziekenhuis. In de groep die intraveneuze ijzertoediening ontving, was de mediane opnameduur 7 dagen (IQR: 3 tot 49) en in de orale ijzergroep: 9 dagen (IQR: 3 tot 30) (p=0,71).

6. Infecties
De studie van Keeler (2017) rapporteerde geen getallen over infecties, maar gaf alleen aan dat er geen verschil zat tussen de groepen voor de infectieratio (p=0,091).

Padmanabhan (2018) rapporteerde postoperatieve infecties (gedefinieerd als infecties zoals borstinfecties, chirurgische infecties en sepsis): in de intraveneuze ijzergroep was er sprake van infecties bij 20% van de patiënten; in de orale ijzergroep bij 26% van de patiënten (p=0,15).

7. Overige uitkomstmaten
De 6-minuten looptest en cardiovasculaire events werden niet gemeten in beide studies.

B. Oraal ijzer versus placebo/niets
<u>Beschrijving studies</u>
Voor de RCT van Lidder werden patiënten geïncludeerd met colorectaal kanker die een operatie moesten ondergaan (Lidder, 2007). De patiënten in de ijzergroep ontvingen 200mg oraal ijzer driemaal daags gedurende 14 dagen (tot operatie). De placebogroep ontving standaardbehandeling en geen ijzertherapie. Verder werd het standaard transfusieprotocol gevolgd zoals bekend in de UK (zie evidencetabel voor details). De gemiddelde leeftijd in de ijzergroep was 69 (range 47 tot 89) en in de non-ijzergroep 72 (range: 57 tot 80). De verhouding m/v was in de ijzergroep 14:8 en in de non-ijzergroep 14:9. Er was een groter gedeelte patiënten met anemie in de ijzergroep (6/24) dan in de non-ijzergroep (14/25). Er was een verschil in uitgangshemoglobine-waarde: in de ijzergroep was dit 13,1 g/dl (8,13 mmol/l) en in de niet-ijzergroep 11,8 g/dl (7,3 mmol/l) (p=0,04).

Resultaten

1. Aantal patiënten dat transfusie heeft ontvangen

De studie van Lidder (2007) rapporteerde in de orale ijzergroep bij 6 van 24 patiënten (25%) een bloedtransfusie en bij de placebogroep bij 13 van 25 patiënten (52%) ((RR 0,48 (95%CI: 0,22 tot 1,06). Dus minder transfusies in de "ijzergroep").

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten dat transfusie nodig heeft (vergelijking B) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie is onduidelijk); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: gedeelte van de patiënten heeft geen anemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie);

2. Aantal eenheden getransfundeerd bloed

In de ijzergroep werden in totaal 15 eenheden bloed getransfundeerd (mediaan 0, range 0 tot 4) en in de niet-ijzergroep 47 eenheden (mediaan 2, range 0 tot 11) (p=0,31).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten dat transfusie nodig heeft (vergelijking B) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie is onduidelijk); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: gedeelte van de patiënten heeft geen anemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie);

3. Overige uitkomstmaten

Overige genoemde uitkomstmaten werden in de studie van Lidder niet gerapporteerd.

C. Intraveneus ijzer versus placebo/niets

Beschrijving studies

In de studie van Serrano-Trenas (2011) werden patiënten met anemie die werden geopereerd vanwege een heupfractuur, geïncludeerd . Het gemiddelde Hb gehalte in de interventiegroep was 11,9 g/dl (7,4 mmol/l) en in de controlegroep 12,1 g/dl (7,5 mmol/l). In beide groepen was 80% van de deelnemers vrouw.

In de interventiegroep kregen patiënten intraveneuze toediening van ijzersucrose (600mg) in 3 doses van 200 mg in een interval van 48 uur. Dit werd gestart op de dag van de opname. De controlegroep ontving geen preoperatieve ijzertoediening en volgde het standaardprotocol.

De multicenter RCT van Bernabeu-Wittel vergeleek een groep die EPO met ijzer ontving (zie vergelijking F) met intraveneus ijzer (1000 mg) en een placebogroep (Bernabeu-Wittel, 2016). Het intraveneuze ijzer werd subcutaan toegediend. Patiënten werden geïncludeerd als ze 65 jaar of ouder waren met een heupfractuur door osteoporose die in aanmerking kwamen voor een operatie. De hemoglobinewaarde moest tussen de 90 tot 120 g/L liggen. In de IV-ijzergroep werden 103 patiënten geïncludeerd, in de placebogroep 100 patiënten.

De RCT van Froessler onderzocht IV ijzer versus standaard zorg bij anemische (volgens WHO norm) patiënten die een operatie ondergaan (Froessler, 2016). In de IV-ijzergroep (n=40) ontvingen de patiënten 15mg/kg lichaamsgewicht ijzer, (maximaal 1000mg) voorafgaand aan de operatie. Postoperatief (gedefinieerd als < 2 dagen na de operatie) ontvingen de patiënten met tenminste 100mL bloedverlies nog 0,5mg ijzercarboxymaltose (Ferinject®) per ml verloren bloed. De groep die standaard zorg ontving (n=32), ontving geen verdere behandeling tenzij er al

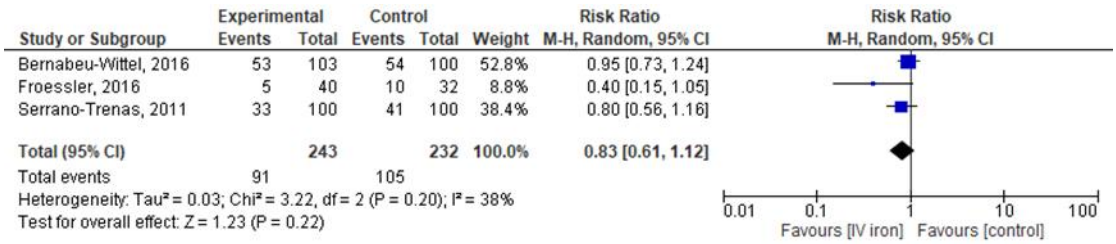
oraal ijzer werd geslikt. IV ijzer was geen standaard zorg, maar het was wel toegestaan dit toe te dienen in de standaardgroep.

De studie werd veel eerder gestopt vanwege veel negatieve uitkomsten in de standaard zorg groep ten opzichte van de IV-ijzergroep dan vooraf verwacht. Dit zorgde ervoor dat er veel minder patiënten werden geïncludeerd dan beoogd en het kan een vertekening van de resultaten geven.

Resultaten

1. Aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft ontvangen

Figuur 3 Forest plot van het aantal patiënten dat een bloedtransfusie heeft ontvangen



Alle drie de studies rapporteerden het aantal patiënten dat een bloedtransfusie ontving gedurende de periode dat de patiënten waren opgenomen. In totaal ontvingen in de IV-ijzergroep 91 van 243 patiënten (37,4%) in vergelijking met 105 van 232 (45,3%) in de controlegroep een bloedtransfusie (RR 0,83 (95%CI van 0,61 tot 1,12), dus minder transfusies in de IV-ijzergroep).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft ondergaan' (vergelijking C) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: vroegtijdig stoppen van één van de studies) en imprecisie (gepoolde effect overschrijdt grens voor klinische besluitvorming).

2. Aantal eenheden getransfundeerd bloed

Froessler (2016) rapporteerde dat in de IV-ijzergroep 8 eenheden bloed waren getransfundeerd en in de controlegroep 32 eenheden (p=0,079, niet significant). Er werd niet gerapporteerd hoeveel milliliter bloed er in een unit bloed zat. In de studie van Bernabeu-Wittel was het aantal transfusies per patiënt in de ijzergroep gemiddeld 1,26 (± 1,3) eenheden in vergelijking met 1,28 (± 1,4) met de placebogroep. Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd door Serrano-Trenas, 2011.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'aantal eenheden getransfundeerd bloed' (vergelijking C) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: vroegtijdig stoppen van één van de studies); geringe aantal patiënten (imprecisie).

3. Kwaliteit van leven

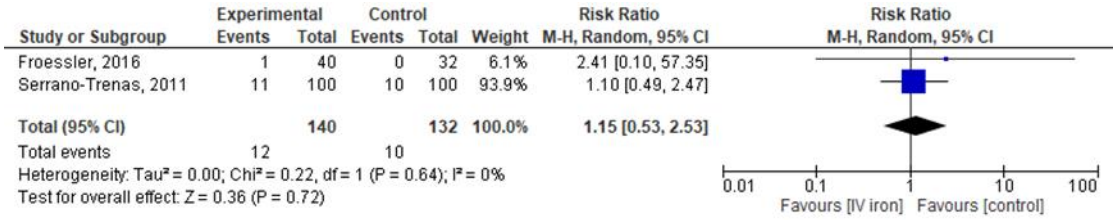
Bernabeu-Wittel (2016) rapporteerde de kwaliteit van leven op de subschalen over fysieke gezondheid en mentale gezondheid. De score op de fysieke schaal was gemiddeld 31,9 (± 9,2) punten in de IV-ijzergroep en 35 (± 9,7) punten in de placebogroep. De score op de mentale schaal was gemiddeld 46,1 (± 16) punten in de IV-ijzergroep en 46,8 (± 12) in de placebogroep (p-waarde niet gerapporteerd; niet significant verschil).

Froessler (2016) rapporteerde de kwaliteit van leven 4 weken na de operatie op basis van de SF-36 vragenlijst (een hogere score geeft een betere kwaliteit van leven weer). In de IV-ijzergroep was de gemiddelde score 96 (± 14) en in de controlegroep 90 (± 26) (p=0,24).

De resultaten van deze twee studies kunnen niet worden gepooled omdat er verschillende subschalen van de SF-36 worden beschreven.

4. Mortaliteit binnen 30 dagen

Figuur 4 Forest plot van de mortaliteit binnen 30 dagen



Froessier en Serrano-Trenas rapporteren de mortaliteit binnen 30 dagen. In totaal overleden er 12 van de 140 patiënten (8,6%) in de IV-ijzergroep in vergelijking met 10 van de 132 (7,6%) in de controlegroep (RR 1,15 (0,53 tot 2,53).

Bernabeu-Wittel (2016) rapporteerde overlevingsaantallen op het moment van ontslag uit het ziekenhuis, deze resultaten kunnen niet worden toegevoegd aan de bovenstaande analyse en forest plot. Omgerekend overleden er (tot tijd van ontslag) in de IV-ijzergroep 4 van 103 patiënten (3,5%) in vergelijking met 4 van 100 patiënten (4%) in de controlegroep.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'mortaliteit' (vergelijking C) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: vroegtijdig stoppen van één van de studies); geringe aantal patiënten (imprecisie: gepoolde effect overschrijdt grens voor klinische besluitvorming).

5. Opnameduur
De opnameduur in het ziekenhuis werd door alle drie de studies op een andere manier gerapporteerd.

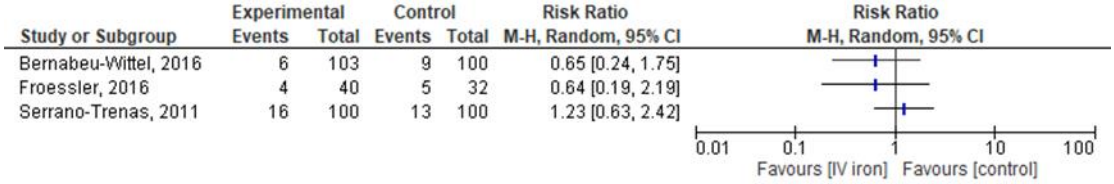
Serrano-Trenas (2011) rapporteerde de gemiddelde opnameduur. In de interventiegroep was dit 13,5 (± 7,1) dagen en in de controlegroep 12,9 (± 6,9) dagen (gemiddeld verschil= 0,6 dagen (95%CI: -1,34 tot 2,54)).

Bernabeu-Wittel (2016) rapporteerde de mediane opnameduur met als range het eerste en derde kwartiel. In de IV-ijzergroep betrof dit gemiddeld 7 dagen (5 tot 10) en in de controlegroep 8 dagen (6 tot 10).

Froessler (2016) rapporteerde de mediane opnameduur (met een minimum-maximum range). In de interventiegroep was dit 6 dagen (1 tot 9) en in de controlegroep was dit 9 dagen (1 tot 23) (p=0,05).

6. Infecties
De uitkomstmaat infecties werd niet nader gespecificeerd in de studies en zodoende is er geen gepoold resultaat gepresenteerd. In totaal traden er in de IV-ijzergroep bij 16 van 100 patiënten (16%) infecties op in vergelijking met 13 van 100 (13%) in de controlegroep.

Figuur 5 Forest plot van het aantal infecties



7. Overige uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten werden in geen van de studies beschreven:

- De 6-minuten looptest.
- cardiovasculaire events.

D. Oraal en intraveneus ijzer versus placebo/niets

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die oraal en intraveneus ijzer vergeleken met placebo/gebruikelijke zorg.

E. EPO (al dan niet in combinatie met ijzer) in vergelijking met geen EPO

Beschrijving studies

In de praktijk zal EPO vaak gecombineerd worden met ijzer om ijzerhoudende erytropoëse te waarborgen. Een PICO strikt afbakenen op EPO versus placebo is daarom geen zinnige vraag. Daarom is besloten om EPO in combinatie met ijzer te vergelijken met géén EPO (placebo/niets (al dan niet met ijzer). In de analyse is tevens onderscheid gemaakt tussen studies die in de controlegroep al dan niet ijzer toedienden (subgroepanalyse met/zonder ijzer).

Studie	Patiëntpopulatie	Ingreep	Interventie	Controle
De Andrade 1996	Patiënten in algemene goede gezondheid zonder abnormale laboratoriumwaarden. > = 18 jaar (gemiddeld 66,5). Hb waarde <= 15 g / dl	Orthopedie – vervanging heup- of kniegewricht	*EPO + oraal ijzer* Erytropoëtine - Erytropoëtine (alfa). Epoëtin alfa 300 IE / kg, subcutane injectie gedurende 10 opeenvolgende dagen vóór de operatie en 4 dagen na de operatie voor een totaal van 15 doses. Oraal (elementair) ijzer> = 150 mg / dag vanaf de eerste dag van de studiebehandeling tot ontslag uit het ziekenhuis	*Placebo + oraal ijzer* Placebo identiek aan Epoëtin alfa oplosvloeistof – 15 dagen. Oraal (elementair) ijzer> = 150 mg / dag vanaf de eerste dag van de studiebehandeling tot ontslag uit het ziekenhuis
Devon 2009 (Cochrane review)- includes 4 papers: Christodoulakis 2005,57 Heiss	Patiënten met colorectaal kanker. (anemische) Leeftijd niet in NICE gerapporteerd.	Patiënten geopereerd i.v.m. colorectaal kanker.	*EPO + ijzer (oraal of IV)* Christodoulakis 2005: Groep 1: erytropoëtine	*Placebo + ijzer (oraal of IV)* Christodoulakis 2005: Oraal ijzer, 200 mg/day plus 40 g IV post

1996,129 Qvist 1999,250 Kettlehack 1998)			subcutaan,150 IU/kg/dag, 10 dagen pre-operatief. Groep 2: erytropoëtine subcutaan, 300 IU/kg/dag, 10 dagen pre-operatief. Oraal ijzer, 200 mg/day plus 40 g IV post operatief tot ontslag en foliumzuur 15 mg/day for 10 dagen postoperatief Heiss 1996: erytropoëtine 150 IU/kg om de dag, startend 10 dagen pre-operatief tot 2 dagen post-operatief. Oraal ijzer, 200 mg en dagelijks 5 mg foliumzuur tot dag van operatie Kettelhack 1998: erytropoëtine subcutaan epoetin beta 20000 eenheden per dag vanaf 5 tot 10 dagen pre -operatief tot 4e dag post-operatief (met minimale duur van 10 dagen). Oraal ijzer in geval van deficiëntie. Ijzer IV, 15 mg op dag 1 postoperatief. Qvist 1999: erytropoïetine subcutaan, 300 IU/kg/dag, 4 dagen pre-operatief. Daarna 150 IU/kg dagelijks tot	operatief tot ontslag en foliumzuur 15 mg/day for 10 dagen postoperatief Heiss 1996: Oraal ijzer, 200 mg en dagelijks 5 mg foliumzuur tot dag van operatie Kettelhack 1998: Oraal ijzer, 40 mg op dag 1 postoperatief. Qvist 1999: Oraal ijzer, 200 mg/day voor 4 dagen pre-operatief.

			3 dagen na de operatie. Oraal ijzer, 200 mg voor 4 dagen pre-operatief.	
Feagan 2000	Patiënten met een HB van 98-137 g/liter – Anemisch at baseline (geen specificatie). Leeftijd niet gerapporteerd in NICE. - Epoëtin alfa 40,000: 67.3+/-11.0 - Epoëtin alfa 20,000: 68.9+/-10.8 - Placebo: 67.8+/-11.9. Geslacht (M:F): 21/180.	Heupathroplastiek	*EPO + oraal ijzer* Hoge dosering: Erytropoïetine (alfa) 40,000 U, 4 doseringen startend 4 weken pre-operatief. Lage dosering: Erytropoëtine (alfa) 20,000 U, 4 doseringen startend 4 weken preoperatief. Oraal ijzer 150 mg 3x/dag - vanaf tenminste 42 dagen preoperatief tot ontslag.	*Placebo + oraal ijzer* Oraal ijzer 150 mg 3x/dag - vanaf tenminste 42 dagen preoperatief tot ontslag.
Kosmadakis 2003	Patiënten met niet gemetastaseerde gastro-intestinale maligniteit. Leeftijd tussen 40 en 90 Jaar (gemiddeld 67 (I)/66 (C) jaar), met HB tussen 8.5-13 g/dl) (5,3-8,1 mmol/l).	Operatie aan desbetreffende gastro-intestinale maligniteit (maag/colon/rectum).	*EPO + IV ijzer* Erytropoëtine (alfa). 300 IU/kg, subcutaan, dagelijks. Startend 7 dagen voor operatie tot 7 dagen na operatie. IV ijzer – 100 mg dagelijks. Startend 7 dagen voor operatie tot 7 dagen na operatie.	*Placebo + IV ijzer* Placebo startend 7 dagen voor operatie tot 7 dagen na operatie. IV ijzer – 100 mg dagelijks. Startend 7 dagen voor operatie tot 7 dagen na operatie.
Scott 2002	Patiënten >18 jaar met HB-waarden tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en <13.5 g/dl (8,4 mmol/l) Leeftijd niet gerapporteerd in NICE. Epoëtin alfa: 67.6 (11.01). Placebo: 61.8 (10.75).	Grote hoofd- en hals oncologische chirurgische ingreep	*EPO + oraal ijzer* Erytropoëtine alfa - 600 IU - 3 doseringen, preoperatief, startend max. 19 dagen voor de operatie. Oraal ijzer – 150 mg per dag startend op de dag van de eerste dosering	*Placebo + oraal ijzer* 3 doseringen placebo medicatie startend max. 19 dagen voor de operatie. Oraal ijzer – 150 mg per dag startend op de dag van de eerste dosering

	Geslacht: (M:F): Epoëtin alfa: 16/13. Placebo: 18/11.		studiemedicatie tot de dag van de operatie.	studiemedicatie tot de dag van de operatie.
Sowade 1997	Patiënten die een open hartoperatie moeten ondergaan met contra-indicaties voor autologe bloeddonaties; leeftijd 18 tot 80 jaar Epoetin Beta: 54.3+/-8.6; Placebo: 57.0+/-8.8. Gender (M:F): 56/16 Anemisch at baseline – geen details	Openhartchirurgie	*EPO + Oraal ijzer* IV Erytropoëtine - Epoetin Beta, 500 U/kg op dag 14, 10, 7, 5, 2 preoperatief. Oraal ijzer - 300 mg /dag (iron-glycinesulfate)	*Placebo + Oraal ijzer* IV placebo, 500 U/kg body op dag 14, 10, 7, 5, 2 preoperatief. Oraal ijzer - 300 mg /dag (iron-glycinesulfate)
Wurnig 2001	Volwassen patiënten welke niet in aanmerking komen voor autologe bloeddonatie (hematocrietwaarde <42%). Leeftijd: Groep 1: 62.5 jaar; Groep 2: 66 jaar; Groep 3: 62 jaar. Geslacht (M:F): Groep 1 : 14/56; Groep 2: 20/44; Groep 3: 23/37. Anemisch at baseline – Groep 1: Hb >11 g/dl Groep 2: Hb 13.5 Groep 3: Hb 12.7	Orthopedische en cardiale chirurgie (niet verder gespecificeerd)	*EPO + oraal ijzer* Lage dosering: Erytropoëtine beta 50,000 en 100,000 IU, 125 IU/kg 1x/week gedurende 3-4 weken preoperatief. Hoge dosering: Erytropoëtine beta 50,000 en 100,000 IU, 250 IU/kg 1x/week gedurende 3-4 weken preoperatief. Oraal ijzer 200-300 mg/dag	*Placebo + oraal ijzer* Placebo, niet verder gespecificeerd. Gedurende 3-4 weken preoperatief. Oraal ijzer 200-300 mg/dag
Olijhoek 2001	Patiënten boven de 18 jaar, in aanmerking voor orthopedische operatie, waarbij verwacht wordt 2 tot 4 eenheden (900 tot 1800 ml) bloed nodig te hebben.	Orthopedische chirurgie (niet gespecificeerd)	*EPO + IV + oraal ijzer* Erytropoëtine alfa, subcutaan en IV ijzer (200 mg) op dag op dag 1, 8 en 14 van de studie (dag 15 is dag van operatie).	*Placebo + IV ijzer + oraal ijzer* Placebo en IV ijzer (200 mg) op dag 1, 8 en 14 van de studie (dag 15 is dag van operatie). Oraal ijzer (200 mg) voor 14 dagen,

	Leeftijd – gemiddeld (SD): 65,7 (13,4) jaar. Geslacht (M:F): 11/99 Anemisch at baseline – ≥10 - ≤13 g/dl		Oraal ijzer (200 mg) voor 14 dagen, dagelijks, startend op dag 1 van de studie. NB: Indien Hb level ≥15 g/dl dan geen tweede dosering epo. (ijzer werd voor de epo gegeven).	dagelijks, startend op dag 1 van de studie.
Stowell 2009	Patiënten >18 jaar welke een operatie aan de ruggengraat moet ondergaan waarbij bloedverlies van 2-4 eenheden verwacht wordt. Leeftijd gemiddeld (SD): 59.8 (14.24) Geslacht (M:F): 78/601 HB tussen 10 en 13 g/dl.	Operatie aan ruggengraat.	*EPO + oraal ijzer* Erytropoëtine alfa 600 micrograms/kg, subcutaan, 1x/week op dag-21, 14, 7, en 0 preoperatief. Daarnaast standard care of treatment. Tevens oraal ijzer Dagelijks startend 21 dagen preoperatief tot dag van operatie.	*Oraal ijzer* Oraal ijzer, dagelijks vanaf dag 21 tot dag operatie. Geen dosering gespecificeerd.
Kateros 2010	Patiënten met intertrochantere fracturen. Gemiddelde leeftijd: 77.8 jaar Geslacht (M:F): 21/58. Hb waarde tussen 9 en 11 g/dl	Operatie aan heupfracturen	*EPO + IV ijzer* Erytropoëtine alfa 20,000 IU, 10 dagen 1x/dag, en IV ijzer 100 mg vanaf dag van opname (duur: 3.1 dagen (range 1-5 dagen).	*Placebo + IV ijzer* Placebo + 100 mg IV ijzer vanaf dag van opname (duur: 3 dagen (range 1-6 dagen).
Yoo 2011	Patiënten met preoperatieve anemie in aanmerking komend voor valvulaire hartoperatie. Gemiddelde leeftijd (SD): rHuEPO: 56 (12); Placebo: 59 (12). Geslacht (M:F): 27/47 Anemisch at baseline:	Klep operatie	*EPO + IV ijzer* Recombinant human Erytropoëtine 50 IU/kg IV bolus en 200 mg IV ijzer sucrose (Venoferrum) gemixed met 100 ml saline. Medicatie tegelijk gegeven in 1 uur. 1 dosering 16-24 uur preoperatief.	*Placebo* Equivalent volume van zoutoplossing. 1 dosering 16-24 uur preoperatief

	(Hb waarden < 12 g/dl (vrouwen), <13 g/dl (mannen).			
Dousias 2003	Vrouwen met goedaardige baarmoederpathologie. Gemiddelde leeftijd (SD): Groep A: 48.2 (4.1); Group B: 49.2 (4.7) Hb waarde >11 g/dl (Baseline level tussen 9 en <12 g/dL)	Grote buikoperatie (exclusief kanker)	*EPO + oraal ijzer* Recombinant human Erytropoëtine (rHuEPO) 600 U/ml, subcutaan, 1x per week, op dat 14, 7 en dag van operatie, preoptatief. Oraal ijzer, 200mg/dag, 3 weken preoperatief tot 2 weken postoperatief.	*Oraal ijzer* 200 mg/dag, 3 weken preoperatief tot 2 weken postoperatief.
Larson 2001	Vrouwen met Hb-waarde <12 g/dl. Gemiddelde leeftijd (SD): Groep 1: 46 (1); Groep 2 : 44 (1) Hb-waarde at baseline: Hb level 9 to 11 g/dl (Groep 1: Hb 9.8 (1.5); Groep 2: Hb 10 (1.2)).	Hysterectomie	*EPO + oraal ijzer* Erytropoëtine beta 500 eenheden twee keer per week + oraal ijzer 100 mg bid (iron succinate). Behandeling 4 weken voor operatie.	*Oraal ijzer* oraal ijzer 100 mg bid (iron succinaat). Behandeling 4 weken voor operatie.
Podesta 2000	Patiënten met (hart)klep aandoeningen die een openhartoperatie ondergaan. Gemiddelde leeftijd (SD): Groep A: 61 (15); Groep B: 72 (11). Geslacht (M:F): Groep A: 24/6 Groep B: 24/6. Hb waarde at baseline: >11 g/dl (Groep A: 14.2 (1.04) ; Groep B: 13.9 (1.23))	Openhartoperatie	*EPO + oraal ijzer* Oral iron + Erytropoietin. Erytropoëtine alpha, 10,000 IU subcutaan, twee keer per week voor 3 weken (preoperatief). + 525 mg oraal ijzer sulfaat, 3x/dag, voor 3 weken perioperatief.	*Oraal ijzer* 525 mg oraal ijzer sulfaat, 3x/dag, voor 3 weken perioperatief.
Urena 2017	Patiënten met aorta stenose Gemiddelde leeftijd: 81 jaar	Hartklep transplantatie	*EPO + IV ijzer* Darbepoëtine alfa 0.75 µg/kg + 200 mg ijzer sucrose op dag 10 en 1 voor operatie. (EPO	*Placebo* 0.9% saline op dag 10 en 1 voor operatie.

	Geslacht (M%): EPO: 45.8 Placebo: 51.9 Hb waarde at baseline: EPO: 10,7 g/dl (6,6 mmol/l) Placebo: 11,3 g/dl (7,0 mmol/l)		subcutaan gevolgd door IV ijzer)	
Bernabau-Wittel 2016	Patiënten (> 65 jaar) met een heupfractuur door osteoporose die in aanmerking kwamen voor een operatie. Gemiddelde leeftijd: 83 jaar Geslacht: 85% vrouwen Hb waarden tussen 90-120 g/L	Operatie heupfractuur	*EPO + IV ijzer* EPO, subcutaan, één dosis (40,000 IU EPO) + IV ijzer, twee doses van 500 mg opgelost in 250 mL saline.	*Placebo* Subcutaan, één dosis saline + IV twee doses saline 250 mL.

De RCT van Urena (2017) onderzocht de effecten van het toedienen van EPO + IV ijzer versus placebo in een groep patiënten met aortastenose, in aanmerking komend voor operatie.

De EPO (subcutane toediening) met ijzer (IV-toediening) werd toegediend op dag 10 en 1 voor de operatie. Evenals de Placebo (zoutoplossing). De geïncludeerde patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 81 jaar met een hemoglobine waarde van 10,7 g/dl (6,6 mmol/l).

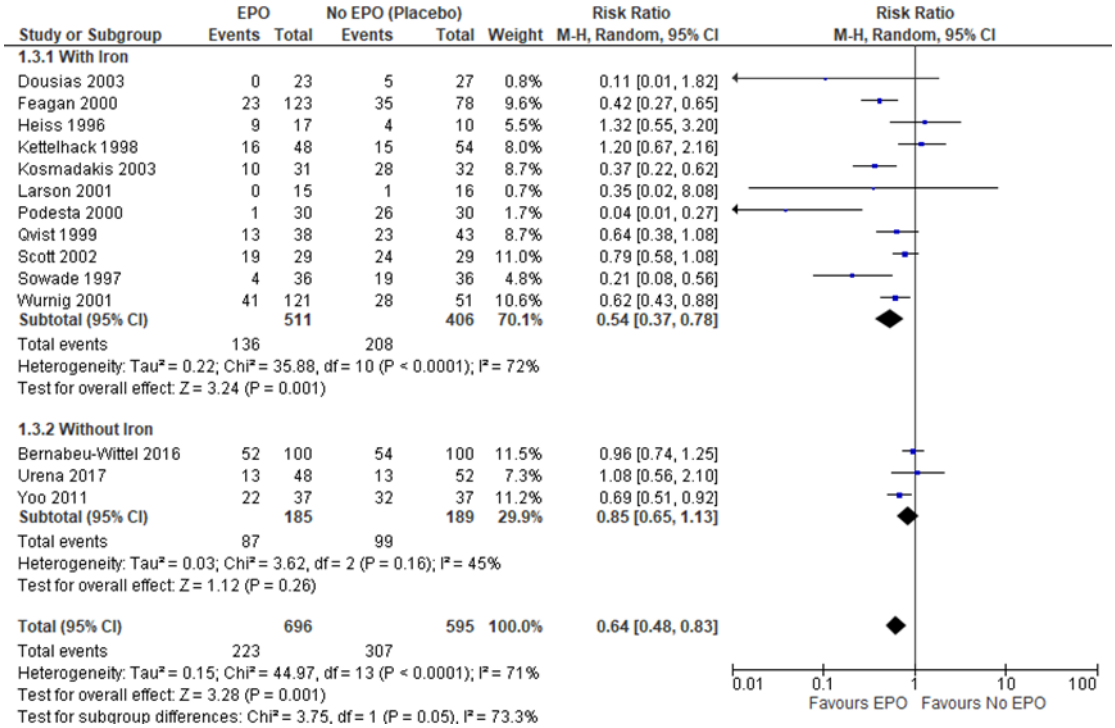
in de EPO groep en 11,3 g/dl (7,0 mmol/l) in de controle groep. In de EPO-groep werden in totaal 48 patiënten geïncludeerd en in de placebogroep 52 patiënten.

De multicenter RCT van Bernabeu-Wittel, 2016 vergeleek een groep die EPO met ijzer ontving met intraveneus ijzer en een placebogroep. De EPO werd subcutaan toegediend in één dosis (40,000 IU EPO) en het intraveneuze ijzer werd subcutaan toegediend in twee doses van 500 mg opgelost in 250 mL saline in een ondoorzichtige plastic zak gedurende 20 minuten. Patiënten werden geïncludeerd als ze 65 jaar of ouder waren met een heupfractuur door osteoporose die in aanmerking kwamen voor een operatie. Het hemoglobinelevel moest tussen de 90 tot 120 g/L liggen. In de EPO-ijzergroep werden 100 patiënten geïncludeerd, in de placebogroep 100 patiënten.

Resultaten

1. *Aantal patiënten dat een bloedtransfusie heeft ontvangen*

Figuur 6 Forest plot van patiënten die een bloedtransfusie hebben ondergaan



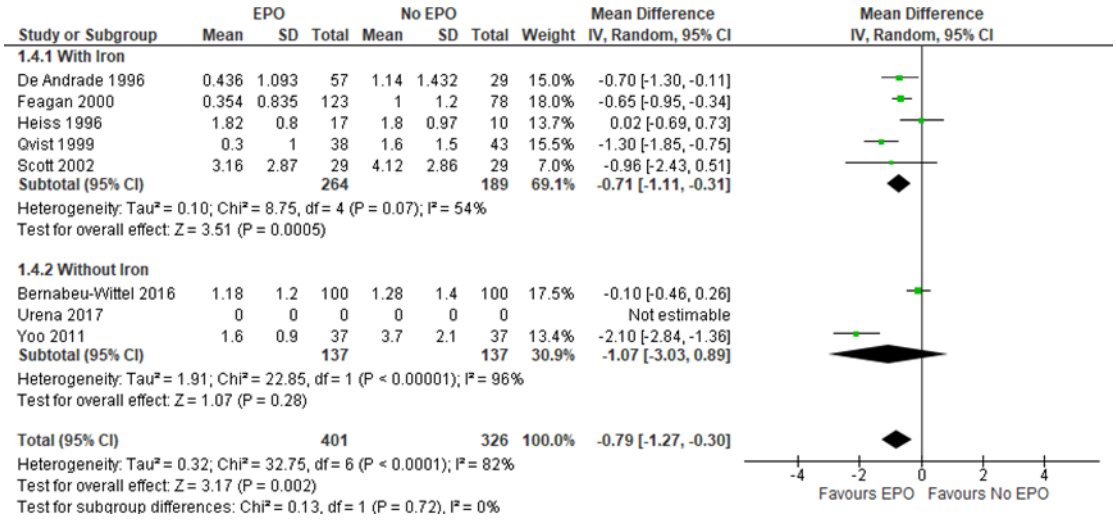
De studies genoemd in figuur 6 rapporteerden het aantal patiënten dat een transfusie heeft ondergaan. In totaal hadden 223 van de 696 (32,0%) patiënten een transfusie nodig in de EPO-groep en 307 van de 595 (51,6%) patiënten in de controlegroep (RR 0,64 (CI: 0,48-0,83)). De heterogeniteit is hoog, 71%. Er is waarschijnlijk sprake van klinische heterogeniteit door de verschillende toegepaste ingrepen, verschillende dosering strategieën per studie, de timing van de medicatie en de manier van toediening.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ‘patiënten met transfusie’ (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met een niveau verlaagd naar redelijk gezien heterogeniteit.

2. *Aantal eenheden getransfundeerd bloed*

Figuur 7 forest plot het aantal eenheden getransfundeerd bloed per patient



De studies genoemd in de forest plot van figuur 6 beschrijven de aantallen eenheden getransfundeerd bloed per patiënt. Het toedienen van EPO + ijzer pre-operatief resulteert in een afname van 0,79 eenheden (mean difference 95%BI -1,27 tot -0,30) getransfundeerd bloed per patiënt. Het effect in de subgroep zonder ijzer lijkt sterker, echter de verschillen tussen de subgroepen zijn niet significant.

De heterogeniteit is hoog (82%). Er is waarschijnlijk sprake van klinische heterogeniteit door de verschillende toegepaste ingrepen, verschillende dosering strategieën per studie, verschillen in patiëntenpopulaties (ernst van anemie), de timing van de medicatie en de manier van toediening.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'aantal eenheden getransfundeerd bloed' (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met een niveau verlaagd naar redelijk gezien het geringe aantal patiënten

3. *Kwaliteit van leven*

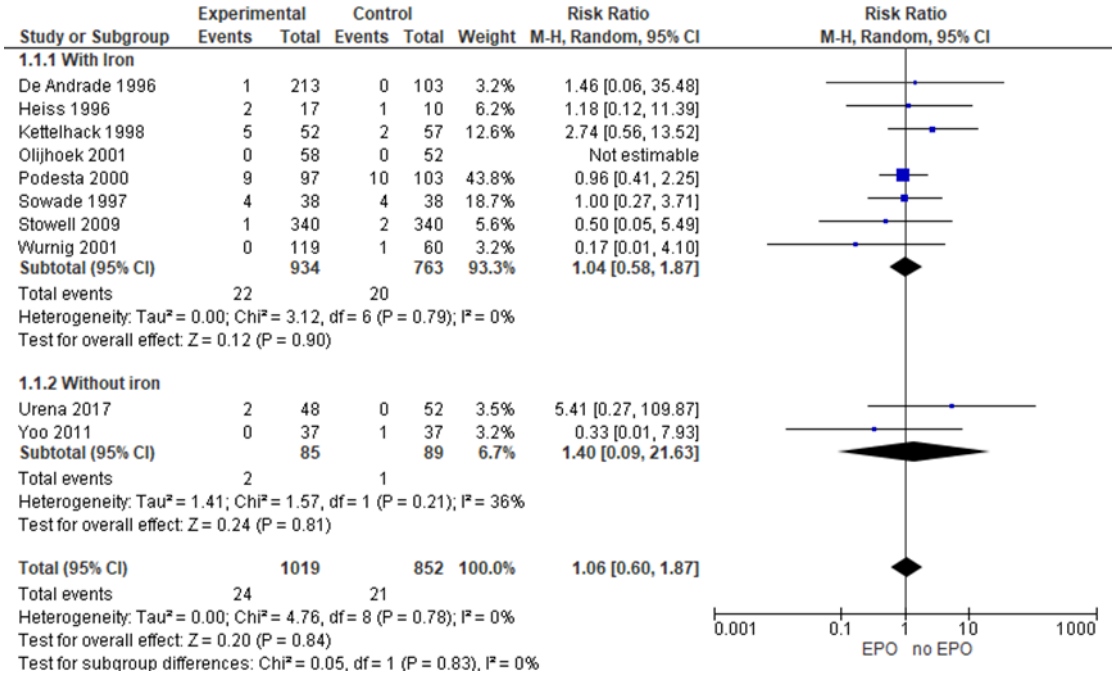
Bernabeu-Wittel (2016) rapporteerde de kwaliteit van leven gemeten middels SF-36v2 op de sub schalen over fysieke- en mentale gezondheid (n=200). De score op de fysieke schaal was gemiddeld 33,4 (± 9,7) punten in de EPO-groep en 35 (± 9,7) punten in de placebogroep. De score op de mentale schaal was gemiddeld 45,1 (± 13) punten in de EPO-groep en 46,8 (± 12) in de placebogroep (p-waarde niet gerapporteerd; niet significant verschil).

De overige studies rapporteren kwaliteit van leven niet.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' (vergelijking E) is niet gegradeerd. Kwaliteit van leven werd met verschillende onderdelen van de SF-36-schaal gerapporteerd als ook beperkte beschikbaarheid van data.

4. *Mortaliteit (all cause 30 dagen)*

Figuur 8 Forest plot Mortaliteit (all cause 30 dagen)



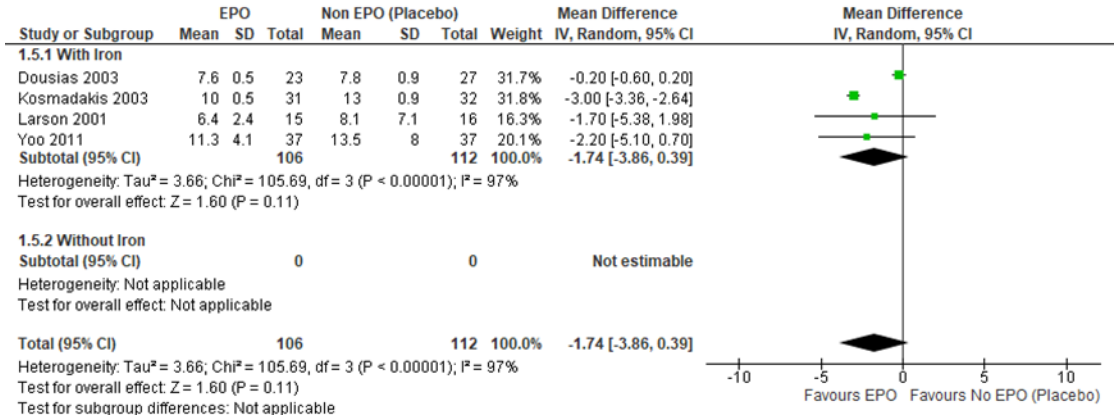
De studies genoemd in figuur 8 beschrijven de mortaliteit op 30 dagen postoperatief. In totaal overleden er 24 van de 1019 (2,4%) mensen in de EPO-groep en 21 van de 851 (2,5%) in de controle groep (RR 1,06 (CI: 0,60-1,87)).

Bernabeu-Wittel (2016) rapporteerde overlevingsaantallen op het moment van ontslag uit het ziekenhuis en na 60 dagen. Deze resultaten kunnen daardoor niet worden toegevoegd aan de bovenstaande analyse en forest plot waar mortaliteit tot 30 dagen wordt gerapporteerd. Na 60 dagen waren 12 (12%) mensen overleden uit de EPO-groep en 10 (10%) uit de placebogroep.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'mortaliteit' (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met een niveau verlaagd naar redelijk gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias in verband met lage aantal patiënten (imprecisie)).

5. *Ziekenhuisopnameduur*

Figuur 9 Forest plot van ziekenhuisopnameduur



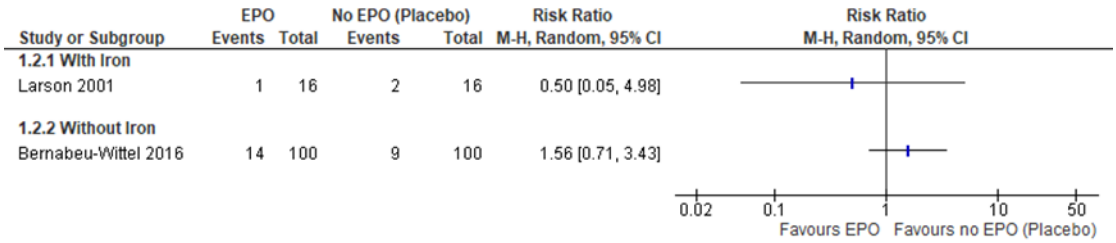
Figuur 9 laat de forest plot zien met de ziekenhuisopnameduur. Het toedienen van EPO + ijzer zorgt voor een afname in ziekenhuisopnameduur van 1,74 dagen (mean difference (CI: -3,86-0,39)). Echter, de heterogeniteit is hoog, 97%. Er is waarschijnlijk sprake van klinische heterogeniteit door de verschillende toegepaste ingrepen, verschillende dosering strategieën per studie, de timing van de medicatie en de manier van toediening.

Bernabeu-Wittel (2016) rapporteert de ziekenhuisopname duur als mediaan (eerste-derde quartiel). Deze data kunnen om deze reden niet toegevoegd worden aan de forest plot. De mediane ziekenhuisopnameduur in de EPO-groep was 8 (6 tot 11) en die in de placebogroep 8 (6 tot 10).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'ziekenhuisopnameduur' (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (gering aantal patiënten, imprecisie en heterogeniteit (verschillende ingrepen)).

6. Infecties

Figuur 10 Forest plot van het aantal infecties.

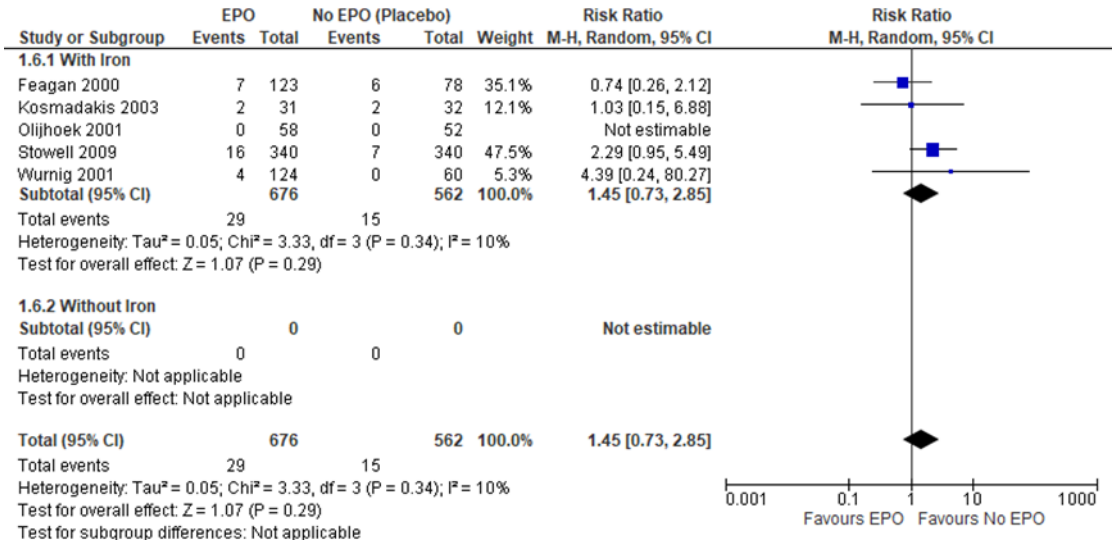


De uitkomstmaat infecties werd niet nader gespecificeerd in de studies en zodoende is er geen gepoold resultaat gepresenteerd. In totaal traden er in de EPO+ijzer groep bij 14 van 116 patiënten (13%) infecties op in vergelijking met 11 van 116 (9%) in de controlegroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'infecties' (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het zeer geringe aantal patiënten (ernstige heterogeniteit).

7. Diepe veneuze trombose

Figuur 11 Forest plot van (diep veneuze) trombose



Feagan (2000); Kosmadakis (2003); Olijkhoek (2001); Stowell (2009) en Wurnig (2001) rapporteerden de uitkomstmaat diep veneuze trombose (DVT). In totaal zijn er 29 van de 679 (4,3%) gevallen van trombose beschreven in de EPO-groep en 15 van de 562 (2,7%) in de controle groep (RR 1.45 (95%CI van 0,73 tot 2,85), in het voordeel van de controlegroep).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'diep veneuze trombose' (vergelijking E) start op hoog vanwege de gerandomiseerde studie-opzet en is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (Risk of bias, geringe aantal patiënten (imprecisie: gepoolde effect overschrijdt grens voor klinische besluitvorming)).

8. Overige uitkomstmaten
De volgende uitkomstmaten werden in geen van de studies gerapporteerd:
- Cardiovasculaire events (myocardinfarct, CVA) en;
- 6 minuten-looptest.

Conclusies
<u>A: Oraal ijzer versus intraveneus ijzer</u>

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil op het *aantal patiënten dat een bloedtransfusie heeft ontvangen,* tussen preoperatieve toediening van oraal ijzer en intraveneus ijzer bij patiënten met een anemie . *Bronnen: (Keeler, 2017; Padmanabhan, 2018)*

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in *het aantal eenheden getransfundeerd bloed* tussen preoperatieve toediening van oraal ijzer en intraveneus ijzer bij patiënten met een anemie. *Bronnen: (Keeler, 2017)*

Geen GRADE	Vanwege de beperkte beschikbare data is het niet mogelijk om een uitspraak te doen of preoperatieve toediening van IV-ijzer of oraal ijzer invloed heeft op de *mortaliteit of kwaliteit van leven* bij patiënten met anemie.

B: Oraal versus placebo/standaardzorg

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van preoperatieve toediening van oraal ijzer ten opzichte van placebo op het *aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft ondergaan* en *het aantal eenheden getransfundeerd bloed* bij patiënten met colorectaal kanker. *Bronnen: (Lidder, 2007)*

- GRADE	De overige uitkomstmaten (*kwaliteit van leven, mortaliteit*) werden niet gerapporteerd.

C: IV-ijzer versus placebo/standaardzorg

Laag GRADE	Het is mogelijk dat preoperatieve toediening van IV-ijzer *het aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft ondergaan* verlaagt ten opzichte van placebo bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Bernabeu-Wittel, 2016; Froessler, 2016; Serrano-Trenas, 2011)*

Laag GRADE	Het is mogelijk dat preoperatieve toediening van IV-ijzer *het aantal eenheden getransfundeerd bloed* verlaagt ten opzichte van placebo bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Froessler, 2016)*

- GRADE	Er werd geen conclusie geformuleerd voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* omdat er verschillende onderdelen van de SF-36-schaal werden gerapporteerd. *Bronnen: (Bernabeu-Wittel, 2016; Froessler, 2016)*

Laag GRADE	Het is mogelijk dat er geen verschil in preoperatieve toediening van IV-ijzer ten opzichte van placebo is op de *mortaliteit (all cause 30 days)* bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Froessler, 2016; Serrano-Trenas, 2011)*

D: Oraal en IV ijzer versus placebo/standaardzorg

- GRADE	Er waren geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar waarin oraal en IV-ijzer werden vergeleken met standaardzorg.

E: EPO (+ ijzer) versus placebo/geen medicatie (al dan niet met ijzer)

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat het *aantal patiënten dat een bloedtransfusie heeft ondergaan* bij patiënten met anemie lager is na preoperatieve toediening van EPO+ ijzer in vergelijking met placebo . *Bronnen: (Dousias 2003, Feagan, 2000;, Heiss, 1996; Hettelhack, 1998; Kosmadakis, 2003; Larson, 2001; Podesta, 2000; Qvist, 1999; Scott, 2002; Sowade, 1997; Wurnig, 2001; Bernabeu-Wittel, 2016; Urena, 2017; Yoo, 2011)*

Redelijk **GRADE**	Het is waarschijnlijk dat *het aantal eenheden getransfundeerd bloed* bij patiënten met anemie lager is na preoperatieve toediening van EPO+ ijzer ten opzichte van placebo op het bij patiënten met anemie. *Bronnen: (De Andrade, 1996; Feagan, 2000; Heiss, 1996; Qvist, 1999; Scott, 2002; Bernabeu-Wittel, 2016; Urena, 2017; Yoo, 2011)*

- **GRADE**	Er werd geen conclusie geformuleerd voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* (vanwege beperkte beschikbaarheid van data) en omdat er verschillende onderdelen van de SF-36-schaal werden gerapporteerd. *Bronnen: (Bernabeu-Wittel, 2016)*

Redelijk **GRADE**	Het is waarschijnlijk dat de *mortaliteit (all cause 30 dagen)* niet verschillend is bij preoperatieve toediening van EPO + ijzer in vergelijking met placebo bij patiënten met anemie. *Bronnen: (De Andrade, 1996; Heiss, 1996; Kellelhack, 1998; Olijkhoek, 2001; Podesta, 2000; Sowade, 1997; Stowell, 2009; Wurnig, 2001; Urena, 2017; Yoo, 2011)*

Laag **GRADE**	Het is mogelijk dat preoperatieve toediening van EPO + ijzer ten opzichte van placebo de *ziekenhuisopnameduur* verlaagt bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Dousias, 2003; Kosmadakis, 2003; Larson, 2001; Yoo, 2011)*

Zeer laag **GRADE**	Het is onduidelijk wat het effect van preoperatieve toediening van EPO+ ijzer ten opzichte van placebo op *infecties* is bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Bernabeu-Wittel, 2016; Larson, 2001)*

Zeer laag **GRADE**	Het is onduidelijk wat het effect is van preoperatieve toediening van EPO+ ijzer ten opzichte van placebo op het *optreden van diepe veneuze trombose* bij patiënten met anemie. *Bronnen: (Feagan, 2000; Kosmadakis, 2003; Olijkhoek, 2001; Stowell, 2009; Wurnig, 2001*)

Kinderen

- **GRADE**	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden naar toediening van oraal ijzer, IV-ijzer en/of EPO bij kinderen met preoperatieve anemie.

Overwegingen

Beperkingen

De werkgroep is van mening dat ook patiënten met een occult ijzergebrek (met een laag ferritine maar nog normaal Hb-gehalte) welke een operatie moeten ondergaan mogelijk baat zouden kunnen hebben bij preoperatief ijzertoediening. Dit omdat behandeling van occult ijzergebrek in patiënten met hartfalen en tijdens cardiochirurgie, positieve effecten heeft laten zien ten faveure van de interventie groep (Anker, 2018; Spahn, 2019). Echter, vanwege de vele vergelijkingen is het niet haalbaar geweest om deze zoekvragen te bestuderen. De werkgroep

laat het derhalve aan behandelaren over om preoperatief onderzoek te doen naar het vóórkomen van occult ijzergebrek (middels bepaling van ferritine en ijzersaturatie) en daarop eventuele therapie in te stellen, rekening houdend met het risico op bloedverlies.

Een andere beperking is dat in de zoekvraag uitgegaan is van anemie, welke verder niet nader was gespecificeerd. Het is dus mogelijk dat een deel van de geïncludeerde patiënten in de studies, patiënten betrof die een andere oorzaak van de anemie hadden. Dit kan de uitkomsten vertekenen, omdat de oorzaak van de anemie waarschijnlijk van groot belang is voor de effectiviteit van eventuele therapie.

Mogelijk dient de afweging van baten en risico's van perioperatieve ijzer en/of EPO, apart te worden afgewogen voor oncologie en niet-oncologie patiënten. In oncologische patiënten is ijzerdeficiëntie meest waarschijnlijk op grond van een hepcidine gestuurd functioneel ijzergebrek door slechte opname uit de darm. Heden loopt een RCT naar de effectiviteit van oraal versus IV-ijzer in oncologische patiënten die colorectale chirurgie ondergaan (Borstlap, 2015). Naast effectiviteit is er mogelijk ook een verschil in ongewenste bijwerking tussen patiëntencategorieën. In oncologiepatiënten is het niet uitgesloten dat ijzersuppletie een groeifactor voor diverse tumoren kan zijn (onder andere bij sommige typen darmtumoren). In de ESMO-richtlijn over anemie en ijzergebrek in kankerpatiënten wordt gewaarschuwd dat langetermijngevolgen van ijzer op tumorgroei niet bekend zijn. Deze huidige richtlijn voorziet niet in een onderscheid tussen patiëntcategorieën en laat de risico-inschatting van perioperatieve behandeling van oncologische patiënten aan de behandelaar over.

<u>IV versus oraal ijzer</u>
De werkgroep achtte het van belang om onderscheid te maken tussen het effect van preoperatieve toediening van IV-ijzer en oraal ijzer, omdat een IV-ijzerinjectie veelal zal leiden tot een extra poliklinisch bezoek dan wel een dagopname. Vanwege de meerdere vergelijkingen tussen zoekvragen die dit met zich meebrengt, zijn er voor de deelvragen weinig studies en was pooling lang niet altijd mogelijk. Een directe vergelijking tussen IV- en oraal ijzer is dan ook moeizaam. Overwegingen om te kiezen voor een IV of oraal preparaat zijn de volgende:

1) in het geval dat een operatie binnen afzienbare tijd is gepland (< 7 tot 10 dagen), kan voor IV-ijzer worden gekozen;
2) in het geval van een inflammatoire toestand van de patiënt, kan voor IV-ijzer worden gekozen, omdat inflammatie ijzeropname uit de darm verhindert.

Er zijn meer studies over IV-ijzer versus placebo voorhanden dan over oraal ijzer versus placebo. Uit de IV-ijzerstudies blijkt een trend naar zowel minder aantal patiënten dat getransfundeerd moest worden alsook een trend naar minder eenheden bloedtransfusie. Het risico op toegenomen infecties lijkt klein bij ijzertherapie. Tromboses zijn niet gezien. Thans loopt een RCT waarin anemische patiënten, die abdominale chirurgie moeten ondergaan, gerandomiseerd worden naar iv ijzer of placebo (Richards, 2015).

<u>EPO</u>
Uit de studies met EPO al dan niet in combinatie met ijzersuppletie versus placebo blijkt een voordeel in het reduceren van het aantal bloedtransfusies. Ten tijde van de uitwerking van de data van de zoekvraag verscheen een grote trial in 500 cardiochirurgische patiënten met een anemie of een occult ijzergebrek, die gerandomiseerd werden naar therapie met een combinatie van iv-ijzer, EPO, foliumzuur en vitamine B12 of naar een placebo-arm. De patiënten in de interventie-arm ontvingen minder transfusies dan in de controle-arm (Spahn, 2019). Derhalve onderschrijft deze trial de bevinding in deze richtlijn dat EPO het aantal perioperatieve transfusies kan verminderen. Indien voor EPO wordt gekozen, lijkt het de werkgroep zinvol om deze te combineren met ijzer, om ijzerhoudende erytropoëse te waarborgen.

Kinderen
Er zijn geen studies gevonden die voldoen aan de door de werkgroep opgestelde kwaliteitseisen en gehouden zijn in patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn ook geen data van (retrospectief of prospectief) cohortonderzoek gevonden waarin incidentie en behandeling van preoperatief ijzergebrek bij kinderen is beschreven, zodat een inschatting gemaakt kan worden of preventief toedienen van preoperatief ijzer zinvol kan zijn. Derhalve kan de werkgroep geen advies geven over het nut van het preoperatief toedienen van ijzersuppletie, noch oraal noch intraveneus, aan kinderen.

Het wel of niet toedienen van ijzersupplementen blijft daarmee een beslissing die elke behandelaar per situatie moet maken. De behandelaar zal de voor-en nadelen moeten afwegen. In het algemeen geldt, dat wanneer er sprake is van een dusdanige mate van ijzergebrek, dat intraveneuze ijzersuppletie nodig is, de meeste ervaring bij neonaten, zuigelingen en kinderen met ferrioxidesaccharaat. Deze preparaten zijn geregistreerd vanaf premature leeftijd, mits langzaam toegediend. Het alternatief is ferricarboxymaltose wat vanaf de leeftijd van 1 jaar geregistreerd is (www.kinderformularium.nl).

Dosering en preparaten
Er zijn aanzienlijke verschillen tussen de gebruikte doseringen voor oraal en IV ijzer en EPO in de gepoolde studies. Als handreiking zijn de volgende doseringen te overwegen:

- Oraal ijzer: 2 tot 3 x 200 mg.
- IV ijzer: 1000 tot 1500 mg afhankelijk van lichaamsoppervlakte.
- EPO: 150 tot 300 IU/kg lichaamsgewicht.

De werkgroep spreekt geen voorkeur uit voor een bepaald EPO-regime.

Conclusies
Diagnostiek naar de oorzaak is een essentieel deel van de behandeling van patiënten met een anemie en/of onverklaard ijzer tekort. Een ijzertekort dient behandeld te worden met ijzer. Bij het gebruik van EPO dient eveneens ijzer te worden gegeven om een functioneel ijzer tekort ten gevolge van de toegenomen erytropoëse te voorkomen.

Aanbevelingen

Analyseer de oorzaak van anemie bij patiënten die een operatie moeten ondergaan met hoog risico op bloedverlies.

Geef IV of oraal ijzertherapie aan anemische patiënten die een operatie moeten ondergaan, met hoog risico op bloedingen of groot bloedverlies. Kies voor intraveneuze ijzersuppletie indien de operatie binnen 7-10 dagen is gepland en/of er sprake is van een inflammatoire toestand of malabsorptie. Kies in overige gevallen voor orale ijzersuppletie.

Overweeg de toevoeging van EPO naast ijzertherapie bij anemische patiënten die een operatie moeten ondergaan, met hoog risico op bloedingen of groot bloedverlies. Noteer de overwegingen in het medisch dossier

Maak een afweging van de voor- en nadelen van ijzersuppletie bij patiënten met darmtumoren met een ijzerafhankelijke groei, welke een operatie moeten ondergaan.

Literatuur

Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-133. doi:10.1002/ejhf.823.

Padmanabhan H, Siau K, Nevill AM, et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(3):447–454. doi:10.1093/icvts/ivy226.

Urena M, Del Trigo M, Altisent OA, et al. Combined erytropoietin and iron therapy for anaemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: the EPICURE randomised clinical trial. EuroIntervention. 2017;13(1):44–52. doi:10.4244/EIJ-D-16-00591.

Keeler BD, Simpson JA, Ng O, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. Br J Surg. 2017;104(3):214–221. doi:10.1002/bjs.10328.

Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2016;264(1):41–46. doi:10.1097/SLA.0000000000001646.

Bernabeu-Wittel M, Romero M, Ollero-Baturone M, et al. Ferric carboxymaltose with or without erytropoietin in anemic patients with hip fracture: a randomized clinical trial. Transfusion. 2016;56(9):2199–2211. doi:10.1111/trf.13624.

Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. Blood Transfus. 2015;13(3):370–379. doi:10.2450/2015.0014-15.

National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.

Richards T, Clevenger B, Keidan J, et al. PREVENTT: preoperative intravenous iron to treat anaemia in major surgery: study protocol for a randomised controlled trial (published correction appears in Trials. 2015;16:312). *Trials*. 2015;16:254. Published 2015 Jun 4. doi:10.1186/s13063-015-0774-2.

Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. Lancet. 2019;393(10187):2201-2212. doi:10.1016/S0140-6736(18)32555-8.

Bijlagen bij module preoperatieve behandeling van anemie als bloedbesparende interventie

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Padmanabhan, 2018	Type of study: Pilot randomized controlled trial Setting: Single centre Country: UK Source of funding: This work was supported by a Tripartite charitable award (hospital based) and Vifor Pharma (UK). Conflict of interest: The research department of Matthew J. Brookes has received grant support from Syner-Med (UK) and Vifor Pharma (Switzerland). Matthew J. Brookes has received honoraria and travel support for consulting or	Inclusion criteria: All patients scheduled for elective cardiac surgery, defined as coronary artery bypass graft and/or open valve surgery, were assessed for eligibility. We included patients who were anaemic according to the World Health Organization criteria, which define anaemia as haemoglobin <120 g/l for women and <130 g/l for men. Eligible patients were recruited when they attended a preoperative admission clinic that occurred at least 1 week after their previous clinic visit and at least 3 weeks preoperatively Exclusion criteria:	**FCM intravenously:** Patients randomized to intravenous iron (FCM; Ferinject) received treatment in accordance with the manufacturer's instructions (maximum dose 1000 mg). FCM was diluted in 250 ml of 0.9% sodium chloride using an aseptic technique and administered over 30 min during the preoperative clinic. Standard observations including pulse rate, blood pressure, temperature and oxygenation saturation were monitored before and after infusion and as indicated by their clinical status. The dose of FCM was calculated using a fixed FCM dosing regimen A second dose was offered when required. Patients were free to decline the second dose and were allowed to remain in the study. After enrolment, patients already using oral iron supplements	**Oral iron:** Patients allocated to oral iron received 200mg of ferrous sulphate twice daily. Compliance with medication use was checked by asking patients to return the empty blister packs and to complete a medication log. After enrolment, patients already using oral iron supplements were asked to discontinue these. In accordance with randomization and allocation of treatment, these patients then received either intravenous iron or oral iron therapy. Oral iron was administered 3-8 weeks pre-operatively, not further specified	Length of follow-up: 6-8 weeks post-operatively Incomplete outcome data: Intervention: N (%): 4 (15,4% Reasons (describe): withdrawn from the study because they underwent surgery within 1 week of the intervention Control: N (%): 2 (8,3%) Reasons (describe): withdrawn from the study because they underwent surgery within 1 week of the intervention The completion of the trial was defined by attendance at the postoperative outpatient visit. In the oral iron group, the protocol was adhered to by 16 (67%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Outcome data for 40 patients (I: 20; C: 20) RBC transfusion in units, median (IQR) I: 2 (1-4.8) C: 1.5 (0-2) P=0.16 Patients transfused, n (%) I: 16 (80%) C: 12 (60%) P=0.17 Risk ratio: 1.33 (95%CI: 0.88 to 2.03) favouring oral iron (not significant)	Timeframe data collection: October 2013 to December 2015 Unblinded rct; Incomplete outcome data for the reported outcome measures in this analysis: 10/60 patients, 16.7%

	lecturing from Vifor Pharma and Merck Sharp and Dohme Limited (UK). Heyman Luckraz has received research grants from Maquet, Venner and RenalGuard and has received educational grants/honoraria for attending and speaking at meetings from Eusapharma, Maquet, Medtronic, Edwards Lifesciences, St. Jude Medical, Venner and Smith & Nephew. H.P., K.S., A.M.N., I.M., J.C., and A.N. have conflicts of interest to declare.	Patients were excluded if they had deficiencies in B12 or folic acid. Other exclusion criteria were low haemoglobin attributable to haemoglobinopathy, participating in another trial, inability to provide written consent, recognized allergy or other contraindications to intravenous iron or related products, already receiving intravenous iron treatment, evidence of significant symptomatic anaemia that would normally require urgent transfusion at the time of assessment, haemoglobin less than 90 g/ l (9.0 g/dl), blood transfusion between enrolment and admission and pregnancy and/or breastfeeding. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 26; ITTcohort: 22	were asked to discontinue these. In accordance with randomization and allocation of treatment, these patients then received either intravenous iron or oral iron therapy. Intravenous iron was administered 3-8 weeks pre-operatively, not further specified		of the 24 patients. Five patients underwent surgery outside the 3- to 8-week protocol window, surgery was cancelled for 2 patients and 1 patient declined to be followed-up. In the intravenous iron group, the protocol was adhered to by 14 (54%) of the 26 patients. Surgery was delayed for 4 patients, 3 patients did not undergo surgery, 1 patient died before surgery and 4 patients were lost to follow-up.	Length of stay, days, median (IQR): I: 7 (3-49) C: 9 (3-30) P=0.71 Postoperative infection (any infection such as chest infection, surgical site infection, septicaemia) % I: 20 C: 26 P=0.15 Mortality, n (no timeframe reported): I: 1 C: not reported Quality of life: The EQ-5D questionnaire was completed for each visit by 27 patients (61%) and the SF-36 was completed by 34 patients (77%). No statistically	

		Control: 24; ITTcohort: 22 (see incomplete outcome data) <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example* *age ± SD:* *I: 72 (12)* *C: 75 (10)* *P=0.88* *Sex:* *I: 59% M* *C: 64% M* *P=0.88* *NYHA (New York Heart Association) mean (SD)* *I: class I/II: 14 (63.6)* *Class ≥III: 8 (36.4)* *C: class I/II: 11(50)* *class≥III: 11(50)* *p=0.54* *Haemoglobin (g/L) mean (SD)* *I: 118.8 (8.9)* *C: 113.9 (11.1) p=0.11* *Logistic EuroSCORE, median (IQR)* *I: 4.5 (2.3-9.0)* *C: 6.5 (4.0-11)* *P=0.22* Groups comparable at baseline? Yes, groups				significant differences in any subset of the EQ-5D or SF-36 were identified when considering the effects of treatment during the 3 study visits.	

		seem comparable at baseline					
Bernabeu-Wittel, 2016	Type of study: Multicentre (13 centres), randomized, controlled, doubleblind clinical trial of parallel groups Setting: Single centre Country: Spain Source of funding: ''The authors have disclosed no conflicts of interest.''	Inclusion criteria: age at least 65 years, osteoporotic HF requiring surgical repair, hemoglobin (Hb) levels between 90 and 120 g/L, and signed informed consent form. Exclusion criteria: marrow diseases that could interfere in the erytropoietic process, blood coagulation diseases or current treatment with anticoagulants, documented allergy or intolerance and/or contraindication to EPO use and/or IV iron, rheumatoid arthritis and/or another demonstrated origin of inflammatory anemia and/or uncontrolled arterial hypertension, current or previous treatment with EPO or IV iron for at least 3 months, and chronic renal failure receiving hemodialysis or peritoneal dialysis. N total at baseline: EPOFE: 100	Describe intervention (treatment/procedure/test): Comparison F: EPOFEgroup EPO with iron versus. placebo: Subcutaneous single dose of 40,000 IU of EPO in a prefilled 1-mL syringe. 1000 mg of IV FCM (two 500-mg vials diluted in a bottle of 250 mL of saline, with opaque plastic bag and infusion system), in a 20-min infusion. Comparison C: IV iron versus. placebo: FEgroup Subcutaneous single-dose placebo (saline) in a prefilled 1-mL syringe. 1000 mg of IV FCM (two 500 mg vials diluted in a bottle of 250 mL of saline, with opaque plastic bag and infusion system), in a 20-min infusion.	Describe control (treatment/procedure/test): Subcutaneous single-dose placebo (saline) in a prefilled 1-mL syringe. IV placebo (250 mL of saline, with opaque plastic bag and infusion system), in a 20-min infusion.	Length of follow-up: 60 days Loss-to-follow-up: No loss to follow up; Incomplete outcome data: EPOFE: 1 did not receive allocated interventions because of inclusion error and 1 because of surgery before trial medication FE-group: 2 inclusion/randomization errors; 2 surgery before trial medication Control: 1 inclusion/randomisation error; 1 surgery before trial medication	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available) based on ITT analysis: Patients transfused: EPOFE: 52/100 FE: 53/103 C: 54/100 RR 0.96 (0.74-1.25) favouring EPO, not significant. RR: 0.95 (95%CI: 0.73 - 1.24) not significant, favouring FE-group Mortality (calculated based on survival numbers) At discharge: EPOFE: 5/100 C: 4/100 FE: 4/103	Inclusion period was extended from June 24, 1010 to May 15, 2013 For comparison C, the FE-group was compared with the placebo group For comparison F, the EPOFE-group was compared with the placebo group

		FE: 103 Control: 100 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *age ± SD:* *EPOFE:83.4 (6.4)* *FE: 84.6 (6.2)* *C: 82.3 (6.9)* *Sex:* *EPOFE:87% female* *FE: 81.5% female* *C: 87% female* Numer of comorbidities/patient; mean (SD) *EPOFE:6.3 (2.9)* *FE: 5.8 (2.7)* *C:5.8 (3.2)* HB (g/L), mean (SD) *EPOFE: 109.5 (7.4)* *FE: 109.8 (7.8)* *C:110.2 (7)* Groups comparable at baseline? Yes groups seem comparable at baseline				C: 4/100 Infections: EPOFE: 14/100 C: 9/100 RR: 1.56 (0.71-3.43) favouring EPO, not significant. FE: 6/103 C: 9/100 RR: 0.65 (95%CI: 0.24 to 1.75) favouring FEgroup, not significant. Hospital stay (days), median (1st quartile, 3rd quartile EPOFE: 8 (6-11) C: 8 (6-10) FE: 7 (5-10) C: 8 (6-10) HRQoL by SF-36v2 Physical summary, mean (SD); mean decrease (SD)	

						EPOFE: 33.4 (9.7); 7.4 (11) C: 35 (9.7) 4.5 (15) FE: 31.9 (9.2); 4.4 (14) C: 35 (9.7); 4.5 (15) Mental summary EPOFE: 45.1 (13);'1.2 (13) C: 46.8 (12); -2 (20) FE: 46.1 (16); 2.7 (20) C: 46.8 (12); -2 (20)	
Keeler, 2017	Type of study: RCT Setting: Multi-centre (7 sites) Country: UK Source of funding: The research department of M.J.B. has received grant support from Syner-Med (UK) and Vifor Pharma (Switzerland).M.J.B. has received honoraria and travel support	<u>Inclusion criteria</u>: Patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma The haemoglobin inclusion criterion was defined as 1 g/dl below the sex-specific WHO definition17 to ensure all included patients were anaemic at recruitment – below 11 g/dl for women and below 12 g/dl for men. The initial recruitment visit occurred a minimum of 14 days	Intravenous iron: Intravenous iron was administered to the intervention arm. The preparation used was ferric carboxymaltose (Ferinject™; Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland), which was diluted in 250 ml 0·9 per cent normal saline by an aseptic technique and infused over 15 min under the supervision of a clinician. The dose administered was calculated using patient bodyweight and inclusion haemoglobin value, as used in previous trials and as	Oral iron: Patients in the control arm received oral iron, administered as ferrous sulphate 200mg twice daily. Advice was given regarding ingestion without food and with liquid high in ascorbic acid to maximize enteric absorption. This was continued until surgery.	<u>Length of follow-up</u>: Patients were followed up until their routine postoperative outpatient appointment approximately 2–3 months after discharge from hospital. Completion of the trial was defined as attendance at the final outpatient visit. However, patients were also deemed to have completed the trial in the following circumstances. First, if a patient was recruited to the study	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Number of patients transfused (from recruitment until the end of the study): I: 10 C: 14 P=0.470 Risk ratio: 0.79 (95%CI:	Recruitment timeframe: May 2012 to June 2014 The study was a multicentre RCT run across seven sites within the UK. Each site adhered to the principles of Good Clinical Practice, and the

	for consulting or lecturing from Vifor Pharma and Merck Sharp and Dohme Limited (UK). The research department of A.G.A. has received grant support from Syner-Med (UK), Vifor Pharma (Switzerland) and Pharmacosmos (Denmark). A.G.A. has received honoraria and travel support for consulting or lecturing from Ethicon Endosurgery (UK), Johnson & Johnson (UK), Olympus (UK) and Vifor Pharma (Switzerland). O.N. has received honoraria and travel support for consulting from Pharmacosmos, Denmark.	before the planned date of surgery. Exclusion criteria: Patients with metastatic disease, pre-existing haematological disease, renal failure and those currently undergoing chemotherapy were excluded to minimize the risk of inclusion of those with non-iron-deficient anaemia. Minors, prisoners, pregnant women and patients with contraindications to iron supplementation were also excluded. N total at baseline: Intervention: 55 Control: 61 Important prognostic factors[2]: *For example* *Age, median (IQR)* *I:73.8 (67.4 – 78.6)* *C: 74.7 (67.9 – 80.8)* *Sex ratio (M:F):* *I: 37:24* *C: 35:20*	advised in the summary of product characteristics (see below). A maximum dose of 1000mg was administered per week and a maximum of 2000mg during the trial. If patients required two doses, the second dose was administered at least 7 days after the first. Dosing regimen for intravenous iron in the IVICA trial Bodyweight (kg) <70 and Haemoglobin (g/dl) ≥10: 1000mg (1 dose) Bodyweight (kg) ≥70 and Haemoglobin (g/dl) ≥10: 1500mg(2 doses) Bodyweight (kg) ≥70 and Haemoglobin (g/dl) <10: 2000 mg(2 doses) Bodyweight (kg) <70 and Haemoglobin (g/dl) <10: 1500 mg(2 doses)		and failed to undergo resectional surgery, the patient completed the trial at the time of surgery. All data obtained to this point were included in analysis. Alternatively, for patients who died before outpatient follow-up, or were lost to follow-up (for example owing to moving out of area), end of the trial was defined as the date of death or date of postoperative discharge from hospital. Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	0.38 to 1.64) favouring intravenous iron (significant) Postoperative length of hospital stay, days, median (IQR) I: 6 (5-10) C: 6 (4-9) P =0·950. Mortality There were nine deaths in the entire cohort over the duration of the study, I: 5 C: 4 (P =0·872). Ninety-day mortality rates I: 3 C: 2; P =0·906. Infections: No difference between groups for grade (P =0·083) and rate (P =0·091) of	same transfusion practices. These were based on the Joint United Kingdom The study was a multicentre RCT run across seven sites within the UK. Each site adhered to the principles of Good Clinical Practice, and the same transfusion practices. These were based on the Joint United Kingdom 11 patients (6 oral, 5 intravenous; P=0·891) failed to meet the desired 14-day

		Receiving oral iron at recruitment: I: 25 C: 30 Duration of iron before treatment (days), median (IQR) I: 20 (6-34) C: 26.5 (13-37) ASA score: (n) I-II I: 30 C: 43 III-IV I: 25 C: 18 Groups comparable at baseline? Groups seem comparable at outcome				infective complications. (not further specified)	treatment period. Of these, three had their date of operation moved owing to a change in clinical condition, and eight because an earlier date became available after recruitment to the study
Froessler, 2016	Type of study: RCT Setting: Single centre Country: Australia Source of funding: University of Adelaide; Strategic Initiative Fund.	<u>Inclusion criteria</u>: patients eligible for inclusion (>18 yrs with IDA, ferritin <300 mcg/L, transferrin saturation <25%, Hb <12.0 g/dL for women, Hb <13.0 g/dL for men) <u>Exclusion criteria</u>: Not reported <u>N total at baseline</u>: Intervention: 40 Control: 32	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients in the intervention group received IV ferric carboxymaltose, given as a single dose over 15 minutes, before surgery (simplified dosing protocol; 15 mg/kg bodyweight to a maximum dose of 1000 mg). Postoperatively, within 2 days of surgery, intervention	Describe control (treatment/procedure/test): Usual care provided included no treatment, continued observations, oral iron recommendations, and ABT. At the time of initiation of the study, IV iron was not considered usual care; however, prescription and administration was not disallowed.	<u>Length of follow-up</u>: 4 weeks after surgery <u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Number of patients transfused I: 5/40 C: 10/32 RR: 0.4 (95%CI: 0.15 – 1.05) favouring IV	Inclusion between August 2011 and November, 2014 Study was terminated early due to higher than expected rates of poor outcome in the usual care group

		Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 64 (15)* *C: 68 (15)* *Sex: M/F* *I: 19/21* *C: 17/15* Type of surgery: Colorectal surgery I: 26/38 C:24/32 Upper gastrointestinal surgery I: 1/38 C: 1/38 Gynaecological surgery: I: 9/38 C: 3/32 Other: I: 2/338 C: 3/32 Groups comparable at baseline? Groups seem comparable at baseline	group participants received 0.5mg of ferric carboxymaltose per recorded 1 mL of blood loss, if blood loss was at least 100 mL.			iron, not significant. Number of units transfused I: 8 C: 32 P=0.079, not significant Mortality 30-day 1/40 C: 0/32 P=0.99 RR; 2.41 (95%CI: 0.10 – 57.35) favouring the control group, not significant. Quality of Life (SF-36), 4 week postsurgery, mean (SD), summed score (lower score reflects poorer well-being) I: 96 (14) C: 90 (26) P=0.24 Infections (not further specified)	

						I: 4/40 C: 5/32 P=0.5 RR: 0.64 (95%CI: 0.19 – 2.19) favouring IV iron, not significant. Length of stay, days. Median (min-max) I: 6 (1-9) C: 9 (1-23) P=0.05	
Lidder, 2007	See evidence table in NICE guideline		Oral iron	Placebo/no iron		Number of patients transfused: I: 6/24 C: 13/25 RR: 0.48 (95%CI: 0.22 to 1.06) favouring oral iron, not significant Number of units transfused: I: 15; median 0 (range 0-4) C: 47; median: 2 (range 0-11) P-value: 0.031 (0.13 to 2.59)	
Serrano-Trenas, 2011	See evidence table in NICE guideline		IV Iron	Placebo/no IV iron		Number of patients transfused at	

						end of follow-up I: 33/100 C: 41/100 RR: 0.8 (95%CI: 0.56 – 1.16) favouring IV iron, not significant Mortality all cause (30 days) I: 11/100 C: 10/100 RR: 1.10 (95%CI: 0.49 – 2.47) favouring placebo, not significant. Length of hospital stay: Mean (SD) I: 13.5 (7.1) n=100 C: 12.9 (6.9) n=100 Mean difference: 0.6 (95%CI: -1.34 to 2.54) favouring placebo, not significant	

						Infections, number of events I: 16/100 C: 13/100 RR: 1.23 (95%CI: 0.63 to 2.42) favouring placebo, not significant	
Weltert, 2010	See evidence table in NICE guideline		EPO Baseline Hb: Recombinant human erytropoietin (HRE): 13.18±1.21 g/dl and control group: 13.44±1.20 g/dl	Placebo		Mortality (45 days) at end of follow-up ; Group 1: 3/158, Group 2: 3/162; Infections (Pneumonia) at end of follow-up ; Group 1: 0/158, Group 2: 0/162; Patients transfused in ICU at end of follow-up ; Group 1: 35/158, Group 2: 59/162; Deep vein thrombosis at end of follow-up ; Group 1: 0/158, Group 2: 1/162	

Urena, 2017	Type of study: Randomised double blind trial. Setting: Single site Country: Canada Source of funding: Trial was sponsored by unrestricted grants from Edward Lifesciences, Irvine, CA, USA and de foundation of the Quebec Heart and Lung Institute. M. del Trigo, O. Abdul Jawad Altisent and A. Regueiro were supported by a grant of the Fundacion Alfonso Martin Escudero (Madrid, Spain).	Inclusion criteria: patients eligible for inclusion were >60 years old with severe aortic stenosis and anemia (according WHO definition) and indication for TAVI. Exclusion criteria: Any treatment with EPO within 30 days prior to TAVI, anticipated non-respose to EPO therapy, uncontrolled hypertension defined as a systematic arterial pressure >175/95 mmHg, and a high risk of thromboembolic events. N total at baseline: Intervention: 51 Control: 53 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 81±7* *C: 81±7* *Sex:* *I: 45.8% M* *C: 51.9% M* Groups comparable at baseline? Groups	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients received darbepoetin alfa 0.75 µg/kg + 200mg IV Iron sucrose at day 10 (±4) and 1 (±1) prior TAVI. The EPO was administered subcutaneously first, followed by an IV iron infusion.	Describe control (treatment/procedure/test): Patients received 0.9% saline + 200mg IV Iron sucrose at day 10 (±4) and 1 (±1) prior TAVI. The placebo was administered subcutaneously first, followed by an IV placebo infusion.	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: No loss-to-follow-up in both groups. Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (all-couse, 30 days) I: 2 (2.4) C: 0 (0) Number of patients transfused I: 13 (27.1) C: 13 (25.0) P=0.81 Number of units transfused I: 1 (1-3) C: 2 (1-2) P=0.63	Urena, 2017

		seem comparable at baseline except for Haemoglobin concentration which was lower in the intervention group.					

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.**
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: what is the effect of EPO/IViron/oral iron compared to placebo/control/standard care for preoperative patients with anaemia or iron deficiency ?

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)
Padmanabhan, 2018	Patients were randomly allocated to receive either intravenous FCM (Ferinject) (Group A) or oral iron (Group B). Treatment allocation was decided by random numbers	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely	Likely, not all randomized patients were analysed in the ITTcohort

	that were concealed in opaque envelopes. This process was performed independently from the study research group.							
Bernabeu-Wittel, 2016	The randomization assignment list was stratified by centers and performed by unequal blocks technique.	Unlikely	Unlikely, IV/placebo was administered using a opaque plastic bag	Unlikely, IV/placebo was administered using a opaque plastic bag	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Keeler, 2017	Recruited patients were randomized in a 1 : 1 fashion via a web-based system using variable block allocation, stratified by patient sex and age. The system was designed, set up and run by a unit independent of the study (Clinical Trials Unit,University of Nottingham).Treatment allocation was open-label as it was not possible to conceal the darkening of stool when ingesting oral iron.	Unlikely	Likely, not possible to conceal the darkening of stool when ingesting oral iron	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Froessler, 2016	Randomization followed a computer-generated number sequence and allocation was	Unlikely	Likely	Unlikely, the surgeon was concealed for treatment allocation	Unclear	Unlikely	Likely, study was terminated early due to higher than expected rates of poor	Unlikely

	conducted by telephone.						outcome in the usual care group	
Urena, 2017	Randomization followed a computer-generated randomnization scheme in a 1:1 ratio, stratified by planned route (transfemoral versus transapical).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Lidder, 2007	Patients were randomised (by telephone to a distant centre)	Likely, no concealment of allocation	Likely, blinding was not possible as oral iron alters stool colour	Unlikely, blinding of care providers	Unclear (research fellow not involved in the direct care of the patient performed collection of data)	Unlikely	Unlikely	Likely, ITT not followed
Serrano-Trenas, 2011	Zie NICE							
Haljan, 2009	Zie NICE							
Weltert, 2010	Zie NICE							

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 assignement 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.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Shah, 2018	Includeert ook post-operatieve studies; de twee studies die geïncludeerd zijn in deze meta-analyse zijn los beschreven in de literatuuranalyse van deze module
Peters, 2018	Narrative review, geen systematische review
Lu, 2018	Geen systematische search beschikbaar en geen risk of bias assessment uitgevoerd
LI, 2018	Review van Cho, 2019 is recenter
Gomez-Ramirez, 2018	Geen risk of bias assessment beschikbaar
Weigl, 2017	Geen chirurgische patiënten; voldoet niet aan PICO
Kei, 2017	Conference abstract
Derman, 2017	Patiëntengroep voldoet niet, geen chirurgische patiënten
Zhao, 2016	Review van Cho, 2019 is recenter
Voorn, 2016	Review van Cho, 2019 is recenter
Steuber, 2016	Geen systematische search en studieselectie
Shah, 2016	Ook non-chirurgische patiënten, geen gestratificeerde data beschikbaar
Lancee, 2016	Abstract, geen volledig artikel
Tai, 2015	Patiëntengroep voldoet niet, geen chirurgische patiënten
Ng, 2015	Includeert alleen anemische patiënten; geen studies met patiënten met ijzerdeficiente; de drie geïncludeerde studies zijn opgenomen in deze literatuuranalyse of geëxcludeerd (zie NICE-exclusietabel hieronder)
NG, 2015b	Protocol van systematische review van Ng, 2015a
Kotze, 2015	Geen risk of bias assessment uitgevoerd
Hogan, 2015	Searchperiode van 4 maanden in totaal
Elhanawy, 2015	Protocol
Borstlap, 2015	Includeert alleen patiënten met colorectaal carcinoom; de drie geïncludeerde rct's uit deze review zijn opgenomen in deze literatuuranalyse of geëxcludeerd (zie ook NICE-exclusietabel hieronder).
Chaturvedi, 2019	Geen gerandomiseerde studie
Froessler, 2018	Brief aan de editor, geen primaire studie
Biboulet, 2018	Interventie voldoet niet aan PICO: EPO plus intraveneus ijzer versus EPO plus oraal ijzer
Pujol-Nicolas, 2017	Geen gerandomiseerde studie
Miles, 2017	Opinion statement, geen primair onderzoek
Munoz, 2016	Editorial, geen primair onderzoek
Calleja, 2016	Geen gerandomiseerde studie
Weltert, 2015	Geïncludeerd in NICE richtlijn. Studie meegenomen in analyses vanuit NICE richtlijn.
Johansson, 2015	Niet-anemische patiënten, valt niet binnen PICO
Cho, 2018	Over de toediening van EPO, al dan niet in combinatie met IV of oraal ijzer in vergelijking met geen EPO is een systematische review uit 2018 beschikbaar. In deze review wordt echter geen duidelijk

	onderscheid gemaakt tussen studies waar wel of geen ijzer is toegediend (in interventie of controlegroep) en worden geen subgroepanalyses gedaan. Daarom zijn de in deze studie geïncludeerde artikelen nagelopen op relevantie en separaat geïncludeerd (uiteindelijk waren er geen relevante studies die recenter waren dan de NICE-richtlijn).

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: In chirurgische patiënten (volwassenen en kinderen) met een anemie of met een occult ijzergebrek, Wat is het effect op uitkomst van het preoperatief toedienen van:

1. oraal ijzer in vergelijking met intraveneus ijzer
2. oraal ijzer in vergelijking met niets/ placebo
3. iv ijzer in vergelijking met niets/placebo
4. oraal en iv ijzer in vergelijking met niets/placebo
5. EPO in vergelijking met niets/placebo
6. EPO plus ijzer in vergelijking met niets/placebo

Database(s): Medline, Embase	Datum: 30 januari 2019
Periode: > 2015	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2015 – januari 2019	1 exp Anemia/ or exp Hemoglobinometry/ or (an?emi* or ((h?emoglobin or hb) adj2 (level* or volume* or measure*))).ti,ab,kw. (240311) 2 exp Perioperative Period/ or exp Perioperative Care/ or (surg* or presurg* or operat* or preoperat* or pre-operat* or perioperat* or peri-operat* or intraoperat*or intra-operat* or postoperat* or post-operat*).ti,ab,kw. (2687766) 3 exp Hematinics/ or exp Iron Compounds/ or Iron/ or Erytropoietin/ or ((iron or ferrous or ferric or ferumoxytol or magnetite or "ferriferous oxide") adj5 (supplement*or therap* or treat* or oral or iv or intravenous or diet*)).ti,ab,kw. or (h?ematinic* or h?ematopoieti*).ti,ab,kw. or (erytropoie* or epoetin* or epoietin* or epo or epogen or eporatio or procrit or binocrit or eprex or mircera or neorecormon or recormon or retacrit or darbopoetin or darbepoetin or darbepoietin or aranesp or r-huepo or huepo or r-hepo or rhepo or glycol-epoetin).ti,ab,kw. or (anti-an?emi* or antian?emi*).ti,ab,kw. (312195) 4 1 and 2 and 3 (1965) 5 limit 4 to (english language and yr="2015 -Current") (337) 6 (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/)) (387645) 7 (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/) (1834583) 8 5 and 6 (29) 9 5 and 7 (82) 10 9 or 10 (94) = 94 (93 uniek)	**233**
Embase (Elsevier)	('anemia'/exp/mj OR anemi*:ab,ti OR anaemi*:ab,ti OR 'hemoglobin determination'/exp OR (((hemoglobin OR haemoglobin OR hb) NEAR/2 (level* OR volume* OR measure*)):ab,ti) OR 'iron deficiency'/exp OR ((iron NEAR/2 deficien*):ab,ti)) AND ('surgery'/exp/mj OR surg*:ab,ti OR presurg*:ab,ti OR operat*:ab,ti OR preoperat*:ab,ti OR 'pre-operat*':ab,ti OR perioperat*:ab,ti OR 'peri-operat*':ab,ti OR intraoperat*:ab,ti OR 'intra-operat*':ab,ti OR postoperat*:ab,ti OR 'post operat*':ab,ti) AND ('antianemic agent'/exp OR 'iron'/exp OR 'iron intake'/exp OR 'iron derivative'/exp OR 'anti-an?emi*':ab,ti OR antian?emi*:ab,ti OR h?ematinic*:ab,ti OR h?ematopoieti*:ab,ti OR (((iron OR ferrous OR ferric OR ferumoxytol OR magnetite OR 'ferriferous oxide') NEAR/5 (supplement* OR therap* OR treat* OR oral OR iv OR intravenous OR diet*)):ab,ti) OR erytropoieti*:ab,ti OR epoetin*:ab,ti OR epoietin*:ab,ti OR epo:ab,ti OR epogen:ab,ti OR eporatio:ab,ti OR procrit:ab,ti OR binocrit:ab,ti OR eprex:ab,ti OR mircera:ab,ti OR neorecormon:ab,ti OR recormon:ab,ti OR retacrit:ab,ti OR darbopoetin:ab,ti OR	

	darbepoetin:ab,ti OR darbepoietin:ab,ti OR aranesp:ab,ti OR huepo:ab,ti OR 'r hepo':ab,ti OR rhepo:ab,ti OR 'glycol epoetin':ab,ti) AND (english)/lim AND (2015-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *Systematische 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) *RCT's:* ('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 = 201 (196 uniek)	

Trigger trombocytentransfusie neonaten trombocytopenie

NB: deze module zal worden toegevoegd aan de modules over trombocytentransfusies die reeds op de richtlijnendatabase zijn gepubliceerd (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/trombocytentransfusies.html)

Uitgangsvraag

Bij welke trigger is een trombocytentransfusie geïndiceerd bij (premature) neonaten (AD < 32 weken) met:

- trombocytopenie?
- trombocytopenie en ibuprofen/indomethacine kuur in verband met Patent Ductus Arteriosus (PDA)?
- trombocytopenie en die een laagrisico-ingreep (LP, maagsondes, centrale lijnen) moeten ondergaan?

Inleiding

Trombocytopenie bij premature neonaten kan verschillende oorzaken hebben, die vaak lastig aan te wijzen zijn. Trombocytopenie kan behandeld worden door middel van het geven van een trombocytentransfusie. Wanneer het geven van een trombocytentransfusie is geïndiceerd, hangt af van verschillende factoren. In Nederland wordt volgens de huidige praktijk een trombocytentransfusie gegeven bij premature neonaten AD < 32 weken als de waarde van de trombocyten minder is dan 20 x 10^9/L als het kind niet ziek is of minder dan 50 x 10^9/L als het kind ziek is. Wat ziek precies inhoudt, staat niet gedefinieerd. Als het kind aan het bloeden is, bijvoorbeeld wanneer er sprake is van een ernstige longbloeding of een GI-bloeding, wordt ook overgegaan tot het geven van een transfusie. Er zal ook worden gekeken naar premature neonaten die een ibuprofen-/indomethacinekuur hebben gekregen in verband met een PDA gezien het potentiële trombocytopatisch neveneffect van NSAIDs.

Zoeken en selecteren

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

P:

a) premature neonaten (AD < 32 weken) met een trombocytopenie;
b) premature neonaten (AD < 32 weken) met een trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA;
c) premature neonaten (AD < 32 weken) met trombocytopenie die een laagrisico-ingreep (LP, maagsondes, centrale lijnen) moeten ondergaan.

I: profylactische trombocytentransfusie met hoog trombocytenaantal zoals gedefinieerd door de studie (later specificeren op basis van studies);

C: profylactische trombocytentransfusie met laag trombocytenaantal zoals gedefinieerd door de studie (later specificeren op basis van studies);

O: Majeure bloeding; intracraniële bloeding, long bloeding, gastro-intestinale bloeding; mortaliteit.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

De werkgroep achtte majeure bloeding en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde een statistisch significante vermindering in aantal bloedingen en mortaliteit als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar vergelijkend onderzoek bij neonaten waarbij profylactische trombocytentransfusie met een lage trigger (of laag trombocyten aantal) werd vergeleken met een transfusie met een hogere trigger tot 26 april 2019. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 107 treffers op. Studies werden geselecteerd op het design (alleen RCT's werden meegenomen). Op basis van titel en abstract werden 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 3 studies geëxcludeerd. Twee studies waren geen RCT, en één studie was alleen beschrijving van het design van een RCT (volledige RCT is wel geïncludeerd). Twee studies werden definitief geselecteerd.

Er zijn twee onderzoeken 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.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Er is in 2019 een internationale multicenter RCT gepubliceerd (Curley, 2019) die in deze richtlijn is meegenomen. In deze studie, uitgevoerd in 43 onderzoekscentra verdeeld over Nederland, Ierland en het Verenigd Koninkrijk, werden 660 premature neonaten met een amenorroeduur van minder dan 34 weken onderzocht. Ze werden gerandomiseerd voor ofwel een liberaal beleid (trombocytentransfusie bij een waarde van < 50 x 10^9/L), ofwel een restrictief beleid (trombocytentransfusie bij een waarde van < 25 x 10^9/L). Voor de liberale arm werden 329 patiënten gerandomiseerd, en 331 patiënten werden voor de restrictieve arm gerandomiseerd. Als primaire uitkomstmaat werd het voorkomen van een grote bloeding of mortaliteit na 28 dagen als samengestelde uitkomst gemeten. Daarnaast werd onder andere gekeken naar aantal serious adverse events en verschillende typen bloedingen na 28 dagen, en de ontwikkeling op neurologisch gebied van het kind na twee jaar.

Daarnaast is in 2019 een RCT gepubliceerd (Kumar, 2019) waarin 44 premature neonaten met trombocytopenie en een PDA werden gerandomiseerd voor een liberaal beleid (het proberen vast te houden van een trombocytwaarde van > 100 x 10^9/L) of een restrictief beleid (een trombocytentransfusie bij een waarde van < 20 x 10^9/L tenzij er een bloeding werd geconstateerd of er een andere ingreep geïndiceerd was). In elke arm werden 22 patiënten gerandomiseerd. De primaire uitkomstmaat was de tijd tussen de randomisatie en het sluiten van de PDA. Daarnaast werden onder andere ook het aantal klinische bloedingen, IVH (intra-ventriculaire hemorragie) en mortaliteit onderzocht.

Resultaten: premature neonaten met een trombocytopenie
Mortaliteit en ernstige bloedingen (gecombineerde uitkomst)
Voor de gecombineerde uitkomstmaat werd in de studie van Curley (2019) in de restrictieve groep bij 61 van de 329 geïncludeerde patiënten (19%) een ernstige bloeding of overlijden geconstateerd binnen 28 dagen na randomisatie, versus 85 van de 324 patiënten (26%) in de liberale groep (odds ratio: 1,57 95%BI 1,06 tot 2,32). In het artikel wordt de Odds Ratio (OR) genoemd, omdat er is gecorrigeerd voor trial site. Voor deze richtlijn berekenden wij zelf de ongecorrigeerde relatieve risico (RR): 1,41 95%BI 1,06 tot 1,89.

Mortaliteit na 28 dagen
Voor mortaliteit alleen werd in de restrictieve groep bij 33 van de 330 patiënten (10%) de dood vastgesteld na 28 dagen, versus 48 van de 326 patiënten (15%) in de liberale groep (odds ratio: 1,56 95%BI 0,95 tot 2,55). In het artikel wordt de OR genoemd, omdat er is gecorrigeerd voor

trial site. Voor deze richtlijn berekenden wij zelf de ongecorrigeerde RR: 1,47 95%BI 0,97 tot 2,23.

Ernstige bloedingen na 28 dagen
Voor ernstige bloedingen alleen werd in de restrictieve groep bij 35 van de 330 patiënten (11%) een of meer ernstige bloedingen vastgesteld na 28 dagen, versus 45 van de 328 patiënten (14%) in de liberale groep (hazard ratio: 1,32 95%BI 1,00 tot 1,74).

Resultaten: Premature neonaten met een trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA
Mortaliteit na 120 uur
In de restrictieve groep van de studie van Kumar (2019) overleden 8 van de 22 patiënten na 120 uur (36%) versus 7 van de 22 patiënten in de liberale groep (32%). Er werd geen verschil gevonden (p = 0,9). Voor deze richtlijn berekenden wij zelf het relatieve risico (RR): 0,88 95%BI 0,38 tot 2,00.

Mortaliteit gedurende de ziekenhuisopname
In de restrictieve groep overleden 9 van de 22 patiënten gedurende de ziekenhuisopname (41%) versus 8 van de 22 patiënten in de liberale groep (36%). Er werd geen verschil gevonden (p = 0,9). Voor deze richtlijn berekenden wij zelf de RR: 0,89 95%BI 0,42 tot 1,88.

Nieuwe intra-ventriculaire hemorragie (IVH) na 120 uur (graad III of IV)
In de restrictieve groep werd bij 2 van de 22 patiënten (9%) na 120 uur een nieuwe IVH vastgesteld met graad III of IV, versus 4 van de 22 patiënten in de liberale groep (18%). Er werd geen verschil gevonden (p = 0.6). Wij voegen een betrouwbaarheidsinterval (BI) en de Risk Ratio toe: 2,0 95%BI 0,41 tot 9,82.

Resultaten: premature neonaten (AD < 32 weken) met trombocytopenie die een laag risico ingreep (LP, maagsondes, centrale lijnen) moeten ondergaan.
Er werden geen studies gevonden die een liberaal en restrictief trombocytentransfusiebeleid vergeleken bij deze patiëntengroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit voor premature neonaten met een trombocytopenie is met een niveau verlaagd, gezien het geringe aantal patiënten waarbij een gerandomiseerde studie is uitgevoerd en daarmee de onnauwkeurigheid waarmee we de resultaten kunnen interpreteren. Er is echter wel een goede poweranalyse gedaan en de studie is methodologisch goed uitgevoerd. De bewijskracht voor ernstige bloeding is eveneens met een niveau verlaagd, om dezelfde reden.

Voor premature neonaten met een trombocytopenie en met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA wordt de bewijskracht met twee niveaus verlaagd voor zowel mortaliteit als ernstige bloedingen, gezien het zeer geringe aantal patiënten in de RCT (imprecisie) waarmee we de resultaten kunnen interpreteren. Op basis van de kleine aantallen kan over het effect van een liberaal versus restrictief beleid voor deze uitkomsten daardoor geen conclusie worden getrokken.

Conclusies

Premature neonaten met een trombocytopenie

Redelijk GRADE	*Sterfte (binnen 28 dagen)* Bij premature neonaten met trombocytopenie, leidt een restrictief beleid bij het geven van trombocyten (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 25 x 10^9/L) waarschijnlijk tot een vermindering van sterfte ten opzichte van een liberaal beleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 50 x 10^9/L). *Bronnen: (Curley, 2019)*

Redelijk GRADE	*Ernstige bloedingen* Bij premature neonaten met trombocytopenie, leidt een restrictief beleid bij het geven van trombocyten (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 25 x 10^9/L) waarschijnlijk tot een vermindering in het optreden van ernstige bloedingen ten opzichte van een liberaal beleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 50 x 10^9/L). *Bronnen: (Curley, 2019)*

Premature neonaten met een trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA

Laag GRADE	*Sterfte na 120 uur* Het is niet duidelijk of een liberaal trombocytentransfusiebeleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 100 x 10^9/L) bij premature neonaten met trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA de sterfte na 120 uur vermindert ten opzichte van het hanteren van een restrictief beleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 20 x 10^9/L tenzij er een bloeding werd geconstateerd of er een andere ingreep geïndiceerd was). *Bronnen: (Kumar, 2019)*

Laag GRADE	*Sterfte tijdens ziekenhuisopname* Het is niet duidelijk of een liberaal trombocytentransfusiebeleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 100 x 10^9/L) bij premature neonaten met trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA de sterfte tijdens ziekenhuisopname vermindert ten opzichte van het hanteren van een restrictief beleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 20 x 10^9/L tenzij er een bloeding werd geconstateerd of er een andere ingreep geïndiceerd was). *Bronnen: (Kumar, 2019)*

Laag GRADE	*Ernstige bloedingen* Het is niet duidelijk of een liberaal trombocytentransfusiebeleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 100 x 10^9/L) bij premature neonaten met trombocytopenie met ibuprofen-/indomethacinekuur in verband met een PDA het optreden van ernstige bloedingen vermindert ten opzichte van het hanteren van een restrictief beleid (een trombocytentransfusie bij een trombocytwaarde van < 20 x 10^9/L tenzij er een bloeding werd geconstateerd of er een andere ingreep geïndiceerd was).

	Bronnen: (Kumar, 2019)

Premature neonaten (AD < 32 weken) met trombocytopenie die een laag risico ingreep (LP, maagsondes, centrale lijnen) moeten ondergaan

- **GRADE**	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit gevonden waarbij een restrictief trombocytentransfusiebeleid werd vergeleken met een liberaal trombocytentransfusiebeleid bij premature neonaten met een trombocytopenie die een laag risico ingreep (LP, maagsonde, centrale lijn) moeten ondergaan.

Overwegingen

In de literatuuranalyse wordt de RCT van Curley (2019) beschreven. De werkgroep heeft specifiek gekeken naar de uitkomstmaten mortaliteit en ernstige bloedingen. In de RCT van Curley (2019) wordt bij deze twee uitkomstmaten geen significant verschil aangetoond wanneer er vergeleken wordt tussen restrictief en liberaal beleid. De primaire uitkomstmaat in de studie was echter een samengestelde score van de twee uitkomsten samen, wat wel degelijk een verschil liet zien, waarbij er meer ernstige bloedingen en mortaliteit plaatsvonden in de liberale groep vergeleken met de restrictieve groep.

Voor neonaten met een trombocytopenie en een PDA zijn de conclusies over het hanteren van een restrictief versus een liberaal beleid niet duidelijk. Uit de studie van Kumar (2019) komt geen eenduidig antwoord of een restrictief beleid beter is dan een liberaal beleid. De enige meegenomen secundaire uitkomstmaat die een verschil laat zien is een nieuwe IVH van elke graad, waarbij een restrictief beleid minder IVH's laat zien dan een liberaal beleid. Het aantal geïncludeerde patiënten is echter zo laag, en het aantal uitgevoerde analyses zonder correctie zo hoog, dat hier geen duidelijke conclusies uitgetrokken kunnen worden.

Twee observationele studies (Von Lindern, 2012; Borges, 2013) zijn niet meegenomen in de conclusie. In de studie van Von Lindern (2012) wordt een liberaal met een conservatief beleid vergeleken op twee verschillende neonatologieafdelingen, waarbij er werd gekeken naar het aantal en ernst van IVH. Er werd geen verschil gevonden tussen de beide afdelingen op deze uitkomstmaat; wel werden er minder trombocytentransfusies ingezet op de afdeling waar het conservatieve beleid werd toegepast. In de studie van Borges (2013) is een voor-na design gebruikt, waarbij in periode 1 een liberaal beleid werd toegepast, en in periode 2 een conservatief beleid. De uitkomstmaten waren eveneens IVH, en mortaliteit in het ziekenhuis. Ook in deze studie werd geen verschil gevonden op deze twee uitkomstmaten, en werden in periode 2 minder trombocytentransfusies ingezet.

Aanbevelingen

Geef aan alle (premature) neonaten met een ernstige trombocytopenie een trombocytentransfusie bij **trombocytenwaarde < 25 x 10^9/L**.

(Premature) neonaten met een manifeste bloeding of indicatie voor ingreep

Geef aan alle (premature) neonaten met een ernstige trombocytopenie bij wie een manifeste bloeding geconstateerd is of een indicatie voor een ingreep is, een trombocytentransfusie bij **trombocytenwaarde < 50 x 10^9/L**.

Literatuur

Borges JPG, dos Santos AMN, da Cunha DHF, Mimica AFMA, R. Guinsburg R, Kopelman BI. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. Vox Sanguinis 2013;104:207–213. PubMed PMID: 23046429.

Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. N Engl J Med 2019;380:242-51.
Kumar J, Dutta S, Sundaram V, et al. Platelet transfusion for PDA closure in preterm infants: a randomized controlled trial. Pediatrics 2019;143(5):e20182565. PubMed PMID: 30940676.
von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Thrombocytopaenia and intraventricular haemorrhage.
in very premature infants: a tale of two cities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F348–F352. PubMed PMID: 22933094.

Bijlagen bij module Trigger trombocytentransfusie neonaten trombocytopenie

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Curley, 2019	Type of study: multicentre RCT Setting: Neonatal intensive care units (43 sites) Country: UK, Netherlands, Ireland Source of funding: Supported by the National Health Service Blood and Transplant Research and Development Committee (Ref No: BS06/1); Sanquin Research, Amsterdam (grant PPOC-12-012027); Addenbrooke's Charitable Trust; the Neonatal Breath of Life Fund 9145; and the National	Inclusion criteria: - gestational age at birth of less than 34 weeks, - a platelet count of less than 50,000 per cubic millimeter, - cranial ultrasonography performed within 6 hours before randomization that did not show a major intraventricular hemorrhage. Exclusion criteria: - a major or life-threatening congenital malformation, - major bleeding within the previous 72 hours, - fetal intracranial hemorrhage, - immune thrombocytopenia, -no administration of parenteral vitamin K, - a low probability of survival beyond several hours. N total at baseline:	Describe intervention (treatment/procedure/test): Infants received a platelet transfusion (at a dose of 15 ml per kilogram of body weight) when the platelet count was less than 25,000 per cubic millimeter (the low-threshold group).	Describe control (treatment/procedure/test): Infants received a platelet transfusion (at a dose of 15 ml per kilogram of body weight) when the platelet count was less than 50,000 per cubic millimeter (the high-threshold group).	Length of follow-up: 28 days (plus 2 years for one outcome, which is not yet included in this specific article) Loss-to-follow-up: Intervention: 2 (0.6%) Control: 4 (1.2%) *(in the appendix, this number is 5 instead of 4)* Reasons: participants were withdrawn because the consenting process was not followed, duplicate randomizations occurred in error, or randomization that was performed in error despite major hemorrhage in the infant.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary outcome: death or major bleeding up to and including day 28 The primary outcome occurred in 26% of the infants in the high-threshold group (85 of 324 infants) and 19% of the infants in the low-threshold group (61 of 329). Effect size: odds ratio was 1.57 (95% confidence interval: 1.06 to 2.32; P = 0.02) Death through trial day 28 — OR, 1.56 (0.95–2.55) At least one major bleeding episode through trial day 28	

	Institute for Health Research Clinical Research Network.	Intervention (low threshold group): 331 Control (high threshold group): 329 Important prognostic factors[2]: *Intrauterine growth restriction* *I:125/331* *C:120/328* *Antenatal glucocorticoids* *I:289/329* *C:292/326* *Sex* *I: 42% F* *C: 38% F* Groups comparable at baseline? Yes (see table 1 of study for extensive overview of variables)			Incomplete outcome data: Of the 130 infants who did not undergo cranial ultrasonography in this period, 77 died before day 28, and the primary outcome was inferred for 53 on the basis of prespecified clinical criteria Inferred primary outcome in intervention group: 27 (8%) Inferred primary outcome in control group: 20 (6%)	— HR, 1.32 (1.00–1.74) Survival with bronchopulmonary dysplasia at 36 wk — OR, 1.54 (1.03–2.30) Post hoc outcome of death or bronchopulmonary dysplasia at 36 wk — OR, 1.56 (1.07–2.27) Discharge by 38 wk of corrected gestational age — HR, 0.68 (0.46–1.00) Survival with unilateral or bilateral retinopathy of prematurity of stage ≥2 at 38 wk of corrected gestational age — OR, 1.37 (0.91–2.08) Unilateral or bilateral retinopathy of prematurity of stage ≥2 treated with laser or bevacizumab therapy — OR, 1.38 (0.79–2.42) New sepsis event after randomization — HR, 1.10 (0.92–1.33)	

						New necrotizing enterocolitis event after randomization — HR, 0.72 (0.37–1.41) >1 Major bleeding episode through trial day 28 — HR, 0.80 (0.40–1.60) At least one minor or worse bleeding episode through trial day 14 — HR, 0.96 (0.84–1.09) At least one moderate or worse bleeding episode up to trial day 14 — HR, 1.01 (0.86–1.18) At least one platelet transfusion — HR, 2.75 (2.36–3.21)	
Kumar, 2019	Type of study: **RCT** Setting: **Neonatal intensive care unit** Country: **India** Source of funding: **Unclear ('no external funding')**	Inclusion criteria: **All inborn and outborn preterm (age ≤34 + 6/7 weeks' gestation) neonates with PDA detected at ,14 days of postnatal age** Exclusion criteria: **Infants with echocardiographically proven**	Describe intervention (treatment/procedure/test): Transfusion criteria in the intervention arm were "liberal." Subjects in this arm received repeated platelet concentrates with the intention of maintaining a platelet count .100 000 per mL until the first of the following end points was met: (1) PDA closed or (2) 120 hours after randomization.	Describe control (treatment/procedure/test): Transfusion criteria in the control arm were "restrictive." In this arm, we transfused platelet concentrates per standard criteria: (1) platelet count ,20 000 per mL, (2) clinical bleed, or (3) platelet count ,50	Length of follow-up: **5 days** Loss-to-follow-up: **Intervention:** **0 (0%)** **Control:** **0 (0%)** Incomplete outcome data: **Intervention:**	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Primary outcome: Proportion with PDA open at 24 h after last dose of medication:** n(liberal) = 15 n(restrictive) = 14 p= 0.9	Very low N and many analyses without correcting for capitalizing on chance

		structural congenital heart diseases, major life-threatening malformations, and syndromes associated with PDA and those who had received platelet concentrates between the last platelet count and the point of randomization <u>N total at baseline</u>: **Intervention: 22** **Control: 22** <u>Important prognostic factors[2]</u>: ***Sex:*** ***I: 59.1 % M*** ***C: 50% M*** Groups comparable at baseline? **Yes (see table 1 of study for extensive overview of variables)**		000 per mL and requiring a major nonneurosurgical interventional procedure or (4) platelet count ,100 000 per mL and required a neurosurgical procedure.	**0 (0%)** **Control:** **0 (0%)**	Proportion with echocardiographic hs-PDA at 24 h after last dose of medication: n(liberal) = 15 n(restrictive) = 14 p=0 .9 Proportion with echocardiographic hs-PDA at 120 h after randomization: n(liberal) = 15 n(restrictive) = 14 p= 0.9 Cumulative volume of platelet concentrate received within 120 h after randomization, mL/kg, median (first–third quartile) Liberal: 30 (15–55) Restrictive: 0 (0–15) p< 0.001 Any clinical bleed within 120 h Liberal: 10 (45.5%) Restrictive: 10 (45.5&) p = 0.9 New-onset IVH of any grade within 120 h: Liberal: 9 (40.9%) Restrictive: 2 (9.1%) p = 0.034	

						New-onset IVH grade III or IV within 120 h: Liberal: 4 (18.2%) Restrictive: 2 (9.1%) p = 0.6 Mortality in 120 h Liberal: 7 (31.8%) Restrictive: 8 (36.4%) p = 0.9 Mortality at any time during hospital stay Liberal: 8 (36.4%) Restrictive: 9 (40.9%) p = 0.9 Culture-positive sepsis Liberal: 8 (36.3%) Restrictive: 2 (9.1%) p = 0.07 Duration to discharge among survivors Liberal: n = 15 Restrictive: n = 14 p = 0.1 Median (first–third quartile) Liberal: 50 (23–72) Restrictive: 29 (15.5–46.5) Reopening rate of PDA Liberal: 0 Restrictive: 0	

						Highest platelet count between 0 and 24 h after enrollment, 3105 per µL Liberal: n = 18 Restrictive: n = 17 p = 0.012 Median (first–third quartile) Liberal: 1.09 (1.05–1.23) Restrictive: 0.78 (0.52–1.10) Highest platelet count between 24 and 48 h after enrollment, 3105 per µL Liberal: n = 18 Restrictive: n = 16 p = 0.1 Median (first–third quartile) Liberal: 1.24 (1.02–1.43) Restrictive: 0.98 (0.57–1.28)	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Andrew, 1993	Obsolete studie, trigger grens > 150 x 10^9/L
Yavuzcan, 2016	Niet dezelfde PICO als opgesteld door de werkgroep
Curley, 2014	Het artikel geeft het design van een RCT, maar nog niet de resultaten
Von Lindern, 2012	Studieopzet: geen RCT
Borges, 2013	Studieopzet: geen RCT

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	totaal
Medline (OVID) 2017 – april 2019	1 exp "Infant, premature"/ or exp "Infant, Low Birth Weight"/ or "Intensive Care, Neonatal"/ or "Intensive Care Units, Neonatal"/ or "Premature Birth"/ or (prematur* or preterm* or (pre adj (term* or matur*))).ti,ab. or ("low birth weight" or "low birthweight" or LBW or VLBW or ELBW or ("small for" adj2 (date or age)) or SGA or NICU).ab,ti. (242624) 2 exp Platelet Transfusion/ or (exp Blood Platelets/ and transfusion*.ab,ti.) or ((thrombocyte or platelet or liberal) adj3 transfusion*).ab,ti. (11531) 3 (trigger or threshold or count or triggers or thresholds or counts).ti,ab. (620206) 4 1 and 2 and 3 (106) 5 limit 4 to (english language and yr="2017 -Current") (19) 6 (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/)) (390820) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1851000) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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/ (3168490) 9 5 and 6 (1) 10 5 and 7 (6) 11 5 and 8 (8) 12 10 not 9 (6) 13 11 not 9 not 10 (5) 14 9 or 11 or 12 (12) = 12	81 (1980-april 2017) + 26 (>2017 till 26-04-2019) = 107
Embase (Elsevier)	('prematurity'/de OR 'low birth weight'/de OR 'newborn intensive care'/de OR 'neonatal intensive care unit'/de OR prematur*:ab,ti OR preterm*:ab,ti OR ((pre NEXT/1 (term* OR matur*)):ab,ti) OR 'low birth weight':ab,ti OR 'low birthweight':ab,ti OR lbw:ab,ti OR vlbw:ab,ti OR elbw:ab,ti OR (('small for' NEXT/2 (date OR age)):ab,ti) OR sga:ab,ti OR nicu:ab,ti OR ((gestation* NEAR/3 32):ti,ab)) AND ('thrombocyte transfusion'/exp OR ('thrombocyte'/exp AND transfusion*:ab,ti) OR (((thrombocyte* OR platelet OR liberal) NEAR/3 transfusion*):ab,ti)) AND (trigger:ti,ab OR threshold:ti,ab OR count:ti,ab OR triggers:ti,ab OR thresholds:ti,ab OR counts:ti,ab) AND (english)/lim AND (2017-2019)/py AND (embase)/lim	

	Gebruikte filters: *Systematische 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) = 2 *RCT's:* ('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 = 5 *Observationeel onderzoek:* 'major clinical study'/exp OR '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) = 12 = 19	

Geldigheid en Onderhoud

Oudere versies van de module	**Wijzigingen ten opzichte van oudere versie**	**Onderhoud (termijnen voor herziening):** **<1 jaar (snel)** **1-4 jaar (sneller dan normaal)** **5 jaar (standaard)**
Titel, jaartal noemen oude richtlijn module CBO, 2011: 6.2 Trombocytentransfusiebeleid bij neonaten	De belangrijkste wijziging is de lagere threshold voor transfusie: deze is nu verlaagd naar 25 x 10^9/L in plaats van 50 x 10^9/L.	Er worden de komende 5 jaar geen nieuwe resultaten verwacht van RCT. Waarschijnlijk zullen we een nieuwe RCT starten over 1 jr maar dan duurt nog zeker 3-4 jaar voordat uitslagen bekend zijn.

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

Wij zijn de eerste richtlijn die aangepast wordt op basis van de net gepubliceerde NEJM paper.

Indicatie voor bestralen van bloedproducten

NB: deze module zal worden toegevoegd aan de modules over transfusiereacties die reeds op de richtlijnendatabase zijn gepubliceerd (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiereacties.html)

Uitgangsvraag

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

Inleiding

Transfusiegeassocieerde Graft versus Host Disease (TA-GVHD) kan optreden na transfusie van een leukocyten (T-cellen) bevattend bloedproduct aan een risicopatiënt en kan een fatale afloop hebben. Risicopatiënten zijn personen met verminderde afweer, of patiënten die een HLA-gelijkend product ontvangen. Door het naar vastgestelde specificaties (gammabestraling 25 Gy) bestralen van een bloedproduct worden T-cellen geïnactiveerd zodat zij zich niet meer kunnen vermenigvuldigen. Daarom wordt het toedienen van bestraalde bloedproducten aan risicopatiënten aanbevolen ter voorkoming van TA-GVHD. Aangezien het risico op het ontwikkelen van een GvHD afhankelijk is van het aantal getransfundeerde T-cellen, vermindert leukodepletie, met name pre-storage leukodepletie (LD), het risico aanzienlijk. 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. Daarnaast brengt bestraling brengt echter extra kosten met zich mee en veroorzaakt enig kwaliteitsverlies van de bloedproducten.

Dit zijn redenen om te onderzoeken welk bewijsmateriaal er is voor het handhaven dan wel versoepelen van de in de Richtlijn Bloedtransfusie 2011 gestelde indicaties voor het voorschrijven van bestraalde bloedproducten. Indien goed gedocumenteerde gevallen van TA-GVHD worden waargenomen na toediening van pre-storage geleukodepleteerde cellulaire bloedproducten, dan kan geconcludeerd worden dat bestraling (tenminste voor die specifieke patiëntengroep) niet een overbodige voorzorgsmaatregel is. In de besluitvorming dient een afweging plaats te vinden of voorgestelde indicaties voor bestraalde bloedproducten ter preventie van TA-GVHD, in verhouding staan met het risico op TA-GVHD, mede gezien de negatieve effecten in onder andere logistiek, hogere donorexpositie bij pediatrische patiënten en kosten.

Zoeken en selecteren

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

P: patiënten die een transfusie ontvangen;
I: niet-bestraald cellulair bloedproduct (pre-storage) leukocyten gedepleteerd;
C: bestraald cellulair bloedproduct (pre-storage) leukocyten gedepleteerd;
O: Transfusiegeassocieerde Graft versus Host Disease (aantal gerapporteerde).

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

De werkgroep achtte het optreden van goed gedocumenteerde TA-GVHD gevallen (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)
TA-GVHD is een zeer zeldzame uitkomst van een transfusie. In de systematische literatuursearch is niet gelimiteerd op vergelijkende onderzoeksdesigns (er is ook gezocht naar cohort onderzoek, case reports, et cetera, welke worden beschreven onder het kopje 'overwegingen').

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over het optreden van TA-GVHD gepubliceerd na 2013. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 104 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies naar het optreden van TA-GVHD bij een bestraald (pre-storage) geleukodepleteerde bloedproduct in vergelijking met een niet-bestraald (pre-storage) geleukodepleteerd bloedproduct. Er werd gezocht naar artikelen in het Nederlands, Engels, Frans, Duits en Spaans. Artikelen betreffende bloedtransfusies met volbloed werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Niet vergelijkende onderzoeken en case reports werden geëxcludeerd voor de systematische literatuuranalyse (middels GRADE). Waar relevant (criteria: mate van kwaliteitsverificatie van leukodepletie, wel/niet bestraald of met pathogeenreductie behandeld product en aanwezigheid van één van de bekende indicaties voor toepassing van bestraalde bloedproducten) worden deze publicaties wel beschreven onder de kop overwegingen.

Eén onderzoek is opgenomen in de systematische literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel. Het tweede geselecteerde artikel betrof een review van case reports en wordt daarom beschreven onder de overwegingen en niet onder de samenvatting van de literatuur.

Naast de systematische literatuursearch is via het International Haemovigilance Network in 2018 aan de vertegenwoordigers van 35 nationale hemovigilantiesystemen de vraag gesteld of in de laatste 10 jaren gevallen van TA-GVHD zijn gemeld na toediening van geleukodepleteerde bloedproducten. Bij een bevestigend antwoord is gevraagd om aanvullende informatie over het ziektebeeld en relevante onderzoeksuitslagen waarop de diagnose is gebaseerd, almede naar specificaties van de leukodepletie die werd toegepast. Van 18 landen werd een antwoord ontvangen (51%).

Samenvatting literatuur
Beschrijving studie
In een RCT van Zhu (2014) is gekeken naar het effect van bestraalde versus niet-bestraalde geleukodepleteerde trombocyten op bloedingen, stollingsparameters en transfusiereacties (waaronder TA-GVHD). In totaal werden 40 patiënten met trombocytopenie, veroorzaakt door chemotherapie, geïncludeerd.

Resultaten
Er werden geen TA-GVHD gevallen gevonden (Zhu, 2014).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat TA-GVHD is met 3 niveaus verlaagd naar GRADE zeer laag, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusie

Zeer laag GRADE	Er is geen literatuur van voldoende kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over het effect van bestralen van geleukodepleteerde cellulaire bloedproducten op het optreden van Transfusiegeassocieerde Graft versus Host Disease. *Bronnen: (Zhu, 2014)*

Overwegingen
Er is op twee verschillende manieren gezocht naar TA-GVHD gevallen, namelijk via de systematische literatuursearch en via het uitzetten van een enquête onder hemovigilantie-organisaties wereldwijd.

Cases
In het speuren naar cases is voor de periode tot medio 2013 gebruik gemaakt van de systematic review van Kopolovic (2015). Hierin is gezocht naar alle gerapporteerde gevallen van TA-GVHD en is de relatie tussen patiëntfactoren (onderliggende immunodeficiëntie), componentfactoren (donor HLA-gelijkenis, opslagduur, leukodepletie) en het optreden van TA-GVHD onderzocht. De search werd niet beperkt op taal en datum. Er is gezocht tot 16 september 2013. Casussen werden geïncludeerd wanneer zij op basis van klinische en laboratoriumparameters, al dan niet met bevindingen van biopsie, voldeden aan de criteria voor TA-GVHD gesteld door het National Health and Safety Network van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention. Artikelen werden geëxcludeerd wanneer de diagnose uiteindelijk werd weerlegd (Kopolovic, 2015).

Er werden 348 unieke TA-GVHD gevallen gevonden. In 23 van de 348 TA-GVHD gevallen was er sprake van geleukodepleteerde bloedproducten. Echter, slechts in twee gevallen was er sprake van pre-storage leukodepletie waarvan de kwaliteit overeenkomt met de in Nederland gestelde normen. De auteurs merkten op dat, zoals nu in Nederland ook het geval is, alleen steekproefsgewijze controle plaatsvond op leukocytenaantallen na de leukodepletie en dus niet op alle eenheden. Tevens dateerde één van de twee TA-GVHD gevallen uit de tijd voor universele leukodepletie. Het andere geval werd gerapporteerd tijdens de overgangsfase naar universele leukodepletie. TA-GVHD werd in één van de twee gevallen bevestigd op basis van aanwezigheid op donorlymfocyten in het biopt (Williamson, 2007). De producten werden niet bestraald. Volgens Britse en Nederlandse richtlijnen was er voor beide patiënten geen indicatie voor het toedienen van bestraalde bloedproducten. Kopolovic (2015) rapporteert dat in de totale TA-GVHD serie slechts 35% van de patiënten op basis van immuunsuppressie een indicatie had voor het ontvangen van bestraalde bloedproducten en 14% producten ontving van een verwante donor. Waar informatie beschikbaar was van HLA-typering van donor en patiënt bleek dat bij patiënten, die geen indicatie voor bestraalde bloedproducten hadden, meestal HLA gelijkenis bestond tussen donor en patiënt en de donoren geen HLA-kenmerken bezaten die als vreemd herkend konden worden door de patiënt.

In de aanvullende literatuursearch uitgevoerd voor deze richtlijn (vanaf 2013 tot 20 april 2018) werden, naast de hierboven genoemde gevallen, geen bevestigde gevallen van TA-GVHD gerapporteerd bij patiënten die geleukodepleteerd bloed kregen.

Hemovigilantie-organisaties

Van vertegenwoordigers van 18 hemovigilantie-organisaties werd antwoord ontvangen; in drie responderende landen (China, Turkije en Pakistan) is het hemovigilantiesysteem nog kort (< 5 jaar) of slechts rudimentair actief. Japan heeft wegens de verhoogde HLA-gelijkenis in de bevolking, sinds 1998 een beleid van universele bestraling van bloedproducten en heeft vanaf 2007 pre-storage LD geïmplementeerd.

Vijf landen rapporteerden één of meer gevallen van TA-GVHD bij geleukodepleteerde bloedproducten – hiervan waren de gevallen uit het Verenigd Koninkrijk reeds bekend uit de review (Kopolovic, 2015). In totaal gaat het om zes vermoedelijke gevallen van TA-GVHD na toediening van geleukodepleteerde, niet bestraalde bloedproducten en in meerdere gevallen daarnaast ook bestraalde producten. Van de betrokken patiënten hadden vier volgens de normen van de Richtlijn Bloedtransfusie 2011 een indicatie voor het toedienen van bestraalde bloedproducten. Meer details worden in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1 Meldingen aan hemovigilantiesystemen van vermoedelijke of bevestigde TA-GVHD na toediening van pre-storage geleukodepleteerde cellulaire bloedproducten

Land	Jaar	Patiënt	Bestraal-indicatie	Product*	Opmerking
Verenigd Koninkrijk	1998-9	Patiënt 1: Multipel myeloom	Nee	LD RBC	Deze twee casus zijn opgenomen in de review van Kopolovic; geen erkende indicaties voor bestraalde producten
	2000-2001	Patiënt 2: Recidief ALL; donorchimerisme op biopsie	Nee	LD RBC + LD TC	
Frankrijk	2003	AML, 2x auto SCT in januari en maart 2003 (zonder totale lichaams-bestraling)	Ja	Vanaf twee dagen voor de eerste transplantatie 50 LD RBC, 47 aferese TC, 1 gepoold TC (hiernaast ook bestraalde RBC en aferese TC)	'Lyell's syndrome +huidbiopt passend bij TA-GVHD', echter geen pancytopenie
Italië	2009	Recente autologe SCT, bloeding	Ja	LD RBC + Aferese TC (LD status niet gespecificeerd in de melding)	Geen informatie over verschijnselen/ biopsie
Griekenland	2013	ALL, met onder andere fludarabine behandeld; beeld TA-GVHD <30d na 2 niet bestraalde RBC	Ja	Niet bestraalde RBC, tevens bestraalde RBC, plasma, TC; alle LD.	Beenmerg: hypoplasie + infitratie met kleine T lymfocyten
Spanje	2011	Hodgkin lymfoom	Geen informatie over ziekte-stadium	2 LD RBC	Pancytopenie, erytheem en diarree; lymfocytair infiltraat in huidbiopt

***In alle gevallen zijn één of meerdere geleukodepleteerde, onbestraalde producten toegediend. Landen die geantwoord hebben op de survey zijn: China, Croatië, Denemarken, Frankrijk, Griekenland, Italië, Japan, Malta, Namibië, Nederland, Nieuw Zeeland, Noorwegen, Spanje, Turkije, Pakistan, Verenigd Koninkrijk, Zweden, Zwitserland.**

Afkortingen: LD = geleukodepleteerd; RBC = rode bloedcellenconcentraat; ALL = acute lymfatische leukemie; AML = acute myeloide leukemie; SCT = stamceltransplantatie; TC = trombocytenconcentraat

Overwegingen met betrekking tot preventie van TA-GVHD

Het is duidelijk dat leukodepletie de kans op TA-GVHD vermindert, echter bij de standaard uitvoering van leukodepletie naar de Europese normen wordt slechts een steekproef van eenheden gecontroleerd. De uitgevoerde literatuursearch heeft geen aanvullende evidence opgeleverd ter onderbouwing van de noodzaak om geleukodepleteerde bloedproducten voor specifieke patiëntgroepen te bestralen. Uit een gepubliceerde systematische review (Kopolovic, 2015) en via een convenience sample van goed werkende nationale hemovigilantiesystemen is casuïstiek verkregen van zes vermoedelijke TA-GVHD gevallen op geleukodepleteerde producten die vanaf 1998 gemeld zijn. Bij vier van de zes gevallen was er sprake van een erkende indicatie voor bestraling maar zijn één of meerdere keren onbestraalde bloedproducten toegediend, waarbij de meeste patiënten daarnaast bestraalde producten ontvingen. De aanwezige indicaties waren: bij twee patiënten een (autologe) stamceltransplantatie en bij één na behandeling met fludarabine en bij één Hodgkin lymfoom. Bij twee van de zes gevallen was geen indicatie voor bestraalde bloedproducten aanwezig.

In de landen die geantwoord hebben op de survey zijn in de jaren waarover informatie is ontvangen, meer dan 70 miljoen pre-storage geleukodepleteerde rode bloedcel- en trombocyteneenheden toegediend, waarvan naar schatting meer dan 50 miljoen niet bestraald zijn dus ‘at risk’ waren om TA-GVHD te veroorzaken bij een patiënt die bij een bestraalindicatie ten onrechte onbestraald bloed zou ontvangen, of die in afwezigheid van een bestraalindicatie toevalligerwijs een transfusie zou krijgen met een product van een HLA-gelijkende donor. In al deze landen wordt de (pre-storage) leukodepletie uitgevoerd naar vergelijkbare kwaliteitseisen als in Nederland. In het Verenigd Koninkrijk en in Nederland worden meldingen geregistreerd van toediening van een verkeerd bloedproduct, waarbij een patiënt ondanks een bestraalindicatie transfusie krijgt met een niet bestraald product. In de SHOT registratie zijn meer dan 611 meldingen geregistreerd van het ten onrechte toedienen van één of meerdere niet-bestraalde geleukodepleteerde bloedproducten - dergelijke meldingen zijn ook bij TRIP geregistreerd maar in kleinere aantallen (67 meldingen van 2008 tot en met 2017) - en er is nooit aansluitend TA-GVHD waargenomen ondanks dat in alle, of bijna alle gevallen, sprake was van een patiënt met (volgens de CBO Richtlijn, 2011) risico om TA-GVHD te ontwikkelen. Een patiënt in het Verenigd Koninkrijk die behandeld is voor een Hodgkin lymfoom heeft zelfs 486 onbestraalde (geleukodepleteerde) bloedproducten gekregen zonder dat TA-GVHD ontstond. Indien de aantallen meldingen van ten onrechte onbestraalde transfusies en producten in het Verenigd Koninkrijk geëxtrapoleerd worden naar de landen waarvan gegevens over TA-GVHD zijn ontvangen, kan geschat worden dat ongeveer 9000 onbestraalde transfusies gegeven zijn zonder dat daarbij TA-GVHD is opgetreden. Daarbij geldt dat in zowel Nederland als het Verenigd Koninkrijk wordt verondersteld dat het niet bestralen van transfusie-eenheden voor patiënten met immunosuppressie aanzienlijk vaker voorkomt dan gemeld wordt, onder andere bij ontvangers van getransplanteerde organen (Elliot, 2018; TRIP rapport hemovigilantie, 2017).

De gerapporteerde gevallen zijn niet allemaal formeel bevestigd door aantonen van donorlymfocyten in een biopt. Ervan uitgaande dat de diagnoses klopten blijft TA-GVHD dus uiterst zeldzaam. Anderzijds zijn tenminste twee van de zes gevallen gerapporteerd bij patiënten voor wie volgens de richtlijnen geen indicatie voor bestraling gold. Zelfs bij toepassing van bestraling voor de huidige erkende patiëntgroepen is TA-GVHD niet geheel te voorkomen.

De rapportage van SHOT dekt zowel de jaren voor invoeren van universele leukodepletie (1999) als die erna. In het Verenigd Koninkrijk geldt vergelijkbaar beleid ten aanzien van op indicatie bestralen van transfusiebloed als in Nederland. Op basis van de SHOT gegevens is aannemelijk dat pre-storage leukodepletie leidt tot aanzienlijke afname van het risico op TA-GVHD: in 1996 tot 1999 werden 11 gevallen gemeld na toediening van niet-geleukodepleteerde producten. Buiten de twee boven beschreven gevallen (1999 en 2001) na toediening van geleukodepleteerde producten is nadien nooit meer TA-GVHD in het VK gerapporteerd bij een geleukodepleteerd bloedproduct (zie ook Williamson, 2007).

De werkgroep heeft voorts overwogen of er sprake kan zijn van onderrapportage van TA-GVHD aan hemovigilantiesystemen, bijvoorbeeld van mildere vormen van TA-GVHD of in de veronderstelling dat het transplantatie gerelateerde GVHD betrof. Onderrapportage kan niet uitgesloten worden, echter gevallen van fulminant verlopende TA-GVHD zullen in landen met goede transplantatiezorg en hemovigilantiesystemen doorgaans herkend en gemeld worden.

In 2018 is het tarief voor bestralen van bloedproducten €38,22. In 2017 zijn ruim 40.000 eenheden bestraald (ongeveer 5% van de rode bloedcelconcentraten en 32% van de trombocytenconcentraten), met als gevolg een totaal aan meerkosten van ruim €1,5 miljoen. Indien het niet meer nodig zou zijn om voor alle eerder gestelde indicaties bestraalde producten voor te schrijven, kan een relevante kostenbesparing worden bereikt. Daarnaast zijn er logistieke voordelen wegens de lagere behoefte aan specifieke voorraad van bloedproducten en minder kwaliteitsverlies.

Er is op basis van de huidige literatuur en gegevens uit hemovigilantiesystemen geen hoge kwaliteit evidence om de eerder opgestelde indicaties (CBO Richtlijn, 2011) voor toedienen van bestraalde cellulaire bloedproducten nader te onderbouwen. De aanbevelingen zijn afgeleid van de aanbevelingen van de British Committee for Standards in Haematology en zijn in de meeste gevallen gebaseerd op kleine aantallen gemelde gevallen van TA-GVHD die dateren van vóór de invoering van pre-storage leukodepletie (Treleaven, 2011). De richtlijnwerkgroep adviseert vanwege het zeer sterk afgenomen, tot nagenoeg verwaarloosbare risico op TA-GVHD door de universele leukodepletie en mede naar aanleiding van de hemovigilantie bevindingen, enkele aanbevelingen uit de CBO Richtlijn van 2011 in te perken of te laten vervallen. Op advies van de geraadpleegde experts (de betreffende personen staan benoemd onder kopje ‘samenstelling werkgroep’), zijn de te handhaven indicaties voor bestraalde bloedproducten gericht op patiëntengroepen waarbij een langdurige diepe T-celdepletie voorkomt, naast op toediening van HLA-compatibele celhoudende bloedproducten of granulocyten. Hierbij is gekozen om bij de interventies waarbij niet alleen een verminderd aantal T-cellen aanwezig is, maar ook een verandering in de samenstelling van T-cellen een periode van 1 jaar aan te houden (allogene hematopoëtische stamceltransplantatie en DLI). Dit betreft voor allogene transplantaties in sommige gevallen een verlenging van de termijn t.o.v. de vorige richtlijn (CBO Richtlijn 2011: “tenminste 6 maanden”) maar maakt het beleid eenduidiger. Bij de interventies waarbij alleen een verlaagd aantal T-cellen met een gelijkblijvende samenstelling (autologe transplantatie en medicatie) is gekozen voor een indicatieduur van 6 maanden (voorheen: tenminste 3 maanden).

Met betrekking tot geneesmiddelen heeft de richtlijnwerkgroep besloten in sommige gevallen te verwijzen naar het Farmacotherapeutisch kompas. Tijdens het registratieproces van het betreffende medicament lijkt het opnemen van de waarschuwing om als voorzorg bestraalde producten te geven, mede gebaseerd op een defensieve houding van de

farmaceut aangezien bewijsvoering voor potentieel risico berust op casus uit de periode voordat leukogedepleteerde producten verkrijgbaar waren.

Tot slot gelden in het belang van patiëntveiligheid en van het vergaren van evidence voor toekomstig beleid de algemene aanbevelingen om toediening van niet-bestraalde producten aan patiënten met een bestraalindicatie te (blijven) melden aan TRIP en daarnaast alert te blijven op de mogelijkheid van TA-GVHD.

Aanbevelingen

Wel voorschrijven van bestraalde cellulaire bloedproducten voor de volgende patiëntgroepen (indicaties uit CBO Richtlijn 2011 bekrachtigd):

1. HLA gelijkenis product en donor:
   a. Transfusie tussen 1e tot en met 3e graads verwanten van celhoudende bloedproducten.
   b. HLA compatibele trombocytenconcentraten.
2. Granulocyten transfusies.
3. Immuunstatus patiënt
   a. Intra-uteriene transfusies, daarna tot en met 6 maanden na à terme datum.
   b. Kinderen met aangeboren gecombineerde immuundeficiëntie (zoals SCID).
   c. Verworven immuundeficiëntie zoals bij:
      - Allogene stamceltransplantatie tot 1 jaar na transplantatie[1];
      - Na toepassing van donor lymfocyten infusie (DLI) of infusie van cytotoxische T-lymphocyten (CTL) tot 1 jaar na transfusie;
      - Autologe stamceltransplantatie tot 6 maanden na transplantatie[2].
   d. Patiënten met een langdurige T-cel depletie na medicatie:
      - Fludarabine of andere T-cel depleterende therapie als het farmacotherapeutisch kompas dit aangeeft (tot 6 maanden na staken therapie);
      - Medicatie die in combinatie met de ziekte een langdurige T-cel depletie geven, zoals anti-CD52 behandelingen bij hematologische ziekten en ATG behandeling bij aplastische anemie vanaf de instelling van de toediening tot 6 maanden na het voltooien van de behandeling[3].

[1]Voorheen (CBO Richtlijn 2011): gedurende tenminste 6 maanden na transplantatie afhankelijk van gebruik totale lichaamsbestraling.

[2]Voorheen: tenminste gedurende 3 maanden na reïnfusie.

[3]Voorheen was er onderscheid naar indicatie.

Niet standaard voorschrijven van bestraalde bloedproducten (dit betreft een wijziging ten opzichte van de CBO Richtlijn 2011) bij:

- Prematuren (< 1500 gram geboortegewicht) en/of zwangerschap < 32 weken (tot en met 6 maanden na à terme datum).
- Neonaten die een wisseltransfusie ondergaan (tenzij zij eerder een IUT hebben gehad).
- Leukemiebehandelingen, tenzij dit in het protocol vereist wordt1.
- Perifeer bloed stamcelaferese: vanaf mobiliserende kuur tot na afname.
- Beenmergafname ten behoeve van stamceltransplantatie: vanaf 1 week vóór afname tot na afname.
- Hodgkin lymfoom stadium III of IV (met beenmerginfiltratie).
- Purine/pyrimidine analogen indien de bijsluiterinformatie in het Farmacotherapeutisch Kompas *geen* melding maakt van noodzaak van bestraalde bloedproducten.

[1]CBO Richtlijn 2011 verwees naar overwegingen met betrekking tot klinische conditie, persisterende leukopenie, aanwezige GvHD of toepassing van nieuwe (mogelijk) immunosuppressieve geneesmiddelen

Algemene aanbevelingen

Ook bij patiënten voor wie geen erkende bestraalindicatie geldt, bewust blijven van TA-GVHD als zeer zeldzame mogelijke complicatie; bij verdenking op TA-GVHD, de diagnose bevestigen via histologisch onderzoek en het aantonen van circulerende donorlymfocyten.

Melden aan TRIP indien een patiënt met bekende bestraalindicatie, ten onrechte een transfusie heeft ontvangen van onbestraalde bloedproducten. Dit geldt juist (ook) ter lering en preventie als er geen nadelige effecten waren bij de patiënt en dient mede om inzicht te krijgen in het restrisico op TA-GVHD indien in de toekomst overwogen wordt bestraalindicaties te beperken of af te schaffen.

Literatuur

Eliot J, Addison J, Poles D, et al. on behalf of SHOT Steering Group. Outcome of failure to irradiate cellular components: a retrospective review of SHOT reports 2010-2016. British Journal of Haematology, 181 (suppl 1), 143.

Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft versus-host disease. Blood. 2015;16;126(3):406-14. PMID: 25931584.

Narayan S (Ed), Poles D et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2018 Annual SHOT Report (2019). https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018_Web_Version-1.pdf.

Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated lood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. British Journal of Haematology. 2011;152, 35–51. PMID: 21083660.

TRIP Rapport Hemovigilantie 2017, uitgebreide versie. 2018. https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2018/11/Trip.HEMO_uitgebreid_def-2017-met-links.pdf.

Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion. 2007;47(8):1455-67. PMID: 17655590.

Zhu M, Xu W, Wang BL, et al. Hemostatic function and transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates treated with gamma irradiation in use for thrombocytopenic patients. Transfus Med Hemother. 2014;41(3):189-96. PMID: 25053932.

Bijlagen bij module Indicatie voor bestralen bloedproducten

Evidencetabellen

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	Inclusion criteria: 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. Exclusion criteria: history of refractoriness to	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	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: Intervention: N=1 (5%) Reasons: death Control: N=2 (10%) Reasons: death Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): No case of TA-GVHD was observed.	

	this manuscript.	PLT transfusions, presence of HLA antibodies, positive 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 of the patient in the study. Finally, patients who developed thrombosis, as demonstrated by ultrasonography, were also excluded. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 20 Control: 20 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *age median (range):* *I: 52.5 (18-70)* *C: 54.5 (22-68)* *Sex:* *I: 50 % M (10/20)* *C: 55 % M (11/20)* Groups comparable at baseline? Yes					

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.**
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 assignement 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.**

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

Bijlage 1 Begrippen en definities

- **Neonaat**: Standaard definities van neonaten (tot 28d postnatale leeftijd) en infants (< 28d tot < 1 jaar) zijn gebruikt. (bron: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children 2016).
- **Kind**: de definitie van een kind is < 18 jaar. In veel gevallen zullen kinderen vanaf 16 jaar op afdelingen voor volwassen patiënten worden opgenomen en voor deze patiënten kan volgens lokaal transfusiebeleid het beleid voor volwassenen gevolgd worden. (bron: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children 2016).
- **TRALI** Transfusion-Related Acute Lung Injury.
- **TACO** Transfusion Associated Circulatory Overload.
- **Standaarddosis trombocytentransfusie**: is gedefinieerd 1 volledige eenheid TROMBOCYTEN, samengevoegd in PAS-E/plasma (kinderen 15 tot 20ml/kg trombocyten tot max 1 volledige samengevoegde eenheid) of een equivalent gedoseerd single donor aferese product. Voor aanvullende specificaties wordt verwezen naar de bloedwijzer van de stichting Sanquin Bloedvoorziening: https://www.sanquin.org/binaries/content/assets/nl/producten-en-diensten/bloedproducten/sops-en-relevante-documenten/tg001.rl.sq-versie-003---bloedwijzer-010918-110918.pdf.
- **Ernst van de bloeding**: is gedefinieerd conform de gemodificeerde WHO-bloedingsscore (zoals weergegeven Tabel 3.3.1 WHO-bloedingsscore).
- **Identiek**. Met identiek transfunderen wordt bedoeld dat de antigenen op de erytrocyten van de patient hetzelfde zijn als de antigenen op de erytrocyten van de donor.
- **Compatibel**. Met compatibel transfunderen wordt bedoeld dat er geen antistoffen in het plasma/serum van de patient zitten die kunnen reageren met de erytrocyten van de donor.
- **Gematcht**. Met gematcht transfunderen wordt bedoeld dat er geen antistoffen in het plasma/serum van de patient zitten die kunnen reageren met de erytrocyten van de donor. Daarnaast zitten er geen antigenen op de erytrocyten van de donor die bij de patient kunnen resulteren in antistofvorming.
- **Trigger**: In deze richtlijn is ervoor gekozen de term trigger te hanteren. In de literatuur wordt er echter ook wel gesproken over een threshold of drempelwaarde.
- **Target**: in deze richtlijn is ervoor gekozen de term target te hanteren. Er wordt in de literatuur echter ook wel gesproken over streefwaarden.
- **Omrekenfactor** g/dl naar mmol/l: in de richtlijn is de omrekenfactor 0,6206 gebruikt.
- **UV:** uitgangsvraag.
- **DCR:** Damage Control Resuscitation.
- **DC:** Damage Control.
- **P:** plasma.
- **EC:** erytrocytenconcentraat.
- **TC:** trombocytenconcentraat.
- **MTP:** Massaal Transfusie Protocol.
- **FC:** Fibrinogeenconcentraat.
- **PCC:** Prothrombinecomplex-concentraat.
- **FFP:** fresh frozen plasma.
- **ICU:** intensive care unit.
- **MODS:** Multiple Organ Dysfunction syndrome.
- **MOF:** Multi Orgaan Falen.
- **RCT:** Randomized Controlled Trial.
- **PICO:** Patient Intervention Control Outcome.

- **IQR:** Interquartile range.
- **CI:** Confidence Interval.
- **ISS:** Injury Severity Score.
- **RTS:** Revised Trauma Score.
- **ABC:** Assessment of Blood Consumption.
- **PROPPR:** Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios.
- **FLyP:** French lyophilized plasma.

Trigger: threshold, drempelwaarde

Target: streefwaarde