Conceptrichtlijn Bloedtransfusiebeleid

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

CONCEPTRICHTLIJN BLOEDTRANSFUSIEBELEID
©2018
Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
030 282 32 29
info@internisten.nl
www.internisten.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

Samenstelling van de werkgroep 5
Algemene inleiding 8
Verantwoording 11
Hoofdstuk 1 Laboratoriumaspecten 26
1.1 Selectie van cEK-compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd 28
Bijlagen bij module 1.1 33
1.2 Preventief identiek transfunderen voor erytrocytenbloedgroepantigenen bij specifieke ziekte-categorieën 38
Bijlagen bij module 1.2 47
1.3 Preventief identiek transfunderen bij patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten 62
Bijlagen bij module 1.3 66
1.4 Kruisproef bij neonaten 76
Bijlagen bij module 1.4 80
1.5 ABO-bloedgroep compatibiliteit bij plasmatransfusie 85
Bijlagen bij module 1.5 89
1.6 ABO-bloedgroep compatibiliteit bij trombocytentransfusies 95
Bijlagen bij module 1.6 104
1.7 Identificatiemethoden voor het vaststellen van de definitieve bloedgroep 120
Bijlagen bij module 1.7 123
1.8 Voorwaarden voor terugname van erytrocytenconcentraten in de voorraad na uitgifte 124
Bijlagen bij module 1.8 126
Hoofdstuk 2 Anemie bij niet acuut bloedende patiënt 127
2.1 Transfusiebeleid voor IC-patiënten 129
Bijlagen bij module 2.1 139
2.2 Transfusiebeleid bij patiënten die cardiopulmonale chirurgie ondergaan .163
Bijlagen bij module 2.2 174
2.3 Transfusiebeleid voor patiënten chirurgie ondergaan 194
2.4 Transfusiebeleid bij anemie op basis van beenmergfalen bij hemato-oncologische aandoeningen 222
Bijlagen bij module 2.4 227
2.5 Erytrocytentransfusiebeleid bij patiënten met anemie en acuut coronair syndroom (ACS) 235
Bijlagen bij module 2.5 242
2.6 Erytrocytentransfusiebeleid bij (premature) neonaten met anemie 248
Bijlagen bij module 2.6 259
Hoofdstuk 3 Trombocytentransfusies 269
3.1 profylactisch trombocytentransfusie beleid bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie door een tijdelijke aanmaakstoornis 270
Bijlagen bij module 3.1 284
3.2 Afkapwaarde profylactische TT bij volwassenen met trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TARs) of therapeutische antistolling 288

Bijlagen bij module 3.2 292
3.3 Welke grens trombocytenwaarde moet worden aangehouden voor trombocytentransfusie bij een ingreep 294
Bijlagen bij module 3.3 301
3.4 Beleid bij bloeding > WHO 2 en trombocytopenie 311
Bijlagen bij module 3.4 319
3.5 Transfusieproduct trombocytentransfusies neonaten trombocytopenie ... 321
Bijlagen bij module 3.5 325
3.6 Alternatieven voor trombocytentransfusie en additieven bij patiënten met een tijdelijke of chronische trombocytopenie in de profylactische setting 331
Bijlagen bij module 3.6 347
Hoofdstuk 4 Bloedingen en bloedbesparende technieken 356
Hoofdstuk 5 Plasmatransfusies 357
Hoofdstuk 6 Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen 358
Definities en begrippen 359
Kennislacunes 360
Bijlage 1: Fysiologie van de grenzen van zuurstoftransport bij daling van het hemoglobinegehalte. 361

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep Laboratoriumaspecten

- Dr. J (Jennita) Slomp, laboratoriumspecialist klinische chemie en hematologie, voorzitter, NVKC
- Dr. C. (Claudia) Folman, manager laboratorium erytrocytenserologie, NVKC
- Prof. dr. M (Masja) de Haas, clustermanager immunohematologie diagnostiek, NVKC
- G.H. (Judith) Lie, hemovigilantiefunctionaris, weefselvigilantiecoördinator, NVML
- Dr. H. (Henk) Russcher, Laboratoriumspecialist Klinische Chemie en Hematologie, NVKC
- Dr. M.R. (Martin) Schipperus, internist-hematoloog, NIV
- N. (Nel) Som, senior hoofdanaliste bloedtransfusiedienst, NVML
- Dr. K.M.K. (Karen) de Vooght, laboratoriumsepcialist klinische chemie en transfusie, NVKC
- Dr. H. (Harry) de Wit, Laboratoriumspecialist Klinische Chemie en Hematologie, NVKC

Werkgroep Anemie

- Prof. dr. J.J. (Jaap Jan) Zwaginga, internist-hematoloog/ transfusiespecialist/ hoogleraar transfusiegeneeskunde, voorzitter, NIV
- Drs. K.A. (Klasien) Bergman, kinderarts-neonatologie, NVK
- dr. J.M. (Jurriën) ten Berg, Cardioloog, NVVC
- Dr. B.J. (Bart) Biemond, internist-hematoloog, NIV
- Dr. P.A.W. (Peter) te Boekhorst, internist-hematoloog/ transfusiespecialist, NIV
- Prof. dr. C.J. (Karin) Fijn van Draat, hoogleraar kinderhematologie/ senior onderzoeker Sanquin research, NVK
- Dr. A.J. (Adriaan) van Gammeren, laboratoriumspecialist klinische chemie en hematologie, NVKC
- Dr. N.P. (Nicole) Juffermans, Intensivist, NVIC
- Dr. A.W.M.M. (Ankie) Koopman-van Gemert, anesthesioloog, NVA
- Dr. L.E.M. (Liesbeth) Oosten, internist-hematoloog, NIV

Werkgroep Trombocytentransfusies

- Dr. E.A.M. (Erik) Beckers, internist-hematoloog/ transfusiespecialist, hematoloog, voorzitter, NIV
- Dr. M. (Michiel) Coppens, internist-vasculaire geneeskunde, NIV
- Dr. A.J.G. (Gerard) Jansen, internist-hematoloog, NIV
- Dr. J.L.H. (Jean-Louis) Kerkhoffs, internist-hematoloog, NIV
- Dr. E. (Enrico) Lopriore, sectiehoofd neonatologie, NVK
- Dr. C. (Heleen) van Ommen, kinderarts hematoloog, NVK
- Dr. E.C.M. (Lizzy) van Pampus, internist-hematoloog-transfusiespecialist, NIV
- Dr. R.E.G. (Roger) Schutgens, internist-hematoloog, NIV
- Dr. J.W.P.H (Hans) Soons, laboratoriumspecialist klinische chemie, NVKC
- Dr. A.P.J. (Alexander) Vlaar, internist-intensivist, NVIC

Werkgroep Bloedingen en bloedbesparende technieken

- Dr. A. (Ankie) Koopman – van Gemert, anesthesioloog, voorzitter, NVA
- Dr. J.J. (Hans) Duvekot, gynaecoloog-perinatoloog, NVOG
- Dr. L.M.G. (Leo) Geeraedts, traumachirurg, NVvH
- Dr. ir. Y.M.C. (Yvonne) Henskens, laboratoriumspecialist klinische chemie en hematologie, NVKC
- Drs. E.J. (Elise) Huijssen-Huisman, kinderarts, kinderhematoloog, transfusiespecialist, NVK
- Dr. N.P. (Nicole) Juffermans, intensivist, NVIC
- Prof. dr. F.W.G. (Frank) Leebeek, internist hematoloog en internist vasculair geneeskundige, NIV
- P.M.J. (Peter) Rosseel, anesthesioloog–intensivist, NVA
- Dr. E.C.T.H. (Edward) Tan, traumachirurg, NVvH
- Drs. V.A. (Victor) Viersen, anesthesioloog, NVA
- Dr. A.B.A. (Alexander) Vonk, cardiothoracaal chirurg, NVT
- Prof. dr. J.J. (Jaap Jan) Zwaginga, hematoloog/ transfusiespecialist/ hoogleraar transfusiegeneeskunde, NIV

Werkgroep Plasmatransfusies

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

Werkgroep Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

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

Met ondersteuning van:

- Dr. M.M. (Marja) Molag, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. S.M. (Sabrina) Muller-Ploeger, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. M. (Marleen) Ploegmakers, senior-adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Ester) Rake, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E.E. (Eva) Volmeijer, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, projectleider
- Drs. T. (Tessa) Geltink, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. S. (Sanne) Snoeijs, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- D.P. (Diana) Gutierrez, projectsecretaresse Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

De oude richtlijn (2011) werd voor het grootste deel herzien. Na een consultatiefase en een knelpuntenanalyse werden eerst onderwerpen voor inhoudelijke aanpassing geprioriteerd. De geprioriteerde onderwerpen, werden modulair (= PICO-uitgangsvraag-onderbouwing- antwoord) aangepakt waarbij bewijsvoering in de wetenschappelijke literatuur middels GRADE-systematiek werd geëvalueerd. Samen met andere overwegingen leidde deze geëvalueerde bewijsvoering vervolgens tot de aanbevelingen in de nieuwe richtlijn.

Niet alle delen van de oude richtlijn (2011) zijn dus aangepast. Echter, mits door de werkgroepen nog als courant beoordeeld, is het wel de bedoeling dat deze inhoud van de oude richtlijn in modulaire vorm in de richtlijnendatabase wordt opgenomen.

De herziening van de geprioriteerde vragen in de richtlijn is opgesplitst in zes deelprojecten:

1. laboratoriumaspecten;
2. anemie;
3. trombocytentransfusies;
4. bloedingen en bloedbesparende technieken
5. plasmatransfusies;
6. transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen.

In de huidige commentaarfase worden de producten van de eerste drie uitgevoerde deelprojecten ter commentaar aan u voorgelegd. De producten van de volgende drie deelprojecten zullen volgend jaar aan u worden voorgelegd ter commentaar. Tevens zijn er een aantal uitgangsvragen over laboratoriumaspecten, anemie en trombocytentransfusies nog niet afgerond. Deze uitgangvragen worden meegenomen in de tweede commentaarronde. Het gaat om de vragen:

- Bij welke trigger is een trombocytentransfusie geïndiceerd bij premature neonaten (AD <32 weken) met een trombocytopenie? *(In afwachting publicatie relevante studie)*
  - subgroep: met ibuprofen/indomethacine kuur in verband met Patent Ductus Arteriosus (PDA)?
  - subgroep: bij een laag risico ingreep.
- Is bestraling van bloedproducten nog noodzakelijk bij gebruik van leukocyten gedepleteerde producten bij immuungecompromiteerde patiënten? (in afwachting resultaten opvragen data internationale databases)?
- Wat is de waarde van bloedtransfusie bij patiënten met sikkelcelziekte en (vertraging in verband met verschijnen nieuwe Nederlandse richtlijn sikkelcelanemie)?
  - subgroep: preoperatief;
  - subgroep: tijdens zwangerschap;
  - subgroep: met een hoog risico op CVA op basis van transcraniële doppler (primaire profylaxe);
  - subgroep: bij patiënten die al een CVA/TIA hebben doorgemaakt (secundaire profylaxe).

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De richtlijn Bloedtransfusiebeleid is de eerste richtlijn die onder auspiciën van de Medisch Wetenschappelijke Raad van het CBO in 1982 tot stand kwam. Nadien hebben er meerdere revisies plaatsgevonden. Daarmee is deze richtlijn uitgegroeid tot een standaardwerk dat door iedereen in de bloedtransfusiewereld als leidraad wordt beschouwd.

De laatste revisie van deze richtlijn werd in 2011 uitgebracht. Een deel van de literatuur en aanbevelingen in deze richtlijn zijn inmiddels aan herziening toe. In 2016 zijn daarom verschillende werkgroepen gestart met de modulaire herziening van de richtlijn bloedtransfusiebeleid van 2011. Daarnaast zal de richtlijn zo worden ingedeeld dat deze opgenomen kan worden in de Richtlijnendatabase. Dit zal de vindbaarheid van onderwerpen in de richtlijn, als ook de samenhang met andere richtlijnen en andere documenten (door middel van links) verbeteren en toekomstig (modulair) onderhoud van de richtlijn beter mogelijk maken.

Doel van de richtlijn

De doelstelling van de herziening is het updaten van de multidisciplinaire richtlijn bloedtransfusiebeleid uit 2011, waarbij nieuwe onderzoeksgegevens, onderwerpen die zijn blijven liggen en ontwikkelingen in het maatschappelijk debat op relevantie worden beoordeeld en in de richtlijn worden verwerkt.

Afbakening van de richtlijn

Daar het gaat om een zeer omvangrijke richtlijn, en slechts een beperkt aantal modules kan worden herzien, was prioritering noodzakelijk. Voor de modules die zijn herzien is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd, waarna de werkgroep de overwegingen en aanbevelingen hebben opgesteld. De modules die geen prioriteit hebben gekregen zullen nog worden her-beoordeeld en worden teruggetrokken of inhoudelijk ongewijzigd op de richtlijnendatabase.nl worden opgenomen.

Ten aanzien van de prioritering heeft de werkgroep er voor gekozen uitgangsvragen voor de klinische praktijk prioriteit te geven. In de richtlijn van 2011 zijn ook een aantal hoofdstukken opgenomen die niet direct aanbevelingen voor de klinische praktijk bevatten. Deze hoofdstukken worden dan ook niet herzien:

- Hoofdstuk wetgeving: dit hoofdstuk wordt omgezet naar een module met hyperlinks naar de relevante wetgeving die in het huidige hoofdstuk worden genoemd.
- Hoofdstuk bloedproducten: kenmerken, indicaties, logistiek en toediening: er wordt verwezen naar de relevante documenten van Sanquin (https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/product-dienst/161844/Richtlijn_Informatieverstrekking_aan_gebruikers_van_bloedproducten.pdf). Enkele modules, zoals verpleegkundige aspecten worden als module opgenomen in de richtlijnendatabase.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zogenoemde bloedtransfusieketen. Hierbij kunnnen de volgende handelingen onderscheiden worden: het bepalen/ stellen van de indicatie voor het transfunderen van bloedproducten, het tijdig bestellen van de juiste hoeveelheid en type bloedproducten, het doen van de benodigde diagnostiek voor, de controles tijdens en het monitoren van de beoogde en eventueel onbedoelde effecten na de bloedtransfusie zelf.

Verantwoording

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).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn wordt een deel van de werkgroep in stand gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het afronden van de richtlijn zal de werkgroep per module een inschatting maken over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging van Anesthesiologie (NVA) en Nederlandse Vereniging van Klinische Chemie (NVKC) zijn regiehouders van deze richtlijn(module) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(module). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

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

Autorisatie

De richtlijn zal ter autorisatie worden voorgelegd aan alle betrokken verenigingen en (patiënt) organisaties.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

De transfusierichtlijn geeft ten eerste antwoorden op grote uitgangsvragen over wie, wanneer, hoe, hoeveel en met welke producten getransfundeerd wordt en wat daarvan volgens wetenschappelijk onderzoek aan voordelig/nadelig resultaat verwacht mag worden. Na het bepalen van de wetenschappelijke waarde van dit onderzoek, worden

uiteindelijk aanbevelingen opgesteld, gebaseerd op de conclusies van het wetenschappelijke onderzoek en na het beschouwen van een additionele context van bijvoorbeeld kosten- ethische, maatschappelijke of wettelijke overwegingen. Deze aanbevelingen zijn bedoeld om verantwoord en wenselijk handelen voor leden van de beroepsgroep te definieren in de voorkomende dagelijkse klinische praktijk. Echter, er kan beargumenteerd altijd afgeweken worden van de algemene aanbevelingen en gekozen worden voor een meer op de individuele patient afgestemde ondersteuning.

Doelgroep

Naast de genoemde beoogde gebruikers van de richtlijn is de richtlijn ook bedoeld en van waarde voor de collega's van de nationale bloedvoorzieningsorganisatie Sanquin.

Samenstelling van de werkgroep

Voor de herziening van de richtlijn zijn er in 2016 zes multidisciplinaire werkgroepen ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij patiënten die een bloedtransfusie nodig hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). Een stuurgroep, bestaande uit de voorzitters van de deelprojecten, coördineerde de werkgroepen.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Voorzitters (kerngroep)				
M. Schipperus	Internist-hematoloog (100%)	Voorzitter Bestuur Stichting TRIP (Transfusie in patiënten), onbetaald	ITP-onderzoek gefinancierd door AMGEn Advisory board Novartis	Lid participeert niet in besluitvorming omtrent producten van AMGEN of Novartis
A. Koopman-van Gemert	Anesthesioloog	Diverse functies bij nationale en internationale commissies bv Concilium, Stuurgroep antistolling, examencommissie et cetera Internationaal	-Participatie in de PETS-studie van het EMC, geen financiële relatie. -Participatie in verschillende onderzoeken (geen financiële relatie en geen direct	Geen restricties

		lid van de Europese examencommissie	verband bloedtransfusie) -Organisatie symposia met sponsoring (geen directe financiële relatie en direct verband bloedtransfusie)	
J.J. Zwaginga	Hematoloog LUMC (Leiden), Transfusiespecialist, Hoogleraar transfusiegeneeskunde	-Penningmeester VHL=Vereniging Hematologische laboratoria -Voorzitter van de benigne hematologische werkgroep van NVvH	-Sprekershonoraria Viforpharma (ijzer: medicatie kan transfusies uitsparen) - Wetenschappelijke adviesraad: Novantis (ijzerchelatie kan transfusie gemedieerde ijzerstapeling opheffen) - Gilead: CLL medicatie webcast geen relatie met transfusiebeleid PI van meerdere Sanquin onderzoeken ogv - allumminisatie door RBC transfusies - ijzertoxiciteit door bloedtransfusies - bloedings IRM (voldoende) plaatjestransfusies et cetera	Lid participeert niet in besluitvorming omtrent Novartis en wanneer SANQUIN-studies worden geïncludeerd waarbij lid een van de auteurs is
E. Beckers	Internist-hematoloog/transfusies pecialist MUMC + Maastricht	Bestuurslid Ned. Ver. Bloedtransfusie, onbetaald - Bestuurslid Ned. Ver. Hematologie, onbetaald - Lid adviesraad TRIP (Transfusie Reacties in Patiënten), onbetaald - Lid Landelijke Gebruikers Raad Sanquin, onbetaald - Lid Stuurgroep TiN studie (Trombocytopathie in Nederland)	Project 'Predictors of Bleeding' externe financiering door Bayer Transparantieregister.nl: sprekers vergoeding van Roche; gastvrijheidsbijdrage van: Roche, Pfizer, Sanquin en Bayer	Lid participeert niet in besluitvorming omtrent producten van Bayer en Roche en wanneer specifiek de studie "predictors of bleeding" (gefinancierd door Bayer) worden geïncludeerd
J. Slomp	Laboratorium specialist Klinische Chemie en hematologie MST/Medlon	-Bestuurslid VHL - onbetaald -Bestuurslid NVvH - onbetaald	-Medical Advisory Board Janssen: advies omtrent bloedtransfusie bij patiënten die	Lid participeert niet in besluitvorming omtrent productn van Janssen (daratumumab)

		-Werkgroep Bloedtransfusie VHL (vz.) onbetaald -Lid LGR onbetaald - - Lid Expert committee TRIP (onbetaald)	daratumumab gebruiken, betaald - In samenwerking met UMCU en VU bezig om een landelijk protocol op te stellen voor bloedtransfusie en daratumumab	
H. Soons	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie, St. Anna Ziekenhuis (1 fte) en Kempenhaeghe (detachering vanuit St. Anna Ziekenhuis)	-Bestuur Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB), voorzitter, onbetaald -Bestuur Transfusie Reacties in Patiënten (TRIP), secretaris, vacatiegeld - Medisch Advies Raad Sanquin (MAR), lid, vacatiegeld -Lid Landelijke Gebruikersraad Sanquin (LGR), onbetaald		Geen restricties
Werkgroep laboratoriumaspecten				
H. de Wit	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie en Hematologie, Certe	-Bestuurslid/ penningmeester Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusue (onbetaald) - Bestuurslid/ penningmeester Stichting Vrienden van de NVB (onbet aald)		Geen restricties
K. de Vooght	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie, Hoofd Patiëntenzorg LKCH ad interim	Bestuurslid/ penningmeester Stichting TRIP (onbetaald) - Bestuurslid/voorzitte r Stichting vrienden van de Utrechtse bloedbank (onbetaald) - Lid Werkgroep Consortium Transfusiegeneeskun dig Onderzoek (onbetaald) - Lid PROTON II Adviesraad (onbetaald) - Lidmaatschap NVB - Lidmaatschap NVvH - Docent OKU (Onderwijs Kring Utrecht) (betaald) -Docent PAO Farmacie (betaald)		Geen restricties

		-Lid Wetenschappelijke commissie NVB/TRIP symposium (onbetaald)		
C. Folman	Manager Laboratorium Erytrocytenserologie (Sanquin)	- Docent Hogeschool Arnhem en Nijmegen, betaald - Lid TRIX-werkgroep, onbetaald - Secretaris werkgroep Bloedtransfusie van de VHL (Vereniging Hematologische Laboratoriumdiagnostiek), onbetaald - Lid Expert Committee TRIP (Transfusie Reacties In Patiënten), onbetaald -Lid wetenschappelijke commissie NVB (Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie), onbetaald"	- Dienstverband Sanquin - werkzaam in expertiselaboratorium waar onderzoek wordt gericht voor derden op het gebied van bloedtransfusie	ter bespreking: belangen Sanquin, in hoeverre restricties?Geen trekker uitspraken over diagnostiek
M. de Haas	-Bijzonder hoogleraar Translationele Immunohematologie (bezoldiging Sanquin, onbezoldigd aangesteld bij LUMC -Clustermanager Immunohematologie Diagnostiek	- Secretaris NVB (tot mei 2017) - Secretaris Stichting Vrienden van de Nederlandse Vereniging voor de Bloedtransfusie (tot mei 2017) - Lid Working Party Rare Donors van International Society of the Blood Transfusion - Lid Working Party of Immunogenetics van de International Society os the Blood Transfusion - Lid van de Programmacommissie Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) van het RIVM Lid van de commissie Deskundigheidsbevordering voor het PSIE programma van het RIVM - Lid van de werkgroep laboratoria t.b.v. het PSIE programma van	-Dienstverband Sanquin -Hoofd van een expertiselaboratorium dat ingezet zou kunnen worden door derden voor het uitvoeren van (uit de richtlijn voortkomende) laboratoriumdiagnostiek	ter bespreking: belangen Sanquin, in hoeverre restricties? Restricties t.a.v. laboratoriumdiagnostiek van derden? Jennita, kun jij dat beoordelen?

		het RIVM - Lid van de International Scientific committee of the European Symposium of Platelet and Granulocyte Immunobiology		
H. Russcher	Laboratoriumspecialist Klinisch Chemie en Hematologie, in het Erasmus MC en Havenziekenhuis	- Auditor RvA i.h.k.v. ISO 15189:2012 voor medische laboratoria - Betaald - Voorzitter regionale gebruikersraad Sanquin regio Zuid-Zuid-West Nederland - Lid Landelijkse gebruikersraad Sanquin - Lid van Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie - Lid Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgenees kunde - Voorzitter van de PR-commissie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgenees kunde - Extern Auditor voor ISO-15189-2012 in dienst van de Raad voor Accreditaties - Lid van Advisory Board van Roche Diagnostics - Heamatology - Gastdocent bij Hogeschool Rotterdam inzake onderwijs voor aspirant klinisch chemische analisten		restricties t.a.v. producten van Roche diagnostiek.Gebruikersraad geen belangen tav Sanquin, geen restriicties
N. Som	Senior hoofdanaliste bloedtransfusiedienst VUmc	- Hemovigilantiecoördinator Vumc - Bestuurslid NVB (onbetaald) - Lid van de TRIX werkgroep (onbetaald) - Docent voor transfusieles aan verpleegkundigen bij Amstel Academie (Amstel Academie betaald aan de		Geen restricties

		afdeling. Valt binnen huidige functie)		
J. Lie	-Stafadviseur hemovigilantie 24,8 uur -Weefselvigil antiecoördinator 7,2 uur"	-Contactpersoon voor landelijk Bureau TRIP: meldingen transfusiereacties en bijwerkingen - Voorzitter landelijk Hemovigilantoe Platform Nederland (vanaf 2016, eerder lid, mede oprichter HPN), onbetaald - Voorzitter en oprichter Regionaal Hemovigilantie Platform Zuidoost - BestuursLid NVB		Geen restricties
Werkgroep Anemie				
A. Van Gammeren	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie			Geen restricties
N. Jufferman s	Intensivist	Chief editor Netherlands Journal of Critical Care, vergoeding		Geen restricties
K. Bergman	Kinderarts-neonatologie, Beatrix kinderziekenhuis, UMCG ten Groningen (0,9fte). Als kinderarts-neonatologie voorzitter van het Regioteam Perinatale Audit Noord Nederland (Perined). Deze functie (0,1fte) wordt uitgeoefend binnen de UMCG aanstelling.	-Lid programmacommissi e Prenatale screening infectieziekten en erytrocyten-immunisatie RIVM namens NVK (vacatiegeld) -Lid werkgroep neonatale infectieziekten sectie neonatologie NVK (onbetaald) -Projectcommissielid ZonMw project: Introduction of Audit generated Changes in perinatal care using ""Tailored"" implementation strategies. (ACTion-project) (onbetaald) =Projectcommissielid 5 genes per minute, afdeling Medische genetica, UMCG, Groningen (onbetaald)		Geen restricties
P. te Boekhorst	Internist-Hematoloog / Transfusiespecialist	Medisch Adviesraad Sanquin, Lid, Vacatiegeld	In verleden: - Gastvrijheid Firma Alexion - Adviesraad Firma Amgen (ITP)	Lid participeert niet bij besluitvorming omtrent ITP
B. Biemond	Internist-hematoloog			Geen restricties

L. Oosten	Hematoloog, Afdeling Immunohematologie & Bloedtransfusie bij het Leids Universitair Medisch Centum			Geen restricties
K. Fijn van Draat	-Hoogleraar kinderhematologie AMC - Senior onderzoeker Sanquin Research	VIDI selectiecommissie ZONMW, onbetaald (wel vacatievergoeding)	Lid van de stuurgroep van de PLANET-2 studie die onderzoek doet naar triggers van trombocytentransfusie bij neonatenop de Neonatale Intensive Care Unit	Lid participeert niet bij besluitvorming over triggers van trombocytentransfusie op NICU.
Werkgroep trombocytentransfusies				
A. Vlaar	- Internist-Intensivist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam - Principal investigator Infusion related morbidity and mortality in the critically ill	- Klinisch brug figuur Sanquin, onbetaald - Deelname Medische Advies Raad (MAR) bij Sanquin	Onderzoek gefinancierd door NWO, ZonMW, Sanquin: PI van de PACER studie (onder andere): hierbij worden trombotriggers voor invasieve ingrepen aangehouden.	Geen restricties (ten aanzien van PACER studie: geen tegengesteld belang. Studie wordt niet gepubliceerd binnen termijn afronding richtlijn).
l. van Pampus	Internist-hematoloog-transfusiespecialist Radboudumc	- Vice voorzitter hemovigilantiekamer TRIP (onbezoldigd) - Regionale vertegenwoordiger LGR Sanquin (onbezoldigd)	Tegemoetkoming verblijfkosten Dublin (Ierland) het 17th Annual NATA Symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA 2016) cf de CGR-rgels.	Geen restricties
G. Jansen	Internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC	Post doctoraal onderzoeker bij afdeling Plasmaeiwitten, Sanquin Bloedvoorziening. Gastvrijheidovereenkomst, onbetaald	"1) Naam project: ""Surface sialic acid is critical for platelet survival"" Financier: Sanquin Product and Process development (PPOC nr. 13-019). Bedrag: 499.000 euro. Rol: AIO project 2013-2018. Principal investigator en co-promotor Toelichting: van dit geld is een OIO aangesteld (Mw M. Rijkers) die in dienst van Sanquin (1,0 fte) dit onderzoek verricht"	Bij onderwerp sialic acid en trombocytenoverleving geen trekker /betrokkenheid opstellen aanbevelingen

J.L. Kerkhoffs	Internist - Hematoloog (0,8 FTE)	Transfusie-specialist / transfusie research (0,2 FTE) via Sanquin	Op Sanquin verricht ik klinisch transfusie onderzoek wat deels gefinancieerd wordt door de industrie TerumoBCT: PI van de PREPAReS studie, een RCT naar de klinische effectiviteit van trombocyten concentraten behandeld met een pathogeen-reductie proces (Mirasol, TERUMO BCT).	Restricties t.a.v. producten behandeld met pathogeen reductie proces en biomarkers. Deze onderwerpen zijn vooralsnog niet geprioriteerd voor de richtlijn, dus geen restricties nodig.
R. Schutgens	Internist-hematoloog	Lid van Medische Adviesraad patiëntenvereniging ITP	-Speakersfee (voor instituut) en/of unrestricted research grant en/of lid advisory board van: Bayer, Baxalta, CSL Behring, NovoNordisk, Sanquin, Pfizer, Bristol-Meyers Squibb -Principal Investigator van de Trombocytopathie in Nederland (TiN) studie, mede gefinancierd door een unrestricted grant van Sanquin - deelname (in UMCU) ontwikkeling PACT en U-PACT (geen financieel belang)	Geen betrokkenheid vragen bij bloedplaatjesfunctiet est (PACT). Deze onderwerpen zijn vooralsnog niet geprioriteerd voor de richtlijn, dus geen restricties nodig.
M. Coppens	Internist-vasculaire geneeskunde	- Diverse naschollingen en adviesraden (allen incidenteel) aangaande directe orale anticoagulantie georganiseerd door de fabrikanten van deze middelen, te weten Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Meyers Squibb, Daiichi Sankyo. Deze diensten zijn betaald, waarbij het geld naar mijn instituut gaat (en niet naar mijzelf).	Lid van de Stuurgroep van de Trombopathie in Nederland studie (geen financiele belangen). -Sanquin Blood Supply: Prothrombin Complex Concentrate (PCC) for the immediate reversal of the anticoagulant effects if new oral anticoagulants in emergency situations.	Geen betrokkenheid opstellen aanbevelingen t.a.v. fibrinogeenconcrentr aat en vierfactoren concentraat

		Ik verwacht niet dat deze relatie relevant is voor de huidige richtlijn. - Adviesraad aangaande 'The future of hemophilia treatment' georganiseerd door CSL Behring. Twee maal een advisory board; in 2015 en 2016. Deze diensten zijn betaald waarbij het geld naar mijn instituut gaat (en niet naar mijzelf). CSL Behring produceert o.a. Haemocomplettan P (fibrinogeenconcentraat) en Beriplex (vierfactorenconcentraat). De huidige richtlijn zal mogelijk off-label gebruik van deze 2 middelen gaan bespreken. De genoemde adviesraad richtte zich op hemofilie A en B en de producten Haemocomplettan P en Beriplex zijn hier niet aan de orde geweest."	Sanquin Blood Supply is producent van Cofact, een PCC, - CSL Behring: Biomarkers to detect subclinical arthropathy and predict long-term clinical arthropathy in patients with hemophilia. This project was awarded a 2016 Heimburger Award. CSL Behring produceert zowel Haemocomplettan P (fibrinogeenconcentraat) als Beriplex (een PCC), Dit project is gecofinancierd door CSL Behring, maar hebben geen betrekking op Haemocomplettan P noch Beriplex.	
E. Lopriore	Sectiehoofd Neonatologie WAKZ/LUMC	Lid bloedtransfusiecommissie LUMC	Onderzoek gefinancieerd door Sanquin: 1. PROC 12-012-027: Matisse studie: RCT in neonaten naar twee verschillende triggers voor trombocyten transfusies 50 vs 25; Promovenda: Suzanne Gunnink 2. PROC 16-33: Promotie onderzoek naar Rhesus hemolytische ziekt: Promovenda: Isabelle Ree	Geen conflicterende belangen, geen actie
H. van Ommen (meelezer)	Kinderhematoloog		'- PI Einstein junior (Bayer) Behandeling trombose bij kinderen - PI Hokusai kinderen (Daiichi	Geen restricties

			Sankyo) Behandeling trombose bij kinderen - Nationaal coördinator BMS studie Apixaban ter preventie van trombose bij kinderen met een hartafwijking	

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afstemming met de Patiëntenfederatie, Stichting Zeldzame Bloedziekten en Oscar Nederland. Deze verenigingen zijn uitgenodigd voor de invitational conference (knelpuntenanalyse) voorafgaand aan deze herziening en hebben input geleverd voor de te prioriteren vragen. De verenigingen hebben aangegeven graag in de commentaarfase de conceptrichtlijn te ontvangen voor commentaar. Tevens zal in de eindfase van deze richtlijn nog worden overlegd over de communicatie aan patiënten en of er nog aanvullende teksten voor patiënten kunnen worden opgesteld.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan zal bij afronding van de richtlijn te vinden zijn bij de aanverwante producten. De werkgroep zal tevens de interne kwaliteitsindicatoren die bij de Richtlijn bloedtransfusie 2011 zijn opgesteld beoordelen en indien nodig door ontwikkelen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitters van de werkgroepen en de adviseurs de knelpunten. De werkgroepen beoordeelden de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn Bloedtransfusiebeleid (2011) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door patiëntenverenigingen en andere aanwezigen tijdens de Invitational conference. De werkgroepen stelden vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de

beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitters en de adviseurs concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn in de werkgroepen besproken waarna de werkgroepleden de definitieve uitgangsvragen hebben vastgesteld. Vervolgens inventariseerden de werkgroepen per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroepen waardeerden deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroepen tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en systematische reviews (Medline). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie http://www.gradeworkinggroup.org/).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje “Overwegingen”.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk om mee te wegen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and

preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overwegingen en de weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn word aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroepen. Naar aanleiding van de commentaren word de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroepen. De definitieve richtlijn word aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwalitieit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2012.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

5

Hoofdstuk 1 Laboratoriumaspecten

Uitgangsvragen

1.1 Op welke bloedgroepen moet er minimaal profylactisch worden gematched om antistofvorming en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene tegen te gaan bij vrouwen <45 jaar die een bloedtransfusie met een erytrocytenconcentraat moeten ondergaan?

1.2 Op welke bloedgroepen moet er minimaal profylactisch identiek worden getransfundeerd om antistofvorming tegen te gaan bij een patiënt met autoantistoffen, sikkelcelanemie, thalassemie, myelodysplastisch syndroom (MDS), myeloproliferative neoplasata (MPN), inflammatoire darmziekten en andere patiëntengroepen die een bloedtransfusie moeten ondergaan?

1.3 Voor welke bloedgroepantigenen moet er bij transfusie van een erytrocytenconcentraat, naast ABO/ RhD identiek worden getransfundeerd om alloantistofvorming te voorkomen, bij patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten?

1.4 Is het noodzakelijk om bij een 2^{e} of volgende transfusie bij een neonaat <3 maanden naast de kruisproef, die uitgevoerd wordt met bloed van de moeder, ook een kruisproef met bloed van de neonaat te verrichten ter voorkoming van hemolyse?

1.5 Is ABO identiek transfunderen bij patiënten die een plasmatransfusie ontvangen beter dan ABO compatibel transfunderen?

1.6 Zijn ABO-identieke trombocytentransfusies beter dan ABO-compatibele transfusies en met welke factoren (ABO, RhD, HLA-antistoffen en HPA-antistoffen) moet rekening worden gehouden bij de selectie van trombocytenconcentraten?

1.7 Welke identificatiemethode(n) is/zijn noodzakelijk voor het vaststellen van de definitieve bloedgroep?

1.8 Wat zijn de bewaarcondities en de houdbaarheid van erytrocytenconcentraten wanneer deze zijn uitgegeven in het ziekenhuis vanuit een gevalideerd opslagsysteem?

Inleiding

Het transfusielaboratorium houdt zich bezig met laboratoriumonderzoek omtrent de compatibiliteit en de selectie van het juiste product voor de patient. Daarnaast beheert het laboratorium de voorraad van de bloedproducten in een ziekenhuis. In de richtlijn Bloedtransfusie 2011 is voor een aantal patientengroepen gestart met een preventief beleid ten aanzien van de selectie van producten met het doel antistofvorming en de klinische consequenties hiervan te voorkomen. De opzet van dit preventieve beleid is nu verder onderzocht en waar nodig uitgebreid of juist verminderd.

Daarnaast is de onderzocht of de ABO-compatibiliteit voor plasma en trombocytenconcentraten verdere aanpassing behoeft. Waarbij voor de trombocytenconcentraten de aanbevelingen uit de richtlijn Bloedtransfusie 2011 praktische bezwaren opleverden voor ziekenhuizen met een beperkte voorraad.

Verder is er gekeken naar praktische vragen uit het veld zoals ook besproken in de invitational conference betreffende de kruisproef voor neonaten, identificatie van materiaal en bewaarcondities voor uitgegeven eenheden in het ziekenhuis. De vraag

omtrent bestraalde producten is gezien de benodigde tijd voor het verkrijgen van data uit internationale hemovigilantie databases doorgeschoven naar het tweede jaar.

De overige onderdelen die in het hoofdstuk laboratorium stonden vroegen niet direct om een inhoudelijke revisie. Wel zijn sommige delen, zoals bijvoorbeeld de antistoffentabel niet voor eenieder duidelijk. De niet herziene delen zullen worden opgenomen in de richtlijnendatabase in een (inhoudelijk) identieke vorm waarbij aandacht wordt besteed aan eenduidigheid en leesbaarheid.

1.1 Selectie van cEK-compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Uitgangsvraag

Op welke bloedgroepen moet er minimaal profylactisch worden gematched om antistofvorming en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene tegen te gaan bij vrouwen <45 jaar die een bloedtransfusie met een erytrocytenconcentraat moeten ondergaan?

Inleiding

Erytrocyten alloantistoffen bij zwangere vrouwen kunnen leiden tot ernstige hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). Om allo-antistofvorming bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te reduceren, dienen volgens de richtlijn bloedtransfusie (CBO, 2011, hoofdstuk 3.7.1) vrouwen die negatief zijn voor het D-, c-, E- en/of K-antigeen erytrocytenconcentraten te krijgen die negatief zijn voor deze antigenen.

Preventief matchen legt echter een druk op de voorraadbeheer van erytrocytenproducten van het ziekenhuis en van Sanquin. Er moet een evenwicht zijn in de haalbaarheid van preventief matchen en de gezondheidswinst (reductie HZFP).

Zoeken en selecteren

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

> Op welke bloedgroepen moet er minimaal profylactisch worden gematched om antistofvorming en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene tegen te gaan bij vrouwen <45 jaar die een bloedtransfusie met een erytrocytenconcentraat moeten ondergaan?

P: alle vrouwen <45 jaar die een bloedtransfusie ondergaan;
I: profylactisch antigeen identiek/ gematched transfunderen anders dan ABO RhD (RhC Rhc, RhE, Rhe, kell (K), Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, S, s);
C: niet identiek transfunderen (alleen gelet op ABO RhD);
O: nieuwe antistofvorming en HZFP.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte nieuwe antistofvorming en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene voor de besluitvorming goede uitkomstmaten. Omdat niet elke gevormde antistof tijdens de zwangerschap hemolytische ziekte veroorzaakt wordt alleen HZFP als kritische uitkomstmaat gezien.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar studies over profylactisch matchen van bloedgroepen bij vrouwen <45 jaar met een bloedtransfusie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 310 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- studiedesign: systematische reviews, RCT's en ander vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld case control of cohortstudies);
- full-tekst artikelen beschikbaar in het Nederlands of Engels;
- Gepubliceerd voor 2 maart 2017;
- beschrijven van profylactisch matchen van bloedgroepen bij vrouwen die een bloedtransfusie ondergaan;
- leeftijd van de populatie: <45 jaar;
- beschrijven van minimaal één van de bovengenoemde uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 4 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Delaney (2015) is een retrospectieve cohortstudie en beschrijft het risico op HZFP bij zwangere vrouwen die behandeld zijn in centra met een antigen matching beleid (5 MATCH-centra) in vergelijking tot centra zonder antigen matching beleid (9 NoMATCH centra) ter preventie van non-RhD allo-immunisatie. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen vrouwen met allo-immunisatie door een eerdere zwangerschap of allo-immunisatie door een eerdere bloedtransfusie. In de 5 MATCH-centra werden verschillende protocollen van profylactisch matchen toegepast, namelijk K-antigen bij alle vrouwen <50 tot 60 jaar (n=2); K, C-antigen bij alle vrouwen <50 jaar (n=1); K, C, c, E, e antigen bij alle vrouwen <50 jaar (n=1); en K, c, E-antigen bij alle vrouwen <45 jaar (n=1). In totaal waren er 293 vrouwen die aan de inclusiecriteria voldeden, waarbij gedurende de studieperiode in totaal 835 zwangerschappen gerapporteerd werden (534 zwangerschappen in MATCH-centra en 301 in NoMATCH centra).

Resultaten

<u>Uitkomstmaat nieuwe antistofvorming</u>

Delaney (2016) definieerde de etiologie van antistofvorming als volgt 1) bloedtransfusie gerelateerde antistof, de bloedtransfusie ging vooraf aan HZFP en er was geen sprake van een eerdere zwangerschap; 2) zwangerschap gerelateerde antistof, bloedtransfusie ging niet vooraf aan antistof detectie en er was sprake van een eerdere zwangerschap; 3) niet te definiëren oorzaak antistof, geen documentatie van bloedtransfusie, noch sprake van een eerdere zwangerschap of de bloedtransfusie werd uitgevoerd in verband met post-partum bloedingen. De vorming van irregulaire erytrocyten antistoffen werd in 3% (8/293) veroorzaakt door bloedtransfusie, in 83% (243/293) door een eerdere zwangerschap en bij 14% (42/293) door een niet te definiëren oorzaak. Slechts 50 vrouwen hadden een bloedtransfusie ondergaan, waarvan 33 vrouwen in de MATCH-groep en 17 vrouwen in de NoMatch groep. Daarnaast had 49% van de vrouwen in MATCH-centra een bloedtransfusie in een ander centrum ondergaan welke de antistofvorming kan hebben veroorzaakt. Anti-c vorming kwam bij 19 vrouwen voor, waarvan 47% (9/19) in de MATCH-groep en 53% (10/19) in de NoMatch groep (OR 1.89, 95% CI 0.58-6.11). Anti-E-vorming kwam bij 13 vrouwen voor, waarvan 38% (5/13) in de MATCH groep en 62% (8/13) in de NoMatch groep (OR 1.03, 95% CI 0.28-3.77). Anti-Kvorming kwam bij 17 vrouwen voor, waarvan 76% (13/17) in een MATCH-centrum en 24% (4/17) in een NoMATCH centrum (OR 2.11; 95% CI 0.56-7.91). Dit aantal was te laag om conclusies te trekken.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen laag in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat nieuwe antistofvorming is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (één niveau: risk of bias) en het geringe aantal patiënten dat bloedtransfusie onderging (één niveau: imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE zeer laag.

Uitkomstmaat hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP)

Delaney 2015 beschrijft dat in een beperkt aantal cases met HZFP een bloedtransfusie de oorzaak van de alloimmunisatie was. Er was geen verschil in aantal transfusies in de voorgeschiedenis van vrouwen met irregulaire erytrocyten antistoffen tussen centra die volgens een MATCH-policy en NoMATCH policy bij selectie van erytrocyteneenheden voor transfusie werken. Daarbij was niet altijd duidelijk of de bloedtransfusie gematcht gegeven was.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen matig in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat HZFP is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (één niveau: risk of bias) en het geringe aantal patiënten dat bloedtransfusie onderging (één niveau: imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE zeer laag.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Er is te weinig bewijs om een conclusie te kunnen trekken over het effect van profylactisch matchen (anders dan ABO-RhD) bij vrouwen <45 jaar die getransfundeerd worden met een erytrocytenconcentraat op het voorkomen van nieuwe antistofvorming. *Bronnen (Delaney, 2015)*

Redelijk GRADE	Er is te weinig bewijs om een conclusie te kunnen trekken over het effect van profylactisch matchen (anders dan ABO-RhD) bij vrouwen <45 jaar die getransfundeerd worden met een erytrocytenconcentraat op het voorkomen van hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene. *Bronnen (Delaney, 2015)*

Overwegingen

Van de non-D-antistoffen in de Kaukasische populatie zijn met name anti-K, anti-c en in mindere mate anti-E verantwoordelijk voor HZFP (Koelewijn, 2009). Om deze antistofvorming te voorkomen dienen volgens de CBO-richtlijn bloedtransfusie 2011 alle meisjes en vrouwen jonger dan 45 jaar bij noodzaak een erytrocytentransfusie te ontvangen die gematcht is voor de c-, E- en K-antigenen. Dit advies kent geen wetenschappelijk onderbouwing, maar is gebaseerd op een aanbeveling van de Commissie Zwangerschapsimmunisatie van de Gezondheidsraad (2009).

De huidige literatuuranalyse resulteert in onvoldoende bewijskracht om te concluderen dat het preventief matchen HZFP reduceert. In de gebruikte literatuur was de groep moeders die erytrocytenconcentraten hebben ontvangen hiervoor te laag en worden antistoffen die HZFP veroorzaken voornamelijk gevormd in eerdere zwangerschappen.

Hoewel er sinds 2011 minder antistofvorming wordt geregistreerd door Stichting TRIP (TRIP-rapport Hemovigilantie, 2016, transfusie- en transplantatiereacties in patiënten) zijn dit slechts indicatieve gegevens. Niet alle ziekenhuizen melden de door hen gevonden antistoffen aan TRIP, er wordt geen onderscheid gemaakt of antistoffen gevormd zijn op transfusie of zwangerschap en tussen nieuwgevormde antistoffen op transfusies na 2011 of al eerder gevormde antistoffen.

Op moment lopen er verschillende wetenschappelijke Nederlandse studies om de effecten van preventief matchen te onderzoeken. Uit tussentijdse evaluatie blijkt dat er nog geen conclusies getrokken kunnen worden over afname HZFP door preventief matchen voor de c-, E-, K-antigen, maar is er wel een trend zichtbaar dat er minder anti-K-antistoffen zijn gevormd na 2011 (M. de Haas, expert opinion). Ook hierbij kan geen onderscheid gemaakt worden of antistoffen gevormd zijn op transfusie of zwangerschap of al voor 2011. Of deze trend in afname van antistofvorming daadwerkelijk heeft geleid tot minder HZFP is niet onderzocht.

De werkgroep is van mening dat het nu nog te vroeg is om het beleid zoals geformuleerd in de CBO-richtlijn bloedtransfusie (2011) te wijzigen. Hiervoor moeten eerst de studieresultaten op preventief matchen van de lopende Nederlandse onderzoeken worden afgewacht.

In 2016 is de leeftijdsgrens voor IVF-behandelingen opgehoogd naar 50 jaar. De werkgroep is van mening om de leeftijdsgrens voor preventief matchen naar aanleiding van deze verhoging niet aan te passen van 45 naar 50 jaar. De populatie waarvoor dit betreft is te klein in verhouding tot de kosten die hiervoor gemaakt zullen moeten worden. De werkgroep adviseert beoogde patiënten actief te registreren bij het bloedtransfusielaboratorium van het ziekenhuis waar de behandeling wordt toegepast zodat zij naast ABO RhD, c, E - en K-compatibele bloedproducten krijgen toegediend.

Aanbevelingen

In geval van een bloedtransfusie dienen meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd jonger dan 45 jaar, die negatief zijn voor het c-, E- en/of K-antigeen erytrocytenconcentraten te ontvangen die naast ABO-RhD compatipel, negatief zijn voor deze antigenen.

Literatuur

Dajak S, Culic S, Stefanovic V, et al. Relationship between previous maternal transfusions and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non-RhD antibodies. Blood Transfusion. 2013;11(4):528-32. PubMed PMID: 23522892.

Delaney M, Taune-Wikman A, Van De Watering LM, et al. Red blood cell transfusion antigen matching influence on gestational outcomes (AMIGO) study. Transfusion. 2015;55:25A. PubMed PMID: 28164304.

Gezondheidsraad: Zwangerschapsimmunisatie door rode cellen, Den Haag: Gezondheidsraad, 2009, publicatienummer 2009/04.

Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, et al. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2009;116(5):655-64. PubMed PMID: 19210505.

TRIP-rapport hemovigilantie (https://www.tripnet.nl/publicaties/rapporten/). 2016.

Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review. Transfusion Medicine Reviews. 2012;26(4):342-53, 53.e1-5. PubMed PMID: 22244869.

Evidence-tabel

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Delaney et al, 2016	Type of study: retrospective cohort Setting: multicentre study, transfusion medical centers 5 MATCH centers 9 NoMATCH centers Country: US, Canada, UK, Sweden, Switzerland, Australia, Netherlands Source of funding: not reported	Inclusion criteria: women with either a pregnancy with a fetus that required intrauterine transfusion (IUT) and/or gave birth to an infant that required neonatal exchange transfusion (NEX) between January 2000 and December 2012. Exclusion criteria: if IUT or NEX was required for causes other than RBC alloimmunizqation and if the mother received extended matched RBC transfusions for any reason, such as sickle cell disease. N total included: N=293 women of childbearing potential. N at least one blood transfusion:	Describe intervention (treatment/procedure/test): Mothers treated at centers that provided extended antigen-negative RBCs (MATCH centre) (matching policy on K, C, E, c)	Describe control (treatment/procedure/test): Mothers treated at centers that did not provide antigen-negative RBCs (NoMATCH centre)	Length of follow-up: retrospective collection by medical record review Loss-to-follow-up: Intervention (MATCH): Not reported. Control (NoMATCH): N=10 (28 pregnancies) were excluded due to receipt of extended antigen matching Incomplete outcome data: Not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Affected pregnancies NDFN: MATCH: 51% (272/534 pregnancies) NoMATCH: 51% (153/301 pregnancies) P-value = 1.0 Cause of RBC sensitization: Bloodtransfusion: 3% (8/293) Previous pregnancy: 83% (243/293) Unable to discern: 14% (42/293) RBC sensitization rates per antibody in FCPs who	Aim of study: Investigate the role of matching policies for Females of Childbearing Potential (FCP) to prevent HZFP. All women had experienced at least one pregnancy complicated by severe HDFN. Etiology of RBC antibody that caused HDFN was defined as follows: 1) transfusion related anti-body, the transfusion preceded HDFN and there was no history of a prior pregnancy, 2) pregnancy related, transfusion did not precede antibody detection and there was a history of previous pregnancy, 3) unable to discern,

		MATCH: 33 women NoMATCH: 17 women <u>N pregnancies:</u> Total: 835 MATCH: 534 (out of 179 women) NoMATCH: 301 (out of 114 women) <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example* *Age (range):* *I: 33.1 (19-46)* *C: 31.1 (20-46)* Groups comparable at baseline? Yes				<u>received blood transfusion:</u> Antibody: OR (95% CI) K: 2.11 (0.56-7.91) C: 3.2 (0.67-15.19) c: 1.89 (0.58-6.11) E: 1.03 (0.28-3.77)	neither a documented transfusion nor a previous pregnancy preceded the index case of HDFN or the transfusion was administered in a setting of post-partum hemorrhage making it difficult to assess the antibody's origin.

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 tabel

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
Delaney et al., 2016	Likely. 49% of women who received transfusions at the MATCH centers had received transfusions from other centers as well, as such the sensitization event can be caused by other transfusion episodes.	Unlikely	Unlikely	Likely

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

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)
CBO, 2011, hoofdstuk 3.7.1	GRADE systematiek, aanpassingen tekst. Aanbevelingen behouden. Bij Sanquin Research is onderzoek gestart om de effecten (antistofvorming en reductie HZPF) van preventief matchen voor meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd te onderzoeken. Deze resultaten worden in 2019 verwacht.	Bij verschijnen resultaten Sanquin studie. Verwacht:

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) – maart 2017	1 ((exp Blood Transfusion/ or transfusion*.ab,ti.) and (exp Erythrocytes/ or erythrocyte*.ab,ti. or 'red blood'.ab,ti.)) or exp Erythrocyte Transfusion/ (19897) 2 exp Rh Isoimmunization/ or exp Isoantigens/ or exp Isoantibodies/ or (isoantigen* or isoantibod* or isoimmuni* or alloimmuni* or alloantibod* or alloantigen*).ab,ti. (199615) 3 1 and 2 and (exp Rh Isoimmunization/ or exp Infant, Newborn/ or exp Pregnancy/ or newborn*.ab,ti. or pregnan*.ab,ti. or maternal.ab,ti. or foetus.ab,ti. or fetal.ab,ti. or prenatal.ab,ti.) (784) 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/)) (310301) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1668093) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2759408) 7 limit 3 to (english language) (615) 8 4 and 7 (10) 9 5 and 7 (41) 10 6 and 7 (146) 11 8 or 9 or 10 (181) = 181 (178 uniek)	310
Embase (Elsevier)	'blood transfusion'/exp OR ((blood OR erytrocyte*) NEAR/2 transfusion*):ab,ti AND ('erythrocyte'/exp OR erythrocyte*:ab,ti OR 'red blood':ab,ti) OR 'erythrocyte transfusion'/exp AND ('newborn hemolytic disease'/exp OR 'rhesus isoimmunization'/exp OR 'alloantibody'/exp OR isoantibod*:ab,ti OR isoantigen*:ab,ti OR isoimmuni*:ab,ti OR alloantibod*:ab,ti OR alloimmuni*:ab,ti OR alloantigen*:ab,ti) AND ('newborn hemolytic disease'/exp OR 'newborn'/exp OR 'pregnancy'/exp OR newborn*:ab,ti OR pregnan*:ab,ti OR maternal:ab,ti OR foetus:ab,ti OR fetal:ab,ti OR prenatal:ab,ti) AND (english)/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) ***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)) = 192 (188 uniek)	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Koelewijn, 2009	Geen directe vergelijking identiek versus niet identiek matchen
Dajak, 2013	Geen directe vergelijking identiek versus niet identiek matchen
Verduin, 2012	Onvoldoende specifiek voor PICO (female-to-male risk ratio)

5

1.2 Preventief identiek transfunderen voor erytrocytenbloedgroepantigenen bij specifieke ziekte-categorieën

Uitgangsvraag

Op welke bloedgroepen moet er minimaal profylactisch identiek worden getransfundeerd om antistofvorming tegen te gaan bij een patiënt met autoantistoffen, sikkelcelanemie, thalassemie, myelodysplastisch syndroom (MDS), myeloproliferative neoplasata (MPN), inflammatoire darmziekten en andere patiëntengroepen die een bloedtransfusie moeten ondergaan?

Inleiding

Blootstelling aan een voor de ontvanger van bloed vreemd erytrocyten bloedgroepantigeen kan alloimmunisatie veroorzaken. Dit kan leiden tot een directe of uitgestelde hemolytische transfusiereactie. Daarnaast kan allo-immunisatie uitgebreid laboratoriumonderzoek nodig maken en een vertraging in het selecteren van geschikt donorbloed tot gevolg hebben.

Een complete bloedgroepantigeen fenotype match tussen donor en ontvanger zou theoretisch alle transfusie-geïnduceerde alloimmunisaties elimineren. Het beste alternatief is om voor patiënten met een hoog risico op alloimmunisatie, donorbloed te selecteren dat op de meest immunogene antigenen gematcht is. Huidig beleid is dat donorbloed gematcht op CcEe en K-antigenen geselecteerd wordt voor patiënten met auto- of allo-antistoffen en bij patiënten met myelodysplastisch syndroom. Dit wordt voor patiënten met hemoglobinopathie uitgebreid met matchen op Fy(a) en eventueel uitgebreid naar Jk(b), S of s antigenen.

Getoetst is of dit beleid volstaat of dat er op geleide van gepubliceerde gegevens dit beleid aangepast dient te worden. Het is daarbij de vraag of de meerwaarde van profylactisch antigeen identiek (gematcht) transfunderen bij bepaalde patiëntengroepen (hemolytische anemie, sikkelcelziekte, thalassemie, myelodysplastisch syndroom, myeloproliferatieve aandoeningen of inflammatoire darmziekten) ten opzichte van niet identiek transfunderen de voorkeur verdient.

Bij dit onderzoek zijn ook de gegevens betrokken uit de richtlijnen van de British Society for Haematology, Australian Requirements for transfusion laboratory practice en de Franse Praktijkrichtlijn.

Voor vrouwen tot 45 jaar wordt verwezen naar module 1.1: Selectie van cEK-compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
Voor patiënten die reeds gealloimmuniseerd zijn wordt verwezen naar module 1.3: Preventief identiek transfunderen bij patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is systematisch gezocht naar de onderstaande PICO:

P: patiënten die een bloedtransfusie ondergaan
I: profylactisch antigeen identiek/ gematched transfunderen bij:
- hemolytische anemie/ autoantistoffen;
- sikkelcelziekte;
- thalassemie;
- MDS;
- MPN;
- Inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa);
- Andere patiëntengroepen.

I: anders dan AB0 RhD (RhC Rhc, RhE, Rhe, kell (K), Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, S, s);
C: niet identiek transfuderen (alleen gelet op AB0 RhD);
O: nieuwe antistofvorming/alloimmunisatie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte nieuwe antistofvorming een voor de besluitvorming kritieke 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 relevante zoektermen van 2000 tot 8 maart 2017 gezocht naar klinisch onderzoek bij patiënten naar matching en allo-immunisatie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 585 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies waarin voor een van de benoemde patiëntengroepen het optreden van allo-immunisatie werd beschreven na niet identiek transfunderen (gematched op ABO RhD) in vergelijking met identiek transfunderen (gematched op ABO RhD en andere bloedgroepen (RhC Rhc, RhE, Rhe, Kell (K), Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), M, S, s)). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 42 studies geëxcludeerd, en 0 studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Er zijn in de zoekperiode (2000 tot maart 2017) geen vergelijkende studies gevonden waarin het optreden van allo-immunisatie na transfusie met preventief voor bloedgroepantigenen gematcht donorbloed werd vergeleken met een niet-gematcht transfusiebeleid. Dit type onderzoek is nodig om de uitgangsvraag volledig te beantwoorden. Er werden echter wel een aantal observationele onderzoeken geselecteerd (n=42) die het optreden van beschrijven na het ontvangen van (meestal meerdere) bloedtransfusie(s) in een bepaalde groep patiënten. Op basis van fulltekst beoordeling bevatten 20 studies relevante informatie over het optreden van allo-immunisaties. 22 studies (zie exclusietabel) hadden onvoldoende data-presentatie of voldeden niet aan de onderzoeksvraag en zijn daarom niet opgenomen in de tabellen.

Conclusie

- GRADE	Er werden geen vergelijkende studies gevonden die het optreden van allo-immunisatie na preventief bloedgroepantigeen identiek/gematcht transfunderen vergeleken met niet identiek transfunderen.

Overwegingen

De uitgevoerde literatuursearch leverde 16 studies op die observationele data rapporteren over de frequentie van alloimmunisatie bij verschillende ziekte-categorieën. In zes van deze studies is geëvalueerd of het matchen op een set van bloedgroepantigenen een vermindering in de frequentie van alloimmunisatie oplevert. De studies zijn uitgevoerd in verschillende landen. Het verschil in frequentie van bloedgroepantigenen tussen een patiëntenpopulatie en de donorpopulatie is van invloed op de frequentie waarmee exposure en alloimmunisatie zal optreden. Daarnaast kunnen productkarakteristieken een rol spelen. En de wijze waarop patiënten in de studie zijn ingesloten en vervolgd op alloantistofvorming.

De variatie in de onderzoeksopzet maakt het geheel van de dataset onvoldoende geschikt voor een systematische literatuuranalyse. Het verschil in alloimmunisatie zou namelijk veroorzaakt kunnen worden door verschillen in de studie(opzet) en niet door het transfusiebeleid. Bij het gebrek aan geschikte vergelijkende studies zijn de resultaten van deze niet vergelijkende studies wel samengevat in deze overwegingen. In de tekst is een compacte overzichtstabel toegevoegd. Zie de sectie evidence-tabellen voor een meer uitgebreide versie.

Ook zijn de adviezen over preventief matchen voor bloedgroepantigenen uit richtlijnen opgesteld door andere landen opgevraagd. Zowel in de Franse, de Britse als de Canadese richtlijn worden voor patiënten met sikkelcelziekte en thalassemie Rh fenotype en K compatibel donorbloed geselecteerd. Voor patiënten met sikkelziekte wordt als de patiënt een alloantistof vormt, het preventief matchen uitgebreid naar Rh, K, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b) en S. De Franse en de Canadese richtlijn adviseert voor patiënten met autoimmuunhemolytische anemie en transfusie-afhankelijke patiënten, zoals patiënten met myelodysplastisch syndroom om Rh fenotype en K compatibel bloed te selecteren. De Britse richtlijn laat het aan selecteren van Rh en K compatibel bloed als keuze aan het ziekenhuislaboratorium. De Australische richtlijn adviseert voor patiënten met autoimmuunhemolytische anemie bij voorkeur Rh, K, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), S en s compatibel bloed te selecteren.

<u>Algehele populatie</u>

In het algemeen wordt aangenomen dat de kans op alloimmunisatie bij herhaalde transfusie kan oplopen van 2 tot 8 % (Zalpuri, 2012; Evers, 2016) (tabel 1.1). De studie van Evers heeft in een recent cohort voor de Nederlandse, merendeels Kaukasische patiënten en donorpopulatie, laten zien dat Kell (K) en RhE de meest immunogene bloedgroepantigenen zijn, gevolgd door Cw, e, Jk(a) en c.

Tabel 1.1 Allo-immunisatie in algehele populatie

Studie	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)
Zalpuri, 2012	Retrospectieve cohortstudie (2005 tot 2009) Nederland	Alle patiënten die niet eerder transfusies hebben ondergaan en niet gealloimmuniseerd zijn, N=3002, 31103 transfusies, mediaan: 6 units pp (1-133)	54 (1,8%)

		Exclusie: patiënten met sikkelcelziekte of thalassemie; Auto-immuun hemolytische anemie; Vrouwen <45 jaar.	
Evers 2016	Prospectiefcohort (2006-2013) Nederland	Niet eerder getransfundeerde, niet reeds gealloimmuniseerde patiënten die ongematcht RBC-transfusie ontvingen. N= 21.512 Aantal units: 153.429 Mediaan aantal units per patiënt: 4 (range 1-462, IQR 2-8) Exclusie: patiënten met sikkelcelziekte of thalassemie; Autoimmuun hemolytische anemie; Vrouwen <45 jaar ABO, RhD, c, E en K matcht.	474 (2,2%)

Sikkelcelziekte

De literatuuranalyse toonde voor patiënten met sikkelcelziekte, die regelmatig transfusie nodig hebben, dat de alloimmunisatiegraad kan oplopen van ruim 20% tot 50% (Castro, 2002; Aygun, 2002; Salhalkar, 2009; Ameen, 2009) (tabel 1.2). De hoge alloimmunisatiegraad kan te maken hebben met de onderliggende ziekte, de transfusiefrequentie of een hoge mate van verschil tussen de bloedgroepantigeentyperingen van de patiënten en de donorpopulatie. De hoge alloimmunisatiegraad in deze groep patiënten maakt het aannemelijk dat uitgebreid preventief matchen alloantistofvorming voorkomt. In zes studies werd een reductie van de alloimmunisatiegraad vastgesteld als preventief gematcht werd voor Rh C, E of het gehele Rh fenotype en K (Ameen, 2009; Vichinski, 2001; Sins, 2016); en in een studie voor Jk(a), Jk(b) en Fy(a) (Lasalle, 2011). In de studies waar niet gematcht wordt, worden naast Rh en K-alloantistoffen, ook antistoffen tegen andere klinisch relevante bloedgroepantigeensystemen gemaakt. Theoretisch leidt uitgebreider matchen tot grote reductie in de vorming van alloantistoffen.

Ten opzichte van de vorige richtlijn adviseert deze richtlijn voor Jk(a) en Jk(b) te matchen, en eventueel de matching voor S preventief achterwege te laten. Matchen voor s is in verband met de geringe beschikbaarheid van eenheden voor preventief matchen vaak niet mogelijk en wordt derhalve ook niet als standaard geadviseerd.

Transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelziekte dienen zo vroeg mogelijk uitgetypeerd te worden voor de bloedgroepantigenen van het Rh, Kell, Duffy, Kidd en MNS-systeem (S en s antigenen). Bij het vaststellen van het Rh fenotype dient men alert te zijn op het voorkomen van varianten van de Rh antigenen, bijvoorbeeld met lage RhC test resultaten, en eventueel via RH-genotypering het fenotype vast te stellen (Chou, 2017). Indien de zeldzaam voorkomende typering: S-negatief en s-negatief wordt vastgesteld (S-s-), dan dient door middel van genotypering vastgesteld te worden of deze patiënten ook negatief zijn voor de bloedgroep U.

Tabel 1.2 Allo-immunisatie bij patiënten met sikkelcelziekte

Studie	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie/ aantal patiënten en (%) gerekend over de gehele groep patiënten.
Castro, 2002	Retrospectieve cohort	N=351	ABO, RhD gematcht

	(1976-1995) USA	8.939 units (gem 25,4 units per patiënt (range 1 tot 171)).	102 (29%)
Sakhalkar, 2009	Retrospectieve cohort (1989-2004) USA	N=387 14.263 units RBC	ABO, RhD gematcht 121 (31,3%)
Aygun, 2002	Retrospectieve cohort (1989-1999) USA	Pediatrie: N=78 1860 units gem. aantal units/pat: 23,8 (range 1 tot 139) Volwassen: N=62 1.379 units gem. aantal units/pat: 23,3 (range 1 tot 141)	ABO, RhD gematcht Pediatrie: 23 (29%) Volwassenen: 29 (47%)
Ameen, 2009	Retrospectieve cohort Periode niet genoemd Koeweit	n=110	N=110 22 (65%) Additionele matching (RhD, C, E, c, e en K) N=123 29 (24%)
Roberts, 2012	Retrospectieve cohort Periode niet genoemd USA	n =24 580 units gem. 24 units pp, range 6 tot 49 units	ABO, RhD, C, E, K matcht 0%
Vichinski, 2001	Prospectieve cohort Periode niet genoemd USA	Pediatrie N=61.1830 units Gem. 35 units per patiënt	ABO, RhD, C, E, K matcht 7,1%
Chou, 2013	Retrospectieve cohort (1997-2012) USA	Episodische transfusies, n=9 patiënten/ totaal 272 units, range (1 tot 15), Chronische transfusies, 71 patiënten/ totaal 44210 units, range (10 tot 1460)	ABO, RhD, C, E, K matcht Episodische transfusies: 7 (12%); Chronische transfusies: 55 (45%)
Sins, 2016	Retrospectief cohort met voor – na meting preventief matchen Rh en K Nederland	N=245 N=142 voor 2004 N=93 na 2004 tot 2014 11.952 units	Voor 2004 (matching ABO RhD): 33/142 (23%) Na 2004 (ABO, RhD, Rh C, c, E, e K): 8/93 (9%)
Lasalle-Williams, 2011	Retrospectief cohort (1993-2006) USA	n=99/ 6946 units	ABO, RhD, C, c, E, e, K, Jk(a), Jk(b), Fy(a) 7 (7%)

<u>Thalassemie</u>

In de drie studies onder patiënten met thalassemie varieert de alloimmunisatiegraad van 2 tot 11% (Seferi, 2015; Zaidi, 2015 en Makroo, 2016) (Tabel 1.3). Het betreft met name
5 Rh en K-alloantistoffen (tabel 1.3).

Mogelijk dat het immunisatierisico bij deze patiënten lager ligt dan bij de groep patiënten met sikkelcelziekte. De onderliggende ziekte, de transfusiefrequentie of minder grote

verschillen in bloedgroepantigeentyperingen tussen de patiënten en de donors kunnen een verklaring zijn voor de lagere alloimmunisatiegraad bij deze groep patiënten met thallassemie. Het is aannemelijk dat het preventief matchen voor Rh fenotype en K de alloimmunisatiefrequentie in deze groep patiënten doet afnemen. Uitbreiding van het advies naar andere bloedgroepantigenen lijkt van beperkte toegevoegde waarde voor deze groep patiënten. Voor deze groep patiënten is het advies om Rh fenotype en K gematcht donorbloed te selecteren. Dit advies is beperkter dan het advies geformuleerd in 2011.

Tabel 1.3 Allo-immunisatie bij patiënten met thalassemie

Studie	Type studie	Patiënten/transfusies, n	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)
Zaidi, 2015	Retrospectieve cohort (2013-2014) Pakistan	Beta-thalassemie Pediatrie n=162	ABO, RhD gematcht 14 (8,6%)
Makroo, 2016	Retrospectieve cohort (2013) India	N=47 / 1457 RBC units Gem. 31 units/patiënt, range 9-65	ABO, RhD gematcht 1 (2,1%)
Seferi, 2015	Retrospectieve en prospectieve cohortstudie (2008–2013) Albanië	N= 118	ABO, RhD gematcht 14 (11,8%)

Myelodysplastisch syndroom (MDS)

Voor patiënten met MDS werd in drie studies, indien er alleen voor ABO en RhD gematcht werd, een alloimmunisatiegraad gevonden variërend van 13 tot 23% gevonden (Sanz, 2013; Singhal, 2015; Lin, 2017) (tabel 1.4). In de studie van Lin (2017) werd bij matching voor Rh fenotype en K een reductie in de alloimmunisatiegraad van 23% naar 11% waar genomen. Deze afname in frequentie van voorkomen van Rh en K-alloantistoffen in deze categorie patiënten leidt tot het advies om het in 2011 geformuleerde advies te continueren.

Tabel 1.4 Allo-immunisatie bij patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS)

Studie	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (n) (%)
Sanz, 2013	Retrospectieve cohort (1990 – 2009) Spanje	MDS/chronic myelomonocytic leukemia (CMML) patiënten met chronische transfusies, n=272, transfusies n =13.164 RBC units, median of 33 (range 4 -421)	ABO, RhD matcht 42 (15%)
Singhal, 2015 (abstract)	Retrospectieve cohort (1991-2015) Australia	MDS (70%) en AML (30%) patiënten, mediaan units: 29 (range 0-708) N=784	ABO, RhD matcht 83 (13%)
Lin, 2017	Retrospectieve cohort (2001 tot 2014) Canada	N=176 ABO, RhD: n = 91 ABO, RhD, C, c, E, e, K matcht: n=73 ABO, RhD of gematcht: n=12 Gem. aantal units/patient: n=39	ABO, RhD matcht 21 (23%) ABO, RhD, C, E, K matcht 8 (11%)

			Gematcht en ongematcht: 1 (8%)

Autoimmuun hemolytische anemie

Bij patiënten met autoimmuun hemolytische anemie (AIHA) ten gevolge van klinisch belangrijke autoantistoffen is de kans op aanwezigheid van alloantistoffen relatief aanzienlijk (tot boven de 30%; Engelfriet, 2000). Er waren geen studies naar het effect van preventief matchen bij patiënten met AIHA. Het is aannemelijk dat matchen voor Rh en K-bloedgroepantigenen de vorming van alloantistoffen bij deze patiënten voorkomt. Er is geen reden om het advies uit de richtlijn van 2011 te wijzigen.

Inflammatoire darmziekten

Voor patiënten met inflammatoire darmziekten werd in een observationeel cohortstudie onder 119 patiënten, die gemiddeld drie transfusies hadden ontvangen een alloimmunisatiegraad van 8% waargenomen (Papay, 2012) (tabel 1.5). Een deel van deze patiënten werd behandeld met immuunmodulerende therapie. Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens voor deze groep patiënten met een inflammatoire darmziekte en herhaalde transfusies om de meerwaarde van een profylactisch bloedgroepantigeen gematcht transfusiebeleid vast te stellen. Het verdient aanbeveling om een studie uit te voeren met de vraag of inflammatoire darmziekten een verhoogd risico vormen op alloantistofvorming en of profylactisch matchen voor bloedgroepantigenen bij de selectie van donorbloed van meerwaarde is.

Tabel 1.5 Allo-immunisatie bij patiënten met inflammatoire darmziekten

Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (n) (%)
Papay, 2012	Cohortstudie (2009-2010) Oostenrijk	Patiënten met IBD met geschiedenis van transfusie. N=119 Gemiddeld aantal transfusies: 3	ABO, RhD matcht 10 (8.4%)

Conclusie

Hoewel er geen vergelijkende studies zijn naar de effectiviteit van additioneel matchen op bloedgroepantigen bij selectie van donorbloed voor specifieke groepen patiënten, geven de observationele studies aanwijzingen dat voor sommige patiëntengroepen de allo-immunisatiegraad dusdanig hoog is dat de werkgroep het wenselijk acht om additioneel te matchen voor de meest voorkomende alloantigenen. Dit geldt voor: patiënten met autoimmuun hemolytische anemie, sikkelcelziekte, thalassemie en patiënten met myelodysplastisch syndroom.

In de vorige versie van de richtlijn werden patiënten met een hemoglobinopathie als één groep beschouwd. De literatuuranalyse liet zien dat het risico op allo-antistofvorming voor de groep patiënten met sikkelcelziekte zeer sterk verhoogd is voor een groot aantal bloedgroepantigenen, terwijl patiënten met thalassemie minder frequent alloantistoffen vormen buiten Rh en K-alloantistoffen. In de huidige richtlijn zijn per patiëntengroep aanbevelingen opgesteld, waarbij voor patiënten met thalassemie het matchen op Rh en K volstaat, terwijl voor patiënten met sikkelcelziekte het matchen is uitgebreid, indien dat mogelijk is met betrekking tot de beschikbaarheid van eenheden. Het profylactisch matchen voor bloedgroepantigenen kan gezondheidswinst opleveren en de afwezigheid van alloantistoffen maakt het bloedgroepserologisch onderzoek eenvoudiger. Het beschikbaar hebben van voldoende getypeerde donoreenheden brengt kosten met zich

mee. Kosten kunnen hoog zijn als extra donaties nodig zijn of indien er over grote afstand eenheden verplaatst moeten worden om aan een verzoek voor profylactisch matchen te voldoen.

Beschikbaarheid

In alle gevallen geldt dat indien donorbloed met een selectie van preventief gematchte bloedgroepantigenen niet direct uit de voorraad van het ziekenhuis beschikbaar is, het risico op alloimmunisatie afgewogen dient te worden tegen het effect van de vertraging in het toedienen van de transfusie en de inspanning die nodig is om een gematcht product te verkrijgen.

Daarnaast, gematcht bloed is zeker noodzakelijk voor patiënten die alloantistoffen hebben gevormd (zie module XXX van deze richtlijn); het onnodig profylactisch matchen voor bloedgroepantigenen kan een tekort aan getypeerd donorbloed voor deze groep patiënten inhouden.

Aanbevelingen

Sikkelcelziekte

Selecteer voor patiënten met sikkelcelziekte Rh fenotype, K compatibel en Fy(a) compatibel bloed, zo mogelijk Jk(a) en Jk(b) compatibel bloed en eventueel S compatibel bloed, ter voorkoming van alloantistofvorming.

Typeer transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelziekte zo vroeg mogelijk voor de bloedgroepantigenen van het Rh, Kell, Duffy, Kidd en MNS-systeem (M, S en s antigenen).

Wees alert op het voorkomen van varianten van de Rh antigenen. Deze patienten zijn bijvoorbeeld te herkennen door een zwakke expressie van het RhC eiwit of door de aanwezigheid van antistoffen bij een positieve antigeen test. Overweeg bij patiënten met vermoeden van aanwezigheid van Rh varianten om via RH-genotypering het fenotype vast te stellen.

Stel door middel van genotypering vast of bij de zeldzaam voorkomende typering: S-negatief en s-negatief (S-s-), patiënt ook negatief is voor de bloedgroep U.

Thalassemie

Selecteer voor patiënten met thalassemie Rh fenotype en K compatibel bloed ter voorkoming van de vorming van alloantistoffen.

Typeer transfusie-afhankelijke patiënten met thalassemie zo vroeg mogelijk voor de bloedgroepantigenen van het Rh, Kell, Duffy, Kidd en MNS-systeem (S en s antigenen).

Myelodysplastisch syndroom (MDS)

Selecteer voor transfusieafhankelijke MDS-patiënten Rh fenotype en K compatibel donorbloed ter voorkoming van de vorming van alloantistoffen.

Auto-immuun hemolytische anemie

Selecteer voor patiënten met auto-immuun hemolytische anemie Rh fenotype en K compatibel donorbloed ter voorkoming van de vorming van alloantistoffen.

Literatuur

Ameen R, Al Shemmari S, Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. Transfusion 2009;49:1649-54.

Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion. 2002;42(1):37-43.

Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, et al. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. Transfusion. 2002;42(6):684-90.

Chou ST, Jackson T, Vege S, et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood. 2013;122(6):1062-71.

Evers D, Middelburg RA, de Haas M, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. The Lancet Haematology. 2016;3(6):e284-92.

Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). Transfusion. 2011;51(8):1732-9.

Lin Y, Saskin A, Wells RA, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. Vox Sanguinis. 2017;112(1):79-86.

Makroo RN, Agrawal S, Bhatia A, et al. Impact of antigenic exposures and role of molecular blood grouping in enhancing transfusion safety in chronically transfused thalassemics. Asian Journal of Transfusion Science. 2016;10(2):140-4.

Master S, Ong M, Mansour RP. Blood transfusion in adult patients with sickle cell disease: Incidence of alloimmunization. Blood. 2016;128(22).

Papay P, Hackner K, Vogelsang H, et al. High risk of transfusion-induced alloimmunization of patients with inflammatory bowel disease. American Journal of Medicine. 2012;125(7):717.e1-8.

Pulte D, Kay J, Harach M, et al. Red cell alloimmunization in sickle cell disease: Benefit of extended crossmatching in adults. Blood. 2012;120(21).

Roberts DO, Covert B, Lindsey T, et al. Directed blood donor program decreases donor exposure for children with sickle cell disease requiring chronic transfusion. Immunohematology. 2012;28(1):7-12.

Sakhalkar VS, Roberts K, Hawthorne LM, et al. Allosensitization in sickle cell patients receiving multiple blood transfusions. American Journal of Hematology. 2009;84(8):E32.

Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, et al. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. Transfusion. 2013;53(4):710-5.

Seferi I, Xhetani M, Face M, et al. Frequency and specificity of red cell antibodies in thalassemia patients in Albania. International Journal of Laboratory Hematology. 2015;37(4):569-74

Singhal D, Hague S, Roxby D, et al. RBC alloimmunization burden is high in regularly RBC-transfused myelodysplastic syndrome (MDS) patients: A report from south australian-MDS registry. Blood. 2015;126(23):3562.

Sins JWR, Biemond BJ, van den Bersselaar SM, et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. American Journal of Hematology. 2016;91(8):763-9.

Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. Transfusion. 2001;41(9):1086-92.

Zaidi U, Borhany M, Ansari S, et al. Red cell alloimmunisation in regularly transfused beta thalassemia patients in Pakistan. Transfusion Medicine. 2015;25(2):106-10.

Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, et al. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. Vox Sanguinis. 2012;102(2):144-9.

Bijlagen bij module 1.2

Evidence-tabellen

Er werden geen studies geïncludeerd. Wel zijn hier de uitgebreidere versie van de tabellen gebruikt voor de overwegingen van deze module toegevoegd.

Algehele populatie					
Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)	Type allo-immunisatie (n)	Opmerkingen: • Feno versus genotypering? • Omgang reeds gealloimmuniseerd? • Opm. over etniciteit/land • Overige opm. studiekwaliteit
Alleen matching op ABO Rhd					
Zalpuri, 2012	Retrospectieve cohortstudie (2005 – 2009)	Alle patiënten die niet eerder transfusies hebben ondergaan en niet gealloimmuniseerd zijn, n =3002, med lft: 62 jaar/ 31103 transfusies, median: 6 units pp (1-133)	54 (1,8%)	69 significant antibodies Anti-E (0,89%) Anti-K (0,50%) Anti-Jka (0,20%) Anti-Cw (0,17%) Anti-M (0,13%) Anti-C (0,07%) Anti-c (0,07%) Anti-Lea (0,07%) Anti-e (0,07%) Anti-Fya (0,03%) Anti-S (0,03%) Anti-Lua (0,03%)	- Vrouwen in de vruchtbare periode (childbearing potential) zaten (n=510) < 45 jaar kregen ook K-matched in aanvulling op ABO en D en zijn apart geanalyseerd. Hiervan hadden 7 first antibodies gevormd (n=9): Anti-E (0,78%) Anti-c (0,59%) Anti-Jka (0,20%) Anti-S (0,20%)

				Anti-Kpa (0,03%)	
Evers	Prospectieve cohort (2006-2013) in 6 Nederlandse ziekenhuizen.	Niet eerder getransfundeerde, niet reeds gealloimmuniseerde blanke patiënten die ongematchde RBC-transfusie ontvingen. N= 21 512 Aantal units: 153 429 Mediaan aantal units per patiënt: 4 (range 1-462, IQR 2-8)	474 (2,2%)	Anti-C 22 (0,10%) Anti-c 37 (0,17%) Anti-E (177 (0,83%) Anti-K (122 (0,57%) Anti-C^w 19 (0,09%) Anti-Fy^a 24 (0,11%) Anti-Fy^b 5 (0,02%) Anti-Jk^a 50 (0,23%) Anti-Jk^b 7 (0,03%) Anti-Lu^a 31 (0,14%) Anti-Lu^b 0 Anti-Le^a 8 (0,04%) Anti-le^b 3 (0,01%) Anti-M 18 (0,08%) Anti-N 1 (0,01%) Anti-S 8 (0,04%) Anti-s 0	Exclusie: alle patiënten die gematched bloed (meer dan ABO-rhd) kregen (vrouwen <45 jaar, auto-immuniseerde patiënten, patiënten met hemoglobinopathie), neonaten <6 maanden.
Extended matching naast ABO RhD op C, E, K					
Geen studies gevonden					
Extended matching naast ABO RhD, C, E, K….					

Geen studies gevonden

Sikkelcelziekte					
Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)	Type allo-immunisatie (n)	Opmerkingen: • Feno versus genotypering? • Omgang reeds gealloimmuniseerd? • Opm. over etniciteit/land • Overige opm. studiekwaliteit
Alleen matching op ABO Rhd					
Castro, 2002	Retrospectief (1976-1995)	Patiënten >18 jaar met sikkelcelziekte, incl. homozygoos HbSS, HbSC, HbS-beta, thalassemie en HbSD, N=351 / 8939 units (gem 25,4 units per pat (range 1-171)).	102 (29%)	Meest gerapporteerde antilichamen: E: 32 (9,1%) K: 11 (3,1%) C, E: 7 (2,0%) C, E, K: 5 (1,4%) E, K: 4 (1,1%)	Washington USA Van de 137 patiënten met antilichamen hadden er 81 meer dan 1 antilichaam. Er waren 66 verschillende patronen.
Sakhalkar, 2009	Retrospectieve studie (1989-2004)	Patiënten met sikkelcelziekte N=387 / 14263 units RBC Aan mensen met allo-immunisatie: 7338	121 (31.3%) / 0.84 per 100 units bloed	Rh.K: 39% Niet Rh/K: 61%	USA
Aygun, 2002	Retrospectieve studie (1989-1999)	Pediatrische en volwassen sikkelcelpatienten N=140, 3.239 units Pediatrisch: N=78, 1.860 units gem. aantal units/pat: 23.8 (range 1-139 units) Volwassen: N=62, 1.379 units, gem. aantal units/pat: 23.3 (range 1-141 units)	52 (37,1%) Pediatrisch: 23 (29%) 29 (47%)	Pediatrisch: Rh (C, E, G, hrb, Cw, V): 5 Kell (K, Jsb): 5 Rh_Kell: 5 Rh + Kell + others: 8 Volwassen: Rh (C, E, G, hrb, Cw, V): 7 Kell (K, Jsb): 3 Rh_Kell: 5 Rh + Kell + others: 14	Few patients developed multiple antibodies at one time Number antibodies ranged from 1 tot 8 Er wordt niet vermeld of patiënten vooraf al gealloimmuniseerd waren

Ameen, 2009	Retrospectieve studie	Arabische patienten uit Kuweit met sikkelcelziekte (n=110)	ABO compatible N=110 22 (65.5%) Additional matching (phenotype matched blood for Rd (D, C, E, c, e) and K1 N=123 29 (23.6%) 101 (43.3%)	Rh (C, c, E, e): 47 Kell (K1): 30 Others (Fy^a, Fy^b. JK^a, Jk^b, S, s, M, P1): 23 Group2: Rh (C, c, E, e): 25 Kell (K1): 13 Others (Fy^a, Fy^b. JK^a, Jk^b, S, s, M, P1): 10	Abo D-antigen compatibility with nonleukoreduced blood homozygous HbSS (66.5%), HbS-beta thalasemie (33.5%) female patients with history of pregnancy were exluded als patienten eenmaal gealloimmuniseerd waren kregen ze additioneel gematched bloed (+ compatibel voor bestaande antilichaam)
Extended matching naast ABO RhD op C, E, K					
Master, 2016	Retrospectief	Volwassen patiënten met sikkelcelanemie die chronische bloedtransfusie nodig hebben, n=180 / 3967 transfusies	25 (13,8%)	Anti-K (n=6.1%) Anti-E (6,7%) Anti-Fy^a (2,8%) Anti-C (2,2%) Anti-V (2,2%) Anti-S (1,7%) Anti-D (1,1%) Anti-Jk^b (0,6%) Anti-Js^a (0,6%) Anti-$Lutheran^a$ (1,7%)	15 van de 25 (60%) patiënten ontwikkelde meerdere antilichamen Niet gerapporteerd hoe omgegaan werd met patiënten die (bij aanvang van studie) reeds geïmmuniseerd waren.
Roberts, 2012	Retrospectieve cohortstudie (2008)	Kinderen met sikkelcelanemie die regelmatig bloedtransfusies krijgen, n =24, lft: 4-20 jaar / 580 units, gem. 24 units pp, range 6-49 units	0%	-	- Phenotypically matched - Leukocyte reduced - Analyseren alleen klinisch relevante alloantibodies - 4 patiënten (17%) hadden voor aanvang van de studie al klinisch relevante alloantibodies (3 patiënten anti-K, 2 patiënten anti-C en 1 patiënt anti-E),
Pulte, 2012	Retrospectief	Volwassen sikkelcelanemie, sickle/thalassemia en sikkelcelziekte patiënten die minimaal 1 transfusie hebben ondergaan N=68, waarvan n= 8 regelmatige transfusies	35 (51,5%) patiënten	Totaal 92 antibodies waarvan 32 gerelateerd waren aan hun centrum. Anti-C (7,4%) Anti-E (8,8%)	- Leukoreduced transfusies vanaf 2003 - Phenotypically matched vanaf 1996 dus voor deze tijd had dit centrum niet-gematchede transfusies - Patiënten hebben in andere centra transfusies gehad waar wellicht niet gematched werd

				Anti-Kell (4,4%) Anti-Fya (4,4%) Anti-Jkb (4,4%)	- Twee keer C, E en Kell antibodies zijn ontwikkeld na initiatie van crossmatching van deze antigenen. Waarvan, op één na, deze zeer waarschijnlijk in een ander centrum zijn ontstaan -Van de 8 chronische getransfuseerde patiënten hadden er 3 patiënten geen alloantibodies, 3 alloantibodies van transfusies ergens anders, 1 had een nieuwe alloantibody maar was al gealloimmuniseerd en 1 heeft een nieuwe alloantibody at TJU ontwikkeld
Vichinski, 2001	Prospective trial	Kinderen met HbSS ziekte, N=63 (61 ontvingen transfusie), 1830 units, gemiddeld 35 units per patiënt	10 (16%)* patiënten/ 0,027 per 100 units bloed *al deze patiënten ontvingen ongematchd bloed. 5 (8%) “klinisch relevant”	Anti-E 2 (3,3%) Anti-K 2(3,3%) Anti-Fy^{a} 1 (1,6%) Anti-Le^{a} 2(3,3%) Anti-Le^{b} 1 (1,6%) Anti-1(1,6%) Anti-Lu^{a} 1 (1,6%) Anti-e 2 (3,3%) Warm polyspecific 1(1,6%)	4 kinderen (6%) had al antilichamen (C, E, K, Jk1 en koud-reactiev anti-M). deze antilichamen worden bij de resultaten niet meegenomen. 11 patiënten (16%) ontving tijdens de studie toch ongematched bloed voor E, Kell en C. Tien (16%(had een positieve DAT of indirecte antiglobuline test en incompatibele macht tijdens de studieperiode. Dezelfde 10 patiënten ontwikkelden een antilichaam (E, K, FY1, Lea, Leb, S, Lua, e. De crossmach en antilichaam screen werden negatief in 5 patienten na een gemiddelde duur van 5 maanden. 1 patiënt maakte meerdere antilichamen. Studie in de VERSUS
Chou, 2013	Retrospectieve studie	Patiënten met sikkelcelziekte, n = 182, 59 episodische transfusies / totaal 272 units, range (1-15), 123 chronische transfusies / totaal 44210 units, range (10 – 1460)	Totaal 80 patiënten, 9 patiënten met episodische transfusies (15%) en 71 patiënten met chronische transfusies (58%)	Totaal 146 alloantibodies Anti-D Anti-C Anti-E Anti-e Anti-Goa Anti-V/VS	- Phenotypic Rh-matched African American RBCs. - 25 chronische en 7 episodische transfusie patiënten hebben meer dan 1 transfusie gekregen voor C, E en K matching en ethnically matched beleid is ingevoerd. 12 alloantibodies bij 9 patiënten waren aanwezig voor de invoering van deze werkwijze. Deze antibodies zijn geëxcludeerd, maar de patiënten niet.

				Anti-Cw Anti-RH32 Anti-Kpa Anti-Jsa Anti-Jka Anti-Jkb Anti-Fya Anti-Fyb Anti-Fy3 Anti-M Anti-N Anti-S Anti-Vw Anti-He Anti-Lea Anti-Kna Anti-Lua Anti-Sc2 Anti-Wra	- 7 van deze 9 patiënten vormden additionele allo-antibodies tijdens de studie: 3 anti-D, 2 anti-C, 1 anti-E, 2 anti-Kpa en 1 anti-S
Sins, 2016	Retrospective cohort (before-after)	Patiënten met sikkelcelziekte, n=245 11 952 RBC units	Voor 2004 (matching ABO RhD) (n 142): 33/142 (23%) >2004 (Rhesus C, c, E, e (RhCE) en K) (n=93): 8/93 (9%)	Niet separaat gerapporteerd voor en na 2004 C 5,3%) E 5,7% K 2,0% Fy(a) 2,9% Fy 13,0% Jk(a) 0,8% Jk(b) 3,7% M 1,2% S 3,3% Cw 2,4% Le(a) 1.6% Le(b) 0,4% Kp(a) 0,8% Lu(a) 0,8%	

				N 0,4% Do(a) 0,8% Vw 0,4% Co(b) 0,4% Mi 0,4% Sc2 0,4%	
Extended matching naast ABO RhD, C, E, K….					
Lasalle-Williams, 2011	Retrospective (1993-2006)	Kinderen met sikkelcelanemie of HBSC /HbS b-thalassemie (14%), n=99 / 6946 units	7 (7%) / 0.1 per 100 units. Exclusie mozaïek: 4%		Gematchd op 20 blood group antigenen en RBC units. Wanneer nodig werd mismatchen toegestaan op Lea, Leb, Fyb en MNS. Klinisch significante antilichamen: C, D, E, c, e, K, k, Kpa, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, of s. Studie uitgevoerd in USA

Thalassemie					
Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies, n	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)	Type allo-immunisatie (n (% van totale populatie)	Opmerkingen: • Feno versus genotypering? • Omgang reeds gealloimmuniseerd? • Opm. over etniciteit/land • Overige opm. studiekwaliteit
Alleen matching op ABO RhD					
Zaidi, 2015	Cross-sectional descriptive study (2013-2014)	Pediatrische Beta-thalassemie patiënten met regelmatige bloedtransfusies, n=162	14 (8,6%)	Anti-E (2,5%) Anti-K (1,8%) Anti-e (1,2%) Anti-D (0,6%)	5 (3,1%) ontwikkelde meer dan een alloantilichaam Studie in Pakistani
Makroo, 2016	Retrospectief (2013)	Thalassemie patiënten met regelmatige bloedtransfusies, n=47 / 1457 RBC units, gem. 31 units/patiënt, range 9-65	1 (2,1%) (Deze patiënt was Rh D positieve met Rh en Kell genotype being ccee; K- en ontving antigenic exposure voor C (92%) en E (32%) tijdens studieperiode	Anti-E (2.1%)	- Van alle 47 patiënten is in januari 2014 genotypering gedaan. - Donor units zijn geanalyseerd op fenotype - 6 patiënten waren reeds gealloimmuniseerd, niemand van hen ontwikkelde extra alloantibodies - Patiënten ontvingen leukereduced bloedtransfusies - Studie uitgevoerd in India

Seferi, 2015	Retrospectief en prospectief	Thalassemie patiënten met regelmatige bloedtransfusies in Albanië, n = 118	14 patiënten (11,8%)	Totaal 21 alloantibodies Anti-K (4,2%) Anti-D (3,4%) Anti-E (2,5%) Anti-e (0,8%) Anti-Jkb (0,8%) Anti-Cw (0,8%)	- Gematched op ABO, Rhesus en Kell, maar alle patiënten hebben ook unmatched bloed ontvangen - 12 van de 14 gealloimmuniseerde patiënten hadden al allo-antibodies voor follow up. Onduidelijk of de genoteerde alloantibodies nieuw gevormde zijn of al bestaande - Transfusies waren voornamelijk leukoreduced - 5 van de 14 gealloimmuniseerden ondergingen splenectomy - 1 anti-Jkb en 1 anti-Cw ontstonden na follow-up en verdwenen na 2 en 1 jaar. - 1 anti-K en 1 anti-E verdwenen ook tijdens follow-up
Extended matching naast ABO RhD op C, E, K					
Geen studies gevonden					
Extended matching naast ABO RhD, C, E, K….					
Geen studies gevonden					

Myelodysplastisch syndroom (MDS)					
Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)	Type allo-immunisatie (n)	Opmerkingen: • Feno versus genotypering? • Omgang reeds gealloimmuniseerd? • Opm. over etniciteit/land • Overige opm. studiekwaliteit
Alleen matching op ABO RhD					
Sanz, 2013	Retrospectief (1990 – 2009)	MDS/chronic myelomonocytic leukemia (CMML) patiënten met chronische transfusies, n=272, median lft: 74, range 16-99 jaar / transfusies n =13164 RBC units, median of 33 (range 4 -421)	42 (15%) patiënten vormden 81 alloantibodies / 0.7 per 100 RBC units	Anti-Kell (9,9%) Anti-E (7%) Anti-c (1,8%) Anti-Jka (1,8%) Anti-Cw (1,8%)	- Begin van de studie geen antibodies bekend - Vanaf 2001 is leukoreduction ingevoerd icidence rate of RBC alloimmunisatie was daarna 0.5 per 100 RBC-units, niet sig. Verschillend.

				Anti-Kpa (1,5%) Anti-C (1,1%) Anti-D (1,1%) Anti-Fya (1,1%) Anti-Wra (1,1%) Anti-Jkb (0,7%) Anti-S (0,7%) Anti-e (0,4%) In 26 (62%) van de alloimmunized patiënten waren alleen Rh en Kell system betrokken.	
Singhal, 2015	Retrospectief (1991-2015)	MDS (70%) en AML (30%) patiënten, median units: 29 (range 0-708) N=784	83 (13%) 155 antilichamen	Anti-C (2.4%) Anti-D (1.9%) Anti-E (5.0%) Anti-c (1.2%) Anti-C(w) (0.8%) Anti-K (2.7%) Anti-Kp(A) (1.5%) Anti-Lu (a) (1.1%) Anti-Jk(a) (1.3 %) Anti-Jk(b) (0.1%) Anti-Co(b) Anti-Fy(a) (0.1%) Anti-Fy(b) (0.1%) Anti-M (0.1%) Anti-S (0.5%) Anti-Wv (0.1%) Anti-Wr(a) (0.1%) Anti-A1 (0.1%) Anti-Csa (0.1%) Anti-Ytb (0.1%)	47% was transfusie afhankelijk (minimaal eens per 8 weken transfusie voor minimaal 4 maanden) en 36% had regelmatig transfusie nodig. 50% ontwikkelde meer dan 1 antilichaam. 9 patienten hadden antilichamen voor eerste transfusie. Leeftijd, geslacht, IPSS-R categorie en aantal units getransfundeerd voorspelden niet de allo-immunisatie rate (multivariate regressie analyse). Enige factor die samenhing was transfusie afhankelijkheid.
Extended matching naast ABO RhD op C, E, K					

Lin, 2017	Retrospectieve cohortstudie (27 april 2001 tot mei 2014)	Patiënten met MDS die om de 8 weken minimaal 1 transfusie nodig hebben voor een duur van minimaal 16 weken, n=176 PAM-instituut: n=73 Non-PAM: n = 91 Beiden: n=12 Gem. lft = 72 jaar / Median total number RBC units: n=39 pp	Totaal = 30 pt (17%) PAM: 8 (11%) Niet-PAM: 21 (23%) Beide: 1 (8%)	Totaal: Anti-E (11,4%) Anti-K (6,8%) Anti-C (2,8%) Anti-c (1,7%) Anti-e (1,7%) Anti-Cw (1,1%) Anti-Jka (1,1%) Anti-Jkb (1,1%) Anti-P1 (1,1%) Anti-Wra (1,1%) Anti-M (0,6%) Anti-S (0,6%) Anti-SdA (0,6%) Anti-D (0,6%) PAM: pt met nieuwe alloantibodies:8 (11%) Waarvan Rh/K 5 (7%) En non-Rh/k 4 (5%) Niet-PAM: pt met nieuwe alloantibodies: 21 (23%) Waarvan Rh/K 20 (22%) En non-Rh/k 5 (5%) Niet-PAM & PAM: pt met nieuwe alloantibodies:1 (8%) Waarvan Rh/K 1 (8%) En non-Rh/k 1 (8%)	- Deze studie vergelijkt patiënten die transfusies hebben gekregen in een centrum waar prophylactisch gematched wordt (PAM) t.o.v. centrum waarbij niet gematched wordt (non-PAM) - In PAM centrum is vanaf 2007 phenotyped matching ingevoerd wanneer patiënten niet binnen de afgelopen 3 mnd transfusies hebben gehad. M.u.v. patiënten die al 10 niet-gematchede transfusies hebben gehad zonder vorming alloantibodies - Patiënten die PAM ontvangen in PAM centrum: 27 (37%) Patiënten die PAM ontvangen in niet- PAM centrum: 5 (5%) - In PAM groep (37%) phenotyped matched voor 1e transfusie en in niet-PAM (8%) phenotyped matched. - 8 patiënten (5%) hadden al alloantibodies bij baseline. Zijn niet geëxcludeerd maar alleen nieuwe allo-antibodies zijn meegenomen
Extended matching naast ABO RhD, C, E, K….					
Geen studies gevonden					

Inflammatoire darmziekten					
Artikel	Type studie	Patiënten/transfusies	Allo-immunisatie (%)/ allo-immunisatie per 100 units bloed (%)	Type allo-immunisatie (n)	Opmerkingen: • Feno versus genotypering? • Omgang reeds gealloimmuniseerd? • Opm. over etniciteit/land • Overige opm. studiekwaliteit
Alleen matching op ABO Rhd					
Papay, 2012	Cohortstudie (2009-2010)	Patiënten met IBD met geschiedenis van transfusie. N=119 Mean transfusions: 3	10 (8.4%)	Anti-E (4.2%) Anti-D (0.8%) Anti-K (0.8%) Anti-Kp (0.8%) Anti-Fy^a (0.8%)	Primair studie waarin patiënten met IBD werden vergeleken met andere patiënten. Beschrijven tevens IBD-patiënten na zwangerschap. Deze hier in tabel niet meegenomen. 2/3 van de patiënten gebruikte immunomodulaire therapie ten tijde van de transfusie 1 patiënt ontwikkelde meerdere (anti-E, anti-K, anti-c, anti-Lu)
Extended matching naast ABO RhD op C, E, K					
Geen studies gevonden					
Extended matching naast ABO RhD, C, E, K….					
Geen studies gevonden					

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – maart 2017	1 ((exp Blood Transfusion/ or ((blood or erytrocyte* or rbc) adj2 transfusion*).ab,ti.) and (exp Erythrocytes/ or erythrocyte*.ab,ti. or 'red blood'.ab,ti. or 'red cell'.ab,ti. or rbc.ab,ti.)) or exp Erythrocyte Transfusion/ (18756) 2 exp Isoantigens/ or exp Isoantibodies/ or (alloimmuni* or alloantibod* or alloantigen* or isoantigen* or isoimmuni*).ab,ti. (199117) 3 1 and 2 and (match* or mismatch*).ab,ti. (400) 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/)) (311126) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1670104) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2763654) 7 limit 3 to (english language and yr="2000-Current") (278) 8 4 and 7 (6) 9 5 and 7 (37) 10 6 and 7 (114) 11 7 not (animals/ not humans/) (269) = 269 (264 uniek)	**585**
Embase (Elsevier)	('blood transfusion'/exp/mj OR ((blood OR erytrocyte* OR rbc) NEAR/2 transfusion*):ab,ti AND ('erythrocyte'/exp/mj OR erythrocyte*:ab,ti OR 'red blood':ab,ti OR rbc:ab,ti) OR 'erythrocyte transfusion'/exp/mj AND ('alloantibody'/exp OR 'alloimmunization'/exp OR alloantibod*:ab,ti OR alloimmuni*:ab,ti OR alloantigen*:ab,ti) AND (match*:ab,ti OR mismatch*:ab,ti) AND (english)/lim AND (2000-2017)/py AND (embase)/lim NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) = 437 (433 uniek) <u>Gebruikte filters</u>: ***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) ***RCTs***: '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	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Thalassemie patiënten	
Exclusie	
1. Azarkeivan A, Ansari S, Ahmadi MH, Hajibeigy B, Maghsudlu M, Nasizadeh S, et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study. Pediatric Hematology & Oncology. 2011;28(6):479-85.	Onduidelijk of het gaat om gematched/omgematched bloed en of de patiënten reeds gealloimmuniseerd waren.
2. Robitaille N, Pastore YD, Landry AJ, Latour C, Lavoie J, Laflamme G, et al. Blood group genotyping to prevent alloimmunization in children with sickle cell disease. Blood. 2016;128(22).	Geen data over daadwerkelijk optreden van antilichamen/immunisatie
Sikkelcelziekte	
3. Jackups R, Woods D, Hayashi RJ, Hulbert ML. Designated donor program enrollment does not affect red blood cell alloimmunization rates in children with sickle cell disease on chronic transfusion therapy. Blood. 2014;124(21).	Valt buiten PICO. Vergelijken: patiënten met minder dan mediaan aantal designated versus Meer dan mediaan aantal designated, en in beide groepen wordt gematched voor C, E en K
4. Sins J, Zalpuri S, Cnossen M, Rijneveld AW, Kerkhoffs JL, Van Meurs A, et al. Alloantibody formation in sickle cell disease. Blood. 2013;122(21)	Onvoldoende datapresentatie in deze studie. Sins 2016 (zelfde data) is wel geïncludeerd.
5. Sippert E, Fujita CR, Machado D, Guelsin G, Gaspardi AC, Pellegrino J, Jr., et al. Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease. Blood Transfusion. 2015;13(1):72-7.	Valt buiten PICO. Wordt niet specifiek gekeken naar ontstaan van alloantilichamen bij wel of niet matchen (maar genetische variaties bij resus factor optreden)
6. Miller ST, Kim HY, Weiner DL, Wager CG, Gallagher D, Styles LA, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: prevalence in 2010. Transfusion. 2013;53(4):704-9.	Valt buiten PICO Rapporteren niet separaat het optreden van alloimunisatie met of zonder matching. Verder zeer onduidelijke rapportage van patiënten die reeds geallominiseerd waren (was reden voor exclusie, maar worden vervolgens wel beschreven).
7. Kacker S, Ness PM, Savage WJ, Frick KD, Shirey RS, King KE, et al. Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. Transfusion. 2014;54(1):86-97.	Niet juiste studiedesign Geen primaire data maar markov-model kosten-effectiviteitsstudie. Rate van allo-immunisatie is op basis van aantallen bekend in literatuur (maar zonder bewijskracht, systematische search etc). Hiermee is een van de belangrijkste variabelen in het model onzeker, en zijn ook de resultaten dus onzeker/onbruikbaar.

8. Sins JWR, Zalpuri S, Cnossen MH, Rijneveld AW, Kerkhoffs JL, Van Meurs AH, et al. Alloantibody formation in patients with sickle cell disease. Vox Sanguinis. 2013;105:221.	Geen fulltekst artikel maar alleen abstract.
MDS patiënten	
9. Helman R, Cancado R, Mota MA, Dezan MR, Kutner JM, Chiattone CS, et al. Potential benefits of extended genotype matching to chronically transfused patients with sickle cell disease. Blood. 2011;118(21).	Onvoldoende data presentatie. Onduidelijk wie reeds gealloiummuniseerd was
10. Guelsin GA, Rodrigues C, Visentainer JE, De Melo Campos P, Traina F, Gilli SC, et al. Molecular matching for Rh and K	Valt buiten PICO. Rapporteren alloimmunisatie in groep patiënten met MDS en chronische transfusie of periodieke transfusie. Echter, patiënten ontvingen zowel gematched als ongematched bloed, maar niet duidelijk wie gematched en wie ongematched kreeg. Op basis van deze studie kunnen we niet concluderen wat het optreden van alloimunisatie is na wel of niet matchen. Zeggen ook iets over geno/fenotype, maar is niet onze vraag.
11. Evers D, Middelburg R, De Haas M, Zalpuri S, De Vooght K, Van De Kerkhof D, et al. The immunogenicity of red blood cell antigens in relation to antigen exposure. Blood. 2015;126(23):1139	Geen originele primaire data. secundaire analyse data (data is geïcludeerd bij andere studie van Evers)
12. Karafin MS, Shirey RS, Ness PM, King KE. Antigen-matched red blood cell transfusions for patients with sickle cell disease at The Johns Hopkins Hospital. Immunohematology. 2012;28(1):3-6.	Niet juiste studie-opzet. Geen methode/resultaten. Verslag, geen nette review
13. Saskin A, Lin Y, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. Prophylactic RH and kell antigen matching significantly decreases rates of alloimmunization in transfusion dependent MDS patients. Blood. 2014;124(21).	Onvoldoende data presentatie, valt buiten PICO. Onduidelijke analyse op alleen de alloimunized patients en niet-alloimunized patients. In de tabel ook te zien dat personen die gematched en ongematched bloed hebben gekregen gemixt zijn. Niet mogelijk om op basis van deze studie getallen te rapporten over het optreden van allo-immunisatie bij matchen of niet matchen.
IBD	
14. Geen geexcludeerde artikelen	
Overige patientenpopulaties en studies	
15. Cohen D, Hartung H, Evans P, Friedman DF, Chou ST. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with bone marrow failure syndromes. Transfusion. 2016;56(6):1314-9.	Valt buiten PICO Een deel van de patienten krijgt gematchd en deel niet. Resultaten worden deels wel separaat gerapporteerd. Maar confounding by indication want patienten die gematchd kregen was een reden voor (”level of RBC antigen matching for patients with BMFS is at the discretion of the primary hematologist.”).
16. Zalpuri S, Evers D, Zwaginga JJ, Schonewille H, de Vooght KM, le Cessie S, et al. Immunosuppressants and	Exclusie

alloimmunization against red blood cell transfusions. Transfusion. 2014;54(8):1981-7.	Niet duidelijk welke patiëntengroep het om gaat en aim is: to examine whether immunosuppressants suppress the development of clinically relevant RBC antibodies. Beantwoord niet uitgangsvraag.
17. Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion. 2006;46(4):630-5.	Exclusie Gaat om patiënten die reeds geimmuniseerd zijn. Artikel is geincludeerd bij UV2.
18. Evers D, Zwaginga JJ, Tijmensen J, Middelburg RA, De Haas M, De Vooght KMK, et al. Hematological malignancies, solid cancers, and red cell alloimmunization: A case-control study. Vox Sanguinis. 2016;111:51.	Exclusie: artikel is alleen poster
19. Evers D, Van Der Bom JG, Tijmensen J, Middelburg RA, De Haas M, Zalpuri S, et al. Red cell alloimmunisation risk in patients with different types of infections. Vox Sanguinis. 2016;111:61.	Exclusie: rapporteren optreden van allo-immunizatie van infectie versus geen infectie. Is niet duidelijk in hoeverre gematchd bloed is gegeven
20. Evers D, Van Der Bom JG, Tijmensen J, De Haas M, Middelburg RA, De Vooght K, et al. Splenectomy protects humans from red cell alloimmunization. Blood. 2016;128(22).	Exclusie: geen studie waarin conclusies kunnen worden getrokken over het al dan niet matchen. Gaat over effect van splenectomie op optreden van allo-immunizatie.
21. Schonewille H, de Vries RR, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. Transfusion. 2009;49(3):453-7.	Exclusie: gaat over patienten die reeds geimmuniseerd zijn. Is geincludeerd bij UV2.
22. Asare M, Hendrickson JE, Tormey CA. Determination of red blood cell alloimmunization rates in transfused patients with hematologic and oncologic malignancies. Blood. 2016;128(22).	hematologisch versus Niet hematologisch kan niet gebruikt worden omdat er niet gecorrigeerd wordt voor aantallen transfusies (dus onduidelijk waardoor het verschil wordt veroorzaakt).

1.3 Preventief identiek transfunderen bij patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten

Uitgangsvraag

Voor welke bloedgroepantigenen moet er bij transfusie van een erytrocytenconcentraat, naast ABO/ RhD identiek worden getransfundeerd om alloantistofvorming te voorkomen, bij patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten?

Inleiding

Alloimmunisatie is een complicatie van transfusie en kan verschillende problemen veroorzaken, variërend van problemen bij het pretransfusieonderzoek, vertraging in de selectie van gematchte erytrocytenconcentraten tot (uitgestelde) hemolytische bloedtransfusiereacties. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kunnen alloantistoffen leiden tot HZFP bij het (ongeboren) kind. Het risico op alloimmunisatie hangt onder meer samen met het aantal ontvangen transfusies en de immunogeniciteit van de antigenen waaraan een patiënt wordt blootgesteld (Zalpuri, 2012; Evers, 2016).

Patiënten die reeds geïmmuniseerd zijn tegen erytrocytenantigenen hebben bij een volgende blootstelling aan vreemde erytrocytenantigenen een verhoogd risico op de vorming van nieuwe alloantistoffen in vergelijking met de algemene populatie (Schonewille, 2006; Schonewille, 2009; Evers, 2016; Sins 2016). In de aanbevelingen van de transfusierichtlijn 2011 §3.6.2 wordt er voor deze groep patiënten daarom, naast de matching voor het antigeen waartegen zij antistoffen hebben, preventief gematcht op de volgende antigenen: RhD, RhC, Rhc, RhE, Rhe en K. Getoetst is of dit beleid volstaat en of eventuele aanpassingen/ uitbreiding van de preventieve matching een reductie oplevert in het aantal immunisaties.

Beperking: voor deze PICO worden de sikkelcelpatienten met antistoffen buiten beschouwing gelaten. Voor de aanbevelingen voor deze patiëntpopulatie wordt verwezen naar module 1.2 “Preventief identiek transfunderen voor erytrocytenbloedgroepantigenen bij specifieke ziekte-categorieën”.

Zoeken en selecteren

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

P: transfusee (patiënten die een bloedtransfusie ondergaan);
I: profylactisch antigeen identiek/ gematched transfunderen bij alloantistoffen anders dan ABO RhD (RhC Rhc, RhE, Rhe, Kell (K), Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), M, S, s);
C: niet identiek transfunderen bij alloantistoffen (alleen gelet op ABO RhD);
O: nieuwe antistofvorming.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte nieuwe antistofvorming een voor de besluitvorming kritieke 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 relevante zoektermen gezocht naar studies met patiënten die een bloedtransfusie ondergaan (profylactisch antigeen gematcht of niet gematcht) waarbij nieuwe antistofvorming wordt gerapporteerd bij patiënten die reeds gealloimmuniseerd waren. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 134 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectieve of retrospectieve studies in het Engels of Nederlands, bij patiënten die meerdere bloedtransfusies ondergaan, die gematcht of niet gematcht (alleen ABO, RhD) bloed ontvangen waarbij helder wordt gerapporteerd hoe veel additionele antistoffen worden gevormd bij patiënten die reeds gealloimmuniseerd waren. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 61 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 58 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Schonewille, 2006; Schonewille, 2009;). 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 werden geen vergelijkende studies gevonden waarin matchen werd vergeleken met niet matchen bij patiënten die reeds gealloimmuniseerd waren. In de geselecteerde studies werd voor patiënten die reeds gealloimmuniseerd waren gerapporteerd hoe vaak immunisatie optrad na vervolgtransfusies.

Samenvatting literatuur

In de studie van Schonewille (2006) wordt onderzocht of niet chronisch getransfundeerde, gealloimmuniseerde patiënten gevoelig zijn voor het vormen van additionele antilichamen na herhaalde transfusie(s). Hiertoe voerden zij een retrospectieve studie uit over een periode van 20 jaar (1983 tot 2002) in een groot cohort van niet-hematologische patiënten. Patiënten met antilichamen tegen Rh, Kel, Fy, Jk en/of de MNS-bloedgroep die tenminste één vervolgtransfusie ondergingen na alloimmunisatie werden geïncludeerd. Patiënten met een hemato-oncologische aandoening werden geëxcludeerd, evenals patiënten met warm reagerende auto-antilichamen en/of met antilichamen tegen lage- of hoogfrequente antigenen. Patiënten die preventief gematchte rode bloedceltransfusies ontvingen (e.g., c, E en K) werden eveneens geëxcludeerd. Van de 653 geïncludeerde patiënten met antistoffen ontwikkelden 140 (21.4%) nieuwe antilichamen. Bij 80 van de 140 patiënten (57%) was dit na één additionele transfusie-episode (mediaan 2 units, range 1 tot 10 units), bij 31 patiënten (22%) na twee transfusie-episodes, bij 17 (12%) na drie transfusie episodes en bij 12 (9%) na 4 tot 12 transfusie-episodes. Bij presentatie hadden de 653 patiënten antilichamen tegen in totaal 772 RBC-antigenen waarvan 555 patiënten met een enkele antistofspecificiteit en 98 patiënten (15.0%) met multiple antistofspecificiteiten. Aan het einde van de studie hadden 220 patiënten (33.8%) antistoffen met multiple specificiteiten. Van de additionele antistoffen was 71% van de antistoffen gericht tegen Rh of K gevolgd door 8% tegen Fy(a), 7% Jk(a) en 6,5% S.

In de studie van Schonewille (2009) werd de alloimmunisatie respons na herhaalde erytrocytentransfusies onderzocht bij reeds geïmmuniseerde hemato-oncologische patiënten. Zij onderzochten retrospectief alle records van warm-reagerende klinisch

relevante RBC-alloantilichamen over een periode van 24 jaar (1983 tot 2007). Alleen hemato-oncologie patiënten (acute en chronische leukemie, CMPD, MDS, non-Hodgkin lymfoom en multiple myeloma) met antilichamen tegen Rh(DCcEe), K, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b) en/of S met minimaal één opvolgende transfusie met posttransfusie antilichaam onderzoek werden geïncludeerd. Preventieve matching was geen standaard beleid behoudens voor de vrouwen in de vruchtbare leeftijd (cEK). Van het totaal van 115 geïncludeerde patiënten hadden 92 patiënten (80%) één antistofspecificiteit en 23 patiënten (20%) meerdere antistofspecificiteiten. Na vervolgtransfusies vormden 25 patiënten (21.7%) additionele antilichamen. Van de 31 antistoffen betroffen 15 Rh antistoffen en 9, antistoffen gericht tegen K. De auteurs concluderen dat het vervolgimmunisatierisico in hemato-oncologische patiënten vergelijkbaar is met de frequentie in andere patiëntengroepen.

Conclusie

- **GRADE**	Er waren geen vergelijkende studies van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het effect van uitgebreider preventief matchen anders dan RhD bij erytrocytentransfusies bij patiënten die reeds gealloimmuniseerd zijn.

Overwegingen

Er waren geen studies beschikbaar die het effect van identiek versus compatibel matchen bij profylactische erytrocytentransfusies bij patiënten die reeds gealloimmuniseerd zijn onderzochten. Er zijn wel een aantal studies beschikbaar die concluderen dat patiënten die eerder een klinisch belangrijke erytrocytenantistof gevormd hebben, vaker een volgende antistof vormen in vergelijking met primaire antistofvorming na een eerste transfusie zoals gerapporteerd in de literatuur.

In een Nederlandse patiëntenpopulatie van bijna 1000 patiënten met verschillende aandoeningen was de kans op additionele antistofvorming 20 tot 25% (Schonewille, 2006; Schonwille, 2009). Dit is aanmerkelijk hoger dan de gerapporteerde incidentie van 2-8% alloimmunisatie na een eerste transfusie (Redman, 1996; Schonewille, 2016; Evers, 2016).

In Kaukasische patiënten worden klinisch belangrijke antistoffen tegen K en RhCcEe na anti-RhD het makkelijkst gevormd (~70% van gevormde alloantistoffen) (Schonewille, 2006; Evers, 2016). Het verdient daarom aanbeveling aan ontvangers met klinisch belangrijke alloantistoffen preventief Rh-fenotype- en K-compatibele erytrocyten toe te dienen om verdere antistofvorming te voorkomen. Uitbreiding van matching voor met name Jk(a) en eventueel Fy(a) kan de additionele antistofvorming nog verder doen verminderen. De betrokkenheid van anti-Jk(a) bij vertraagde hemolytische transfusiereacties en de snel dalende titer van anti-Jk(a) antistoffen kan een extra overweging zijn Jk(a) toe te voegen aan preventieve matching. De kosteneffectiviteit van het toevoegen van Jk(a) aan het preventieve matchingsbeleid bij mensen met alloantistoffen verdient nader onderzoek.

Aanbevelingen

Dien aan ontvangers met klinisch belangrijke allo-antistoffen preventief Rhfenotype- en K-compatibele erytrocyten toe om verdere antistofvorming te voorkomen.

Indien preventief gematchte producten schaars zijn of niet direct beschikbaar dient bij patiënten die bekend zijn met erytrocytenantistoffen het risico van mogelijke verdere allo-immunisatie na toedienen van niet preventief gematchte erytrocytenconcentraten afgewogen worden tegen de effecten van een vertraging in de bloedtransfusie en/of de inspanning die het kost een gematcht product te verkrijgen.

Literatuur

Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion. 2006;46(4):630-5.

Sins JWR, Biemond BJ, van den Bersselaar SM, et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. American Journal of Hematology. 2016;91(8):763-9.

Doyle B, Quigley J, Lambert M, et al. Red cell alloimmunisation following intrauterine transfusion and the feasibility of providing extended phenotype-matched red cell units. Transfusion Medicine. 2014;24(5):311-5.

Godfrey GJ, Lockwood W, Kong M, et al. Antibody development in pediatric sickle cell patients undergoing erythrocytapheresis. Pediatric Blood & Cancer. 2010;55(6):1134-7.

Schonewille H, de Vries RR, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. Transfusion. 2009;49(3):453-7. 7

Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, et al. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. Vox Sang. 2012;102(2):144-9.

Evers D, Middelburg RA, de Haas M, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. Lancet Haematol. 2016;3(6):e284-92.

Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. Vox Sang. 1996;71(4):216-20.

Schonewille H, Honohan Á, van der Watering LM, et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). Transfusion. 2016;56(2):311-20.

Evidence-tabellen

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
Schonewille, 2006	Type of study: Retrospective cohort Setting: Hospital Country: Netherlands Source of funding: Sanquin bloodbank	Inclusion criteria: Pts with antibodies against the RH, KEL, FY, JK and MNS blood group systems who experinced at least one subsequent transfusion event after alloimmunization. Exclusion criteria: Hematooncologic disease, warm reacting autoantibodies, antibodies against low and high frequency antgens, receiving preventive extended matches (e.a., c, E, and K) RBC transfusions. N total at baseline: 653 Important prognostic factors[2]: RBC-antibody specificity at baseline n(% of total) Anti-D 97 (12.6%) Anti-C 51 (6.6%) Anti-E 228 (29.5%)	-	-	Length of follow-up: Median study period per patient, from inclusion to date of last antibody screening, was 22 months (range 2 days to 20 years). Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	**Additional antibodies:** 140 of 653 (21.4%) patients At end of study 33.4% of patients had multiple antibodies. 80 of 140 patients (57%) who formed additional antibodies did so after 1 additional transfusion episode (median 2 units (range 1-10) 31 of 140 patients (22%) after 2 additional transfusion episodes of a median of 5 units (range 3-14 units) 17 of 140 (12%) after 3 episodes of median of 8 units (range 6-18) 12 patients (9%) after 4-11 episodes of median 19 units (range 7-41 units)	Primary antibodies were defined as: first tie that antibodies were identified in patients in each hospital during the study period Additional antibodies: new antibody specificities detected after subsequent transfusions. After antibody was identified patients received RBC transfusions that were negative for the antigen corresponding to the implicated alloantibody after complete cross-matching, including indirect antiglobulin test. Preventive antigen matching (i.. c, E, and K) was not routinely performed in alloimunized patients.

		<table><tr><td>Anti-c</td><td>38 (4.9%</td></tr><tr><td>Anti-e</td><td>8 (1.0%</td></tr><tr><td>Anti-K</td><td>178 (23.1%)</td></tr><tr><td>Anti-Fya</td><td>67 (8.7%)</td></tr><tr><td>Anti-FYb</td><td>2 (0.3%)</td></tr><tr><td>Anti-Jka</td><td>46 (6.0%)</td></tr><tr><td>Anti-Jkb</td><td>16 (2.1%)</td></tr><tr><td>Anti-M</td><td>23 (3.0%)</td></tr><tr><td>Anti-S</td><td>17 (2.2%)</td></tr><tr><td>Anti-s</td><td>1 (0.1%)</td></tr></table> Groups comparable at baseline?				**RBC-antibody specificity n**(% of total) <table><tr><td>Anti-D</td><td>2 (1.2%)</td></tr><tr><td>Anti-C</td><td>16 (9.5%)</td></tr><tr><td>Anti-E</td><td>34 (20.2%)</td></tr><tr><td>Anti-c</td><td>27 (16.1%)</td></tr><tr><td>Anti-e</td><td>1 (0.6%)</td></tr><tr><td>Anti-K</td><td>39 (23.2%)</td></tr><tr><td>Anti-Fya</td><td>14 (8.3%)</td></tr><tr><td>Anti-FYb</td><td>2 (1.2%)</td></tr><tr><td>Anti-Jka</td><td>12 (7.1%)</td></tr><tr><td>Anti-Jkb</td><td>7 (4.2%)</td></tr><tr><td>Anti-M</td><td>1 (0.6%)</td></tr><tr><td>Anti-S</td><td>11 (6.5%)</td></tr><tr><td>Anti-s</td><td>2 (1.1%)</td></tr></table>	
Schonewille, 2009	Type of study: Retrospective cohort Setting: hospital Country: Netherlands Source of funding:	Inclusion criteria: Warm-reacting clinically relevant RBC alloantibodies. Hematooncology patients (acute, chronic leukemia, CMPD, MDS, non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma) with antibodies against RH, KEL, FY, JK and/or MNS blood group	-	-	Length of follow-up: Loss-to-follow-up: Intervention: N (%)	**Additional antibody formation:** 25 of 115 (21.7%) Median study period per patient was 13 months (range 4 days to 22 years).	Primary antibodies were defined as: first tie that antibodies were identified in patients in each hospital during the study period Additional antibodies: new antibody specificities detected after subsequent transfusions.

<table>
<tr>
<td></td>
<td>Sanquin bloodbank</td>
<td>systems with at least one subsequent transfusion event with a posttransfusion antibody investigation.

<u>Exclusion criteria</u>:
antibodies against low- and high-frequency and M antigens

<u>N total at baseline</u>: 119

<u>Important prognostic factors</u>[2]:
age:
56 (range 7-88)

Diagnosis
<u>MPD (n=77)</u>
AML 29
MDS 28
CML 11
CMPD-other 9
<u>LPD (38)</u>
NHL 16
ALL 8
CLL 5
MM 9

Primary antibody specificity
MPD patients
<table>
<tr><td>Rg (DCcEe)</td><td>58</td></tr>
<tr><td>KEL (K)</td><td>24</td></tr>
<tr><td>FY (FYa, FYb)</td><td>4</td></tr>
<tr><td>JK</td><td>9</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Reasons (describe)

Control:
N (%)
Reasons (describe)

<u>Incomplete outcome data</u>:
4 patients were excluded for follow up analysis:
1 could not make antibodies, 3 received matched RBC transfusion.</td>
<td>RBC-antibody specificity

MPD patients
<table>
<tr><td>Rg (DCcEe)</td><td>11</td></tr>
<tr><td>KEL (K)</td><td>7</td></tr>
<tr><td>FY (FYa, FYb)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>JK</td><td>4</td></tr>
<tr><td>MNS (S)</td><td>0</td></tr>
</table>
LPD patients
<table>
<tr><td>Rg (DCcEe)</td><td>4</td></tr>
<tr><td>KEL (K)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>FY (FYa, FYb)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>JK</td><td>1</td></tr>
<tr><td>MNS (S)</td><td>0</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

		<table><tr><td>*MNS (S)*</td><td>*1*</td></tr></table> *LPD patients* <table><tr><td>*Rg (DCcEe)*</td><td>*27*</td></tr><tr><td>*KEL (K)*</td><td>*6*</td></tr><tr><td>*FY (FYa, FYb)*</td><td>*6*</td></tr><tr><td>*JK*</td><td>*5*</td></tr><tr><td>*MNS (S)*</td><td>*0*</td></tr></table> Groups comparable at baseline? -					
Doyle, 2014	Type of study: Retrospective observational study (2002-2012) Setting: tertiary centre Country: Ireland The Source of funding:	<u>Inclusion criteria</u>: All patients who received IUT du to fetal anaemia as a result of the presence of RBCalloantibodies <u>Exclusion criteria</u>: Patients not antibody screened >3 days post IUT were excluded <u>N total at baseline</u>: 63 mothers with 71 fetuses in 70 pregnancies (1 twins) <u>Important prognostic factors</u>[2]: Present at baseline: Anti-D (81%) Anti-K (13%) Anti-c (5%) Anti-c and K (1%) Groups comparable at baseline?	Patients received: Group 0, low titre anti-A/B, D-C-E-K,<5 days old, CMW seronegative, antibodyscreen negative, IAT compatible with maternal plasma and antigen negative if additional alloantibodies are present, blood. 173 units were trasfused		<u>Length of follow-up</u>: At least 7 days <u>Loss-to-follow-up</u>:-: <u>Incomplete outcome data</u>: 3 patients: no antibody screen performed <3 days	**Additional alloantibodies** 13 of 60 patients (22%) formed 18 antibodies Incidence of alloantibody formation after each individual IUT unit is 18/170 (11%) Following donor and fetal phenotype analysis, 5 of 15 (28%) of the additional antibodies detected were due to fetal stimulation. Of the additional RBC detected post-IUT 7 of	

						18 (39%) were Rh/K-related, 11 of 18 (61%) non-Rh/K related	

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.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1990 – februari 2017	1 ((exp Blood Transfusion/ or ((blood or erytrocyte*) adj2 transfusion*).ab,ti.) and (exp Erythrocytes/ or erythrocyte*.ab,ti. or 'red blood'.ab,ti.)) or exp Erythrocyte Transfusion/ (16682) 2 Isoantigens/ or (alloimmuni* or alloantibod* or alloantigen*).ab,ti. (19981) 3 1 and 2 and match*.ab,ti. (153) 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/)) (308552) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1665583) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2752053) 7 limit 3 to (english language and yr="1990-Current") (137) 8 4 and 7 (1) 9 5 and 7 (22) 10 6 and 7 (58) 11 8 or 9 or 10 (71) = 71 (70 uniek)	**134**
Embase (Elsevier)	'blood transfusion'/exp OR ((blood OR erytrocyte*) NEAR/2 transfusion*):ab,ti AND ('erythrocyte'/exp OR erythrocyte*:ab,ti OR 'red blood':ab,ti) OR 'erythrocyte transfusion'/exp AND ('alloantibody'/exp OR alloantibod*:ab,ti OR alloimmuni*:ab,ti OR alloantigen*:ab,ti) AND match*:ab,ti AND (english)/lim AND (1990-2017)/py *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)) = 104 (101 uniek)	

Exclusietabel

Artikel	Reden van exclusie
Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review. Transfusion Medicine Reviews. 2012;26(4):342-53, 53.e1-5.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Schonewille H, Honohan A, van der Watering LM, Hudig F, Te Boekhorst PA, Koopman-van Gemert AW, et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). Transfusion. 2016;56(2):311-20.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Schonewille, 2008	Is grotendeels zelfde populatie als in artikel 2006. Geeft geen additionele info over welke matching zinvol is.
Godfrey, 2010	Gaat over primaire alloimmunisatie bij sikkelcelpatienten. Valt buiten de PICO
Sins, 2016	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Sippert E, Fujita CR, Machado D, Guelsin G, Gaspardi AC, Pellegrino J, Jr., et al. Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease. Blood Transfusion. 2015;13(1):72-7.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Guelsin GA, Rodrigues C, Visentainer JE, De Melo Campos P, Traina F, Gilli SC, et al. Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunisation in patients with myelodysplastic syndrome. Blood Transfusion. 2015;13(1):53-8.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Miller ST, Kim HY, Weiner DL, Wager CG, Gallagher D, Styles LA, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: prevalence in 2010. Transfusion. 2013;53(4):704-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Venkateswaran L, Teruya J, Bustillos C, Mahoney D, Mueller BU. Red cell exchange does not appear to increase the rate of allo- and auto-immunization in chronically transfused children with sickle cell disease. Pediatric Blood and Cancer. 2011;57(2):294-6.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Badjie KS, Tauscher CD, van Buskirk CM, Wong C, Jenkins SM, Smith CY, et al. Red blood cell phenotype matching for various ethnic groups.(Erratum appears in Immunohematology. 2011;27(2):72). Immunohematology. 2011;27(1):12-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Azarkeivan A, Ansari S, Ahmadi MH, Hajibeigy B, Maghsudlu M, Nasizadeh S, et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study. Pediatric Hematology & Oncology. 2011;28(6):479-85.	*Voldoet niet aan PICO. Achtergrond info, welke antistoffen het meest frequent gevormd worden bij deze populatie*
Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. Transfusion. 2002;42(6):684-90.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion. 2002;42(1):37-43.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Driscoll C, Pegelow CH, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. Transfusion. 2001;41(9):1086-92.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Moreira Junior G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. American Journal of Hematology. 1996;52(3):197-200.	*Voldoet niet aan PICO Achtergrond voor type antilichamen*
Türkmen T, Qiu D, Cooper N, Sachs U, Wößmann W, Schranz D, et al. Red blood cell alloimmunization in neonates and children up to three years of age. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2016;43:25.	*Voldoet niet aan PICO Achtergrond voor type antilichamen*

Rosner A, Schetelig J, Bornhäuser M, Hölig K. Transfusion strategy in Rhesus-mismatched stem cell transplantations in times of scarce D-negative red blood cell supply. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2016;43:61-2.	Voldoet niet aan PICO Achtergrondinfo
Robitaille N, Pastore YD, Landry AJ, Latour C, Lavoie J, Laflamme G, et al. Blood group genotyping to prevent alloimmunization in children with sickle cell disease. Blood. 2016;128(22).	Voldoet niet aan PICO *Als achtergrond info gebruiken*
Master S, Ong M, Mansour RP. Blood transfusion in adult patients with sickle cell disease: Incidence of alloimmunization. Blood. 2016;128(22).	Geen volledige publicatie (poster)
Evers D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, de Vooght KM, van de Kerkhof D, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. The Lancet Haematology. 2016;3(6):e284-92.	Geen informatie over vervolgimmunisatie. Wel nuttig voor overwegingen
Elaine M, Yee M, Josephson C, Winkler AM, Jessup PL, Stowell SR, et al. Hemoglobin A clearance is associated with rbc antibodies in chronically transfused children with sickle cell anemia. Blood. 2016;128(22).	Geen informatie over vervolgimmunisatie *Geeft mogelijk wel info over extended genotyping en evt matchen voor sikkelcelanemie*
Rozovski U, Ben-Tal O, Kirgner I, Mittelman M, Hareuveni M. Increased Incidence of Red Blood Cell Alloantibodies in Myelodysplastic Syndrome. Israel Medical Association Journal: Imaj. 2015;17(10):624-7.	Geen informatie over vervolgimmunisatie. Alleen over MDS als risico factor
Hamideh D, Peichev M, Viswanathan K. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease in the era of extended red cell typing: A single-center experience. Pediatric Blood and Cancer. 2015;62:S43.	Geen volledige publicatie (poster)
Dhar S, Basu S. Red cell alloimmunisation in oncology patients: A study from eastern India. Transfusion & Apheresis Science. 2015;52(3):345-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Desai PC, Deal AM, Pfaff ER, Qaqish B, Hebden LM, Park YA, et al. Alloimmunization is associated with older age of transfused red blood cells in sickle cell disease. American Journal of Hematology. 2015;90(8):691-5.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Delaney M, Taune-Wikman A, Van De Watering LM, Verdoes J, Emery SP, Murphy MF, et al. Red blood cell transfusion antigen matching influence on gestational outcomes (AMIGO) study. Transfusion. 2015;55:25A.	Geen volledige publicatie (poster) De studie is inmiddels in 2017 gepubliceerd en geincludeerd bij UV3
Casas J, Friedman DF, Jackson T, Vege S, Westhoff CM, Chou ST. Changing practice: red blood cell typing by molecular methods for patients with sickle cell disease. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1388-93.	*Voldoet niet aan PICO. achtergrond info*
Caamaño J, Musante E, Contreras M, Ulloa H, Reyes C, Inaipil V, et al. Frequency and specificity of red blood cell alloimmunization in chilean transfused patients. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2015;42(1):4-7.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Belsito A, Mancuso T, Costa D, Fiorito C, De Iorio G, Tartaglione I, et al. Evaluation and potential use of extended compatibility between donors and recipients for transfusions in thalassemia patients. Vox Sanguinis. 2015;109:292.	Geen volledige publicatie (poster)
Al-Habsi KS, Shih AW, Barty R, Wang G, Elahie A, Azzam M, et al. Red cell antigen genotyping compared to standard serological phenotyping in sickle cell disease patients in Canada: Potential for reducing alloimmunization. Blood. 2015;126(23):3404.	*Voldoet niet aan PICO. achtergrond info*
Qi X, Wagner A, Mnich T, Biscocho MJ, Lau K, Shehata N. High incidence of formation of additional RH antibodies in RH(D)-sensitized patients after intrauterine transfusion. Transfusion. 2014;54:18A.	Geen volledige publicatie (poster)
Pujani M, Pahuja S, Dhingra B, Chandra J, Jain M. Alloimmunisation in thalassaemics: a comparison between recipients of usual matched and partial better matched blood. An evaluation at a tertiary care centre in India. Blood Transfusion. 2014;12 Suppl 1:s100-4.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Jackups R, Woods D, Hayashi RJ, Hulbert ML. Designated donor program enrollment does not affect red blood cell alloimmunization rates in	Geen informatie over vervolgimmunisatie

children with sickle cell disease on chronic transfusion therapy. Blood. 2014;124(21).	
Dinardo CL, Sampaio LR, Fernandes FL, Mendrone A, Sabino EC. Transfusion of old Red Blood Cell (RBC) units and the risk of alloimmunization: A caseccontrol study. Transfusion. 2014;54:38A-9A.	*Voldoet niet aan PICO.* *risico bij oudere eenheden*
Thompson AA. Ideal donors, imperfect results in sickle cell disease. Blood. 2013;122(6):858-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Sins JWR, Zalpuri S, Cnossen MH, Rijneveld AW, Kerkhoffs JL, Van Meurs AH, et al. Alloantibody formation in patients with sickle cell disease. Vox Sanguinis. 2013;105:221.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. Transfusion. 2013;53(4):710-5.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Mohaseb SS. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion dependent thalassemic patients. Vox Sanguinis. 2013;105:215	Geen volledige publicatie (poster)
Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood. 2013;122(6):1062-71.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Winkler AM, Josephson CD. Transfusion practices for patients with sickle cell disease at major academic medical centers participating in the Atlanta Sickle Cell Consortium. Immunohematology. 2012;28(1):24-6.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Pulte D, Kay J, Harach M, Le N, Herman JH. Red cell alloimmunization in sickle cell disease: Benefit of extended crossmatching in adults. Blood. 2012;120(21).	Geen volledige publicatie (poster)
Papay P, Hackner K, Vogelsang H, Novacek G, Primas C, Reinisch W, et al. High risk of transfusion-induced alloimmunization of patients with inflammatory bowel disease. American Journal of Medicine. 2012;125(7):717.e1-8.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Zalpuri S, Zwaginga JJ, Le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, Van Der Bom JG. Red blood cell alloimmunization and number of red blood cell transfusions. Vox Sanguinis. 2011;101:72.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Saied DA, Kaddah AM, Badr Eldin RM, Mohaseb SS. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent Egyptian thalassemic patients. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2011;33(6):409-14.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
McPherson M, Haight AE, Jessup P, Castillejo M, Josephson C. Red blood cell (RBC) transfusion requirements during matched sibling donor bone marrow transplantation for sickle cell disease are lower in patients who receive extended RBC phenotype matching. Transfusion. 2011;51:113A.	*Voldoet niet aan PICO. O is niet antistofvorming, maar aantal transfusies*
Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, Cole L, Hassell K, Murphy JR, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). Transfusion. 2011;51(8):1732-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Kormoczi GF, Hackner K, Vogelsang H, Mayr WR, Primas C, Eser A, et al. High risk of red cell alloimmunization in patients with inflammatory bowel disease. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2011;38:15-6.	Geen volledige publicatie (poster)
Gupta R, Singh DK, Singh B, Rusia U. Alloimmunization to red cells in thalassemics: Emerging problem and future strategies. Transfusion and Apheresis Science. 2011;45(2):167-70.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Chaudhari CN. Red cell alloantibodies in multiple transfused thalassaemia patients. Medical Journal Armed Forces India. 2011;67(1):34-7.	*Voldoet niet aan PICO achtergrond*
Zalpuri S, Zwaginga JJ, Elshuis J, De Vries RRP, Brand A, Schonewille H, et al. Cumulative incidence of red blood cell alloimmunization. Vox Sanguinis. 2010;99:453.	*Voldoet niet aan PICO achtergrond*
Urwijitaroon Y. Red blood cell alloimmunization among thalassemic patients in Thailand: Analysis for improving transfusion management. Vox Sanguinis. 2010;99:421-2.	Geen volledige publicatie (poster)

Dias Zanette AM, de Souza Goncalves M, Vilasboas Schettini L, Magalhaes Aguiar L, Santos Bahia RC, Vasconcelos Nogueira LA, et al. Alloimmunization and clinical profile of sickle cell disease patients from Salvador-Brazil.(Summary for patients in Ethn Dis. 2010 Spring;20(2):195; PMID: 20506598). Ethnicity & Disease. 2010;20(2):136-41.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Boules HS, Al-Radwan R, Baure N, Al-Eraiby M, Baron M. RBC allo- and auto-immunization in children: A retrospective study. Vox Sanguinis. 2010;99:359.	Geen volledige publicatie (poster)
Kyriazi V, Evliati L, Koutsogianni P, Kalantzis D, Gerovaggeli E, Saridakis S, et al. Alloimmunization to erythrocyte antigens in transfusion-dependent patients with haemoglobinopathies: An experience from a greek blood transfusion service. Haematologica. 2009;94:282.	Geen volledige publicatie (poster)
Ameen R, Al Shemmari S, Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. Transfusion. 2009;49(8):1649-54.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Schonewille H, Brand A. Does an alloimmune response to strong immunogenic red blood cell antigens enhance a response to weaker antigens? Transfusion. 2008;48(5):958-63.	Geen informatie over vervolgimmunisatie
Noor Haslina MN, Ariffin N, Illuni Hayati I, Rosline H. Red cell immunization in multiply transfused Malay thalassemic patients. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health. 2006;37(5):1015-20.	Voldoet niet aan PICO.
Sakhalkar VS, Roberts K, Hawthorne LM, McCaskill DM, Veillon DM, Caldito GC, et al. Allosensitization in patients receiving multiple blood transfusions. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005;1054:495-9.	Geen informatie over vervolgimmunisatie

1.4 Kruisproef bij neonaten

Uitgangsvraag

Is het noodzakelijk om bij een 2e of volgende transfusie bij een neonaat <3 maanden naast de kruisproef, die uitgevoerd wordt met bloed van de moeder, ook een kruisproef met bloed van de neonaat te verrichten ter voorkoming van hemolyse?

Inleiding

In de richtlijn Bloedtransfusie uit 2011 wordt aangeraden om vóór erytrocytentransfusies bij neonaten een kruisproef in de IAT uit te voeren met materiaal van de moeder, om antistoffen tegen laagfrequent antigeen aan te tonen, die niet worden gedetecteerd met de testerytrocyten. Na de eerste transfusie kan er donorplasma aanwezig zijn bij het kind, dat antistoffen kan bevatten tegen een laagfrequent antigeen. Dit betekent dat bij volgende erytrocytentransfusies de kruisproef verricht moet worden met zowel het serum/plasma van de moeder als dat van het kind.

In de richtlijn (2011) is als opmerking echter toegevoegd dat in een aantal klinische omstandigheden de kruisproef van het kind achterwege kan blijven (CBO, 2011).

Door bij alle erytrocytentransfusies een kruisproef van het kind uit te voeren, is frequente afname van kruisbloed nodig bij neonaten, wat leidt tot meer prikmomenten bij het kind, sneller optreden van (iatrogene) anemie en als gevolg daarvan extra erytrocyten transfusies.

Het is de vraag of de huidige werkwijze noodzakelijk is of dat de kruisproef met materiaal van het kind bij transfusies achterwege kan blijven, ook gezien de eigenschappen en veiligheid van de bloedproducten die voor neonaten worden geproduceerd.

Zoeken en selecteren

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

> Is het noodzakelijk om bij een 2^{e} of volgende transfusie bij een neonaat <3 maanden naast de kruisproef, die uitgevoerd wordt met bloed van de moeder, ook een kruisproef met bloed van de neonaat te verrichten ter voorkoming van hemolyse?

P: neonaten die een vervolg bloedtransfusie moet ondergaan;
I: kruisproef met materiaal van alleen moeder;
C: kruisproef met materiaal van kind en moeder;
O: vorming van antistoffen, hemolyse bij de neonaat.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte vorming van antistoffen en hemolyse bij de neonaat een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

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 relevante zoektermen gezocht naar studies over kruisproeven bij moeder en pasgeborene, gepubliceerd na 1980 tot 2 oktober 2017, in het Engels of Nederlands. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 213 treffers op. In eerste instantie waren de selectiecriteria: vergelijkende studie naar het optreden van hemolyse of vorming van antistoffen bij neonaten bij kruisproef met eigen bloed in vergelijking met kruisproef met de moeder. Deze studies bleken er echter niet te zijn. Daarom heeft de werkgroep besloten ook te kijken naar niet vergelijkende studies waarin hemolyse en antistofvorming bij neonaten werd gerapporteerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. 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

Hoewel de studies van Floss (Floss, 1986) en Ludvigsen (Ludvigsen, 1987) oudere studies zijn, zijn de resultaten van deze studies nog relevant. De LISS-kolomtechniek met antiglobuline reagens gebruikt in de studie van Floss verschilt niet veel van de huidig gebruikte technieken.

In de studie van Floss werden zowel erytrocyten- als leukocyten- antilichaamvorming in neonaten na verschillende transfusies in de eerste weken van het leven onderzocht. Drieënvijftig neonaten ontvingen 683 erytrocytentransfusies van 503 verschillende donoren, plus 62 trombocyten, 4 granulocyten en 53 FFP-units gedurende de eerste vier maanden van het leven. Er werden 350 serum-samples afgenomen voor, tijdens en na de transfusies. De aanwezigheid van antistoffen werd getest bij 37C middels een twee cel irregulaire antistofscreening in LISS-techniek en na toevoeging van antiglobuline reagens.

In de studie van Ludvigsen werd de erytrocyten allo-antilichaam vorming bestudeerd in 90 neonaten die gemiddeld 14.1 transfusies (range 2 tot 35) ontvingen van gemiddeld 8.9 donoren tijdens de eerste drie maanden na de geboorte. Er werd gewerkt met een standaard irregulaire antistofscreening.

In de studie van Türkmen werden tussen 1994 en 2013 neonaten en kinderen (<3 jaar) geïncludeerd die hun eerste erytrocytentransfusie ondergingen, niet reeds gealloimmuniseerd waren en voor wie een follow-up antilichaambepaling was gedaan tussen 7 en 365 dagen na erytrocytentransfusie. Erytrocytentransfusies werden gematcht voor ABO, D en K. Leukocytendepletie werd uitgevoerd vanaf 2001. Er voldeden 1648 neonaten en kinderen aan de inclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was 24 dagen (IQR 6-141 dagen). De meerderheid van de neonaten (n=1130) werden geïncludeerd binnen de eerste 90 dagen na geboorte. Het mediaan aantal units RBC was 4 (range 1 tot 100).

Vorming van antistoffen

De vorming van antistoffen werd in drie studies voor in totaal 17911 neonaten bestudeerd. Geen van de neonaten vormden onverwachte RBC-antilichamen (Floss, 1986; Ludvigson, 1987). In de studie van Türkmen (2017) werden twee allo-antilichamen gevonden (anti-E en anti M).

Deze antistoffen werden gevonden bij kinderen op de leeftijd van 611 dagen, respectievelijk 181 dagen.

Antistoffen tegen M en E worden echter frequent geïdentificeerd in patiënten die geen transfusies hebben ondergaan en nooit zwanger zijn geweest en kunnen ook ontstaan door omgevingsfactoren. De auteurs noemen deze antilichamen “naturally occuring” antilichamen (natuurlijk voorkomend). Wat wel van belang is dat de neonaten in deze studie K compatibel werden getransfundeerd en dus geen allo-anti-K konden vormen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vorming van antistoffen staat op redelijk omdat er enkele prognostische studies zijn. De bewijskracht is niet verder verlaagd omdat de studie van Türkmen een recente studie is (sensitieve tests) en veel patiënten includeert, ondanks dat op basis van deze studie geen conclusies kunnen worden getrokken over anti-K vorming (omdat gematcht wordt voor ABO, D en K) bij neonaten.

Hemolyse bij de neonaat

Er waren geen studies die hemolyse bij de neonaat als uitkomstmaat rapporteerden.

Conclusies

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat neonaten (tot en met 3 maanden na de geboorte) geen risico hebben op allo-immunisatie door erytrocytentransfusie. *Bronnen (Floss, 1986; Ludvigsen, 1987; Türkmen, 2017)*

- GRADE	De literatuur search heeft geen studies opgeleverd met hemolyse bij de neonaat als directe uitkomstmaat.

Overwegingen

In de richtlijn 2011 stond in een aanbeveling dat, na de eerste transfusie bij de neonaat, ook gekruist diende te worden met materiaal van de neonaat zelf. De belangrijkste redenen hiervoor waren: mogelijke antistofvorming door de neonaat zelf en/of passieve overdracht van antistoffen vanuit donormateriaal. Uit de bovenvermelde literatuurstudie blijkt dat er redelijk bewijs is dat er bij neonaten tot en met 3 maanden na de geboorte geen risico is op allo-immunisatie door erytrocytentransfusies. Mogelijk bewijs voor passieve overdracht van antistoffen was destijds al mager (verwezen werd naar richtlijn BCSH (2004), maar daar is geen enkele uitspraak over passieve overdracht terug te vinden) en is ook niet naar voren gekomen bij de literatuurstudie zoals hier uitgevoerd. Een groot nadeel van kruisen met materiaal van de neonaat is de iatrogene anemie (met mogelijk transfusies als gevolg) door de herhaaldelijke bloedafnames bij de neonaat. Dit argument wordt ook aangedragen in andere richtlijnen (BSH, 2016).

De werkgroep is van mening dat bij transfusie bij een neonaat jonger dan drie maanden een kruisproef moet worden uitgevoerd met plasma van de moeder. De belangrijkste reden hiervoor is dat de titer van de erytrocytenantistoffen hoger is in moederlijk materiaal en er ook gemakkelijk voldoende materiaal beschikbaar is. Op deze manier wordt tevens voorkomen dat er iatrogene anemie bij de neonaat verergerd wordt door het afnemen van materiaal voor uitvoeren van kruisproeven. Het materiaal van de moeder dient, indien mogelijk, afgenomen te worden binnen 3 dagen vóór of na de bevalling (BSH, 2016). Een kruisproef met het bloed van de neonaat kan achterwege blijven, tenzij er bloedgroep incompatibel moet worden getransfundeerd (bijvoorbeeld Rhesus D positief bloed bij een Rhesus D negatief kind vanwege een allo-anti-c bij moeder) of indien materiaal van de moeder ontbreekt.

Aanbeveling

Verricht bij neonaten tot en met 3 maanden, indien mogelijk, de kruisproef met plasma van de moeder. De kruisproef van het kind kan achterwege worden gelaten, tenzij bloedgroep incompatibel moet worden getransfundeerd of als er geen materiaal van moeder beschikbaar is

Literatuur

Türkmen T, Qiu D, Cooper N, et al. Red blood cell alloimmunization in neonates and children up to 3 years of age. Transfusion. 2017;57(11):2720-2726. doi: 10.1111/trf.14273. Epub 2017 Sep 6.

Ludvigsen CW Jr, Swanson JL, Thompson TR, et al. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. Am J Clin Pathol. 1987 Feb;87(2):250-1. PubMed PMID: 3812356.

Floss AM, Strauss RG, Goeken N, et al. Multiple transfusion fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. Transfusion. 1986;26(5):419-22. PubMed PMID: 3765033.

New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al. On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. 2016.

Evidence-tabel

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ludvigsen, 1986	Type of study: Observational Setting: Hospital (newborn ICU) Country: Minnesota, USA Source of funding: Not stated	Inclusion criteria: neonates admitted to NICU and had been transfused at least three weeks earlier. Exclusion criteria: - N= 90 neonates (1269 transfusions) Mean age unknown Transfusions: Tot 1.269 (averate 14.1/neonate (range 2-35). Donors: Average number of different donor exposures: 8.9	Conventional test tuse methods with the use of six-cell panel of saline0suspended papainized or untreated RBC. Tests incubated at 4C, room temperature or 37C in saline or albumin media and included an antiglobulin phase when appropriate.	Endpoint of follow-up: unclear For how many participants were no complete outcome data available? N (%): - Reasons for incomplete outcome data described? -	Formation of allo-antibodies: No unexpected RBC alloantibodies were detected	Age of neonates unknown. Unclear when testing was performed (at how many weeks postexposure/what age).
Floss, 1985	Type of study: Observational Setting: Hospital Country:	Inclusion criteria: Premature infants admitted to hospital who received RBC-transfusions Exclusion criteria: -	LISS-antibody screen performed at 37C at age 4 months	Endpoint of follow-up: Not stated. For how many participants were no	Formation of allo-antibodies: 0 of 53 (0%) infants formed alloantibodies	Most transfusions were given during the first 6 weeks of life and for several months afterward. 53 neonates received 683 RBC transfusions, plus 62 platelet, 4 granulocyte, 53 FFP units.

	Iowa, USA Source of funding: Not stated	N= 53 neonates (683 RBC transfusions) Age Range: 0 to 31 months Donors: Mean 9 /infant		complete outcome data available? None		
Türkmen, 2017	Type of study: Retrospective cohort Setting: hospital Country: Germany Source of funding: not stated	Inclusion criteria: Neonates and children who received their first RBC transfusion between January 1994 and December 2013, who had at least one follow-up antibody screening between 7 and 365 days after RBC transfusion Exclusion criteria: patients who had performed alloantibodies and/or autoantibodies N=1648 median age (IQR): 24 days (6-141) Other important characteristics (confounders and effect modifiers):-	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Median f 4 RBC units (range 1-100) in a median of 2 RBC transfusion episodes (range 1-61).	Endpoint of follow-up: Allo-antibody formation or last transfusion within the observation period that had follow-up testing For how many participants were no complete outcome data available? N (%): all Reasons for incomplete outcome data described?-	Newly formed allo-antibodies: n=2 Anti- E (male, at 611 days of age after 4 RBC units in 3 transfusion episodes. First RBC transfusions at 464 days of age and last at 484 days of age) Anti-M (female, at 11 days of age after 1 RBC unit, detected at 181 days of age. This antibody reacted strongly in the saline phase of antibody identification test and demonstrated reactivity with homozygous test cells in the indirect AHG test only)	Study: comparison of alloimmunization between neonates and children <3 years to adults at risk of alloimmunisation (>45 years) Only data of neonates is described here. All patients were routinely screened for alloantibodies before RBC transfusion. Alloantibody screenings were performed using three-cell panels employing an anti-human globulin (AHG) gel column test (fron 1994-2003) an AHG solid-phase test (from 2004 to 2011) and an AHG gel column test (from 2012 to 2013). Screening cells were required to express C, Cq, c, D, E, e, K, k, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), S, s, M, N, P(1), Le(a) en Le(b). The duration of last antibody screening was median of 96 days (IQR 39-209; range 7-1368)

Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Türkmen, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	B
Ludvigsen, 1987	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	C
Floss, 1986	Yes	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	C

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

A2: Prospective inception cohort* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up.

B: Prospective cohort* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study

C: non-comparative study

*** untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
MEDLINE (OVID) <1946 to Present> & In-Process & Other Non-Indexed Citations	1 exp Erythrocyte Transfusion/ (7698) 2 Blood Transfusion/ or transfusion*.ab,ti. (120338) 3 exp Erythrocytes/ (165887) 4 (erythrocyte* or red blood cell* or red cell* or RBC* or whole blood).ab,ti. (246550) 5 3 or 4 (312256) 6 2 and 5 (21649) 7 1 or 6 (24687) 8 exp "Blood Grouping and Crossmatching"/ or exp Blood group incompatibility/ or exp Isoantigens/ or exp Isoantibodies/ (200095) 9 (crossmatch* or match* or isoantigen* or iso-antigen* or isoantibod* or iso-antibod* or alloantibod* or allo-antibod* or allo-antigen* or alloantigen* or 'maternal screening' or incompatibility test*).ab,ti. (403469) 10 8 or 9 (586735) 11 7 and 10 (4384) 12 exp Infant, newborn/ (561621) 13 (newborn* or new-born* or neonat* or pediatr* or paediatr* or infant*).ab,ti. (839124) 14 12 or 13 (1104918) 15 11 and 14 (736) 16 (previous* or multipl* or repeat* or recurr* or frequent).ab,ti. (3556009) 17 15 and 16 (200) 18 (English or dutch).la. (22692780) 19 17 and 18 (168) 20 limit 19 to yr="1980 -Current" (165) 1 exp Erythrocyte Transfusion/ (8024) 2 Blood Transfusion/ or transfusion*.ab,ti. (123911) 3 exp Erythrocytes/ (172106) 4 (erythrocyte* or red blood cell* or red cell* or RBC* or whole blood).ab,ti. (256508) 5 3 or 4 (324383) 6 2 and 5 (22429) 7 1 or 6 (25528) 8 exp "Blood Grouping and Crossmatching"/ or exp Blood group incompatibility/ or exp Isoantigens/ or exp Isoantibodies/ (207613) 9 (crossmatch* or match* or isoantigen* or iso-antigen* or isoantibod* or iso-antibod* or alloantibod* or allo-antibod* or allo-antigen* or alloantigen* or 'maternal screening' or incompatibility test*).ab,ti. (422722) 10 8 or 9 (612965) 11 7 and 10 (4580) 12 exp Infant, newborn/ (579017) 13 (newborn* or new-born* or neonat* or pediatr* or paediatr* or infant*).ab,ti. (872067) 14 12 or 13 (1145040) 15 11 and 14 (762) 16 (previous* or multipl* or repeat* or recurr* or frequent).ab,ti. (3716646) 17 15 and 16 (208) 18 (English or dutch).la. (23592579) 19 17 and 18 (176) 20 limit 19 to yr="1980 -Current" **(173)**	**213**
Embase (Elsevier)	#18 #17 NOT 'conference abstract'/it **(166)** #17 #15 AND #16 (499) #16 english:la OR dutch:la AND (1980-2017)/py 23,488,126 #15 #7 AND #10 AND #13 AND #14 (524)	

	#14 previous*:ab,ti OR multipl*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR recurr*:ab,ti OR frequent:ab,ti (4,703,375) #13 #11 OR #12 (1,349,265) #12 newborn*:ab,ti OR 'new-born*':ab,ti OR neonat*:ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR infant*:ab,ti (1,120,289) #11 'newborn'/exp (537,508) #10 #8 OR #9 (714,953) #9 crossmatch*:ab,ti OR match*:ab,ti OR isoantigen*:ab,ti OR 'iso-antigen*':ab,ti OR isoantibod*:ab,ti OR 'iso-antibod*':ab,ti OR alloantibod*:ab,ti OR 'allo-antibod*':ab,ti OR 'allo-antigen*':ab,ti OR alloantigen*:ab,ti OR 'maternal screening':ab,ti OR 'incompatibility test*':ab,ti (541,744) #8 'blood group typing'/exp OR 'blood group incompatibility'/exp OR 'alloantigen'/exp OR 'alloantibody'/exp (194,401) #7 #1 OR #6 (49,825) #6 #2 AND #5 (38,730) #5 #3 OR #4 (364,425) #4 erythrocyte*:ab,ti OR 'red blood cell*':ab,ti OR 'red cell*':ab,ti OR rbc*:ab,ti OR 'whole blood':ab,ti (316,015) #3 'erythrocyte'/exp (178,666) #2 'blood transfusion'/de OR transfusion*:ab,ti (195,851) #1 'erythrocyte transfusion'/exp (20,997)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Beavers C, Ayyoubi MT. A 1-day-old neonate presents with an unexpected antibody. Lab.Med. 2013 /;44(4):329-332	Exclusie: case report
Hata JL, Johnson MS, Booth GS. Neonatal alloimmunization: a rare case of multiple alloantibody formation in a patient with disseminated histoplasmosis. Transfusion 2013 May;53(5):1140-1141	Exclusie: case report
Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin.Fetal Neonatal Med. 2008 /;13(4):239-247	Exclusie: gaat om verlagen van transfusie trigger bij neonaten om transfusies te voorkomen. Beantwoord niet uitgangsvraag
Albiero AL, Novaretti MCZ, Llacer PED, Chamone DAF. Early primary immune response against erythrocytes: a case report. Transfus.Med. 2003 Apr;13(2):93-97	Exclusie: case report
Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. Transfusion 2000 Dec;40(12):1463-1468	exclusie: voldoet niet aan PICO
DePalma L, Criss VR, Roseff SD, Luban NL. Presence of the red cell alloantibody anti-E in an 11-week-old infant. Transfusion 1992 Feb;32(2):177-179	Exclusie: case report

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

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

- Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. 2016. (BSH, 2016).
- CBO richtlijn bloedtransfusie 2011. Module 3.3.2. en 3.2.1.

1.5 ABO-bloedgroep compatibiliteit bij plasmatransfusie

Uitgangsvraag

Is ABO identiek transfunderen bij patiënten die een plasmatransfusie ontvangen beter dan ABO compatibel transfunderen?

Inleiding

Plasma wordt bloedgroep ABO-compatibel gegeven, aangezien plasma antistoffen tegen bloedgroepantigenen A en B kan bevatten. In de richtlijn van 2011 paragraaf 3.9 wordt aanbevolen om meer onderzoek te verrichten. Dit naar aanleiding van twee studies (Benjamin, 1999 en Shanwell, 2009) die suggereren dat transfusie van ABO-compatibel – niet ABO identiek- plasma meer multi-orgaanschade en een hogere mortaliteit geeft, mogelijk door de vorming van complexen van antistoffen bij de ontvanger tegen vrij A en/of B in het plasmaproduct. De literatuursearch die uitgevoerd werd heeft als doel te onderzoeken of er nu meer bewijs is voor de bevindingen uit genoemde eerdere studies en of op basis daarvan de aanbeveling voor plasmatransfusie veranderd moet worden van ABO compatibel naar ABO identiek transfunderen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
Is ABO-identiek transfunderen bij patiënten die een plasmatransfusie ontvangen beter dan ABO-compatibel transfunderen?

P: patiënten die een plasmatransfusie ontvangen;
I: ABO-identiek transfunderen bij plasmatransfusies;
C: ABO-compatibel transfunderen;
O: morbiditeit en mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke 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 tot 31 maart 2017 met relevante zoektermen gezocht naar vergelijkend onderzoek waarbij transfunderen met ABO-identiek plasma en ABO-compatibel plasma werd vergeleken bij patiënten die een plasmatransfusie nodig hebben, gelet op de uitkomsten mortaliteit en morbiditeit. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 167 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde klinische studies of observationeel vergelijkend onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 19 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige

tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. 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 was een review met literatuur tot 2015 beschikbaar, die twee relevante studies bevatte die ook in de selectie waren geïncludeerd (Balvers, 2016). Door incorrecte gegevens in het review en beperkte weergave van details werd besloten tot het includeren van de losse studies in plaats van de review. De meta-analyse werd separaat opnieuw uitgevoerd.

Samenvatting literatuur

Shanwell (2009) bestudeerde alle patiënten uit de SCANDAT-database die een eerste geregistreerde plasmatransfusie ondergingen (18 jaar of ouder). Deze database bevat nationale gegevens. Zij vergeleken mortaliteit na transfusie met ABO-compatibel plasma mortaliteit na transfusies met ABO-identiek plasma, met een follow up van 14 dagen. Uiteindelijk omvatte het cohort 86.082 patiënten uit 29 Zweedse ziekenhuizen met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar (55% man).

Inaba (2010) heeft over een periode van negen jaar alle trauma patiënten geïncludeerd die een plasmatransfusie hebben ontvangen. In deze groep zijn de patiënten die ABO-compatibel plasma ontvingen vergeleken met de groep die ABO-identiek plasma ontvingen, met betrekking tot mortaliteit en morbiditeit. In verband met grote verschillen zijn de twee groepen gematched naar profiel volgens propensity score matching. De groep bestond uiteindelijk uit 2x284 patiënten (gemiddelde leeftijd 34.0 (17.5) en 80.8% man).

In de CBO-richtlijn van 2011 werden de resultaten gerapporteerd van Benjamin (1999). Deze studie is in de huidige literatuursearch niet gevonden. Dit komt doordat de referentie van Benjamin (1999) een letter tot the editor is en geen peer reviewed publicatie van een studie. Deze letter to the editor verwijst naar een eerdere studie van Benjamin over beenmergtransplantatiepatiënten (andere patiëntpopulatie). Beide publicaties voldoen niet aan de inclusiecriteria en zijn daarom niet meegenomen in de systematische literatuuranalyse.

Resultaten

Mortaliteit

In de studie van Shanwell (2009) werd geen significant verschil gevonden in mortaliteit binnen 14 dagen tussen patiënten die een ABO-compatibele plasmatransfusie ondergingen (8,99%) ten opzichte van patiënten die een ABO-identieke transfusie ondergingen (8,14%): RR 1,06; 95% BI 0,997-1,13. In deze analyse was gecorrigeerd voor een aantal potentiële confounders, maar niet voor comorbiditeit.

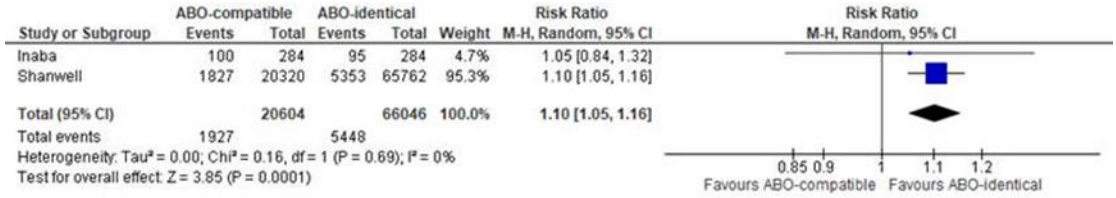
Een aanvullende analyse werd uitgevoerd waarin patiënten die de eerste dag na transfusie overleden werden vergeleken met zij die overleefden. Uit de resultaten is echter onduidelijk welk effect precies wordt bekeken (dosis plasma of compatibiliteit).

De studie van Inaba (2010) vond geen significant verschil in mortaliteit tussen patiënten die een ABO-compatibele plasmatransfusie ondergingen in vergelijking met patiënten die een ABO-identieke transfusie ondergingen (35,2% versus 33,5; p=0,66).

Een meta-analyse die voor deze uitkomstmaat werd uitgevoerd resulteerde en een klein, maar significant verschil in mortaliteit ten voordele van plasma transfusie met ABO-identiek plasma. In totaal overleden in de ABO-compatible groep 1927 van 20604 patiënten (9,4%) van de patiënten in vergelijking met 5448 van 66046 patiënten (8,2%) in de identieke groep (R 1,10 (1,05-1,16 zie figuur 1.6).

In deze analyse wordt echter niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders.

Figuur 1.6 Meta-analyse: risico op mortaliteit bij transfusie met ABO-compatibel plasma ten opzichte van ABO-identiek plasma



Morbiditeit

Inaba (2010) heeft het effect van een ABO-compatibele en ABO-identieke plasmatransfusie vergeleken op het totaalaantal complicaties, en specifiek voor ARDS en sepsis. Voor alle drie de uitkomsten was er een significant verschil ten nadele van de groep die ABO-compatibel plasma had ontvangen: totaal aan complicaties: 53,5% versus 40,5%; p=0.002; ARDS: 19,4% versus 9,2%; p=0,001; sepsis 38,0% versus 28,9%; p=0,02.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met 2 niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit om een conclusie te trekken over de mortaliteit na een plasmatransfusie met ABO-identiek plasma in vergelijking met een transfusie met ABO-compatibel plasma. *Bronnen (Shanwell,2009; Inaba, 2010)*

Morbiditeit

Zeer laag GRADE	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit om een conclusie te trekken over de morbiditeit (totaal, ARDS en sepsis) na aan

	plasmatransfusie met ABO-identiek plasma in vergelijking met een transfusie met ABO-compatibel plasma. *Bronnen (Inaba, 2010)*

Overwegingen

De hier uitgevoerde literatuursearch levert twee relevante studies op (Inaba, 2010; Shanwell, 2009). De in de vorige richtlijn genoemde studie van Benjamin voldeed niet aan de selectiecriteria voor de systematische literatuuranalyse (letter to the editor, geen volledige (peer reviewed) studie) (Benjamin,1999). Hoewel de uitkomsten van de geselecteerde studies suggereren dat transfusie van niet ABO-identiek plasma meer multi-orgaanschade en een hogere mortaliteit geeft, mogelijk door de vorming van complexen van antistoffen en vrij A en/of B, heeft dit niet geleid tot enig (gepubliceerd) vervolgonderzoek. De bewijskracht van beide studies is zeer laag, en hebben niet geleid tot aanbevelingen in andere internationale richtlijnen (zoals die van de AABB (USA) en United Kingdom Blood Services). Hoewel het gezien de lange houdbaarheid van plasma en de logistiek eromheen best mogelijk is om ABO-bloedgroep identiek te transfunderen, kan het doorvoeren ervan leiden tot verlies van plasma eenheden omdat de kans dat reeds ontdooide eenheden alsnog binnen 24 uur aan een patiënt gegeven kunnen worden afnemen.

Gezien de zeer lage bewijslast van de beschikbare literatuur en het verkleinen van de kans dat reeds ontdooide plasma eenheden alsnog gebruikt kunnen worden, is de werkgroep van mening dat het niet zinvol is te streven naar het transfunderen van ABO-identieke plasma eenheden.

Aanbeveling

ABO identiek transfunderen bij patiënten die een plasmatransfusie ontvangen is niet (voldoende) bewezen beter dan ABO compatibel transfunderen. Selecteer minimaal ABO compatibele plasma eenheden.

Literatuur

Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of ABO-identical versus ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. Arch.Surg. 2010;145(9):899-906.

Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. Vox Sang. 2009;96(4):316-323.

Balvers K, Saleh S, Zeerleder SS, et al. Are there any alternatives for transfusion of AB plasma as universal donor in an emergency release setting?. Transfusion. 2016;56(6):1469-1474.

Benjamin RJ, Antin JH. ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. Transfusion. 1999;39(11-12):1273-4. PubMed PMID: 10604259.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Shanwell, 2009	Type of study: retrospective cohort study Setting: Swedish patients who received plasma transfusion from database SCANDAT Country: Sweden Source of funding: regional agreement Stockholm County council and Karolinska Institutet	Inclusion criteria: Adult patients (≥18yrs) with first recorded allogeneic plasma transfusion Exclusion criteria: history of transplantation or transfusion, blood group AB, blood from donor with unknown blood group N total at baseline: Intervention: 20,320 Control: 65,762 Important prognostic factors[2]: *Median Age (min-max): I: 69 (18-100) C: 70 (18-105)* *Sex: I: 57.3% M C: 54.9% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Plasma transfusion with ABO compatible plasma	Describe control (treatment/procedure/test): Plasma transfusion with ABO identical plasma	Length of follow-up: 14 days Loss-to-follow-up: n.a. Incomplete outcome data: None described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality ABO compatible: 8.99 vs ABO identical 8.14% After adjustment for confounders: RR 1.06 (0.997-1.13); p=0.06;	A supplementary analysis was performed to compare pts who died the first day with pts who survived. From the results they present it is unclear whether they studied dose or compatibility (related to the outcome)

		Groups comparable at baseline?					
Inaba, 2010	Type of study: retrospective cohort study Setting: level 1 trauma center Country: Los Angeles, California, US Source of funding: none reported	<u>Inclusion criteria</u>: All trauma patients who received plasma (200-2008) <u>Exclusion criteria</u>: Blood group AB, patients who received ABO incompatible plasma <u>N total at baseline</u>: Intervention: 338 Control: 2352 <u>After propensity score matching:</u> 284 matched pairs <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age (SD):* *I: 33.9 (17.6)* *C: 34.2 (17.4)* *Sex:* *I: 80.6% M* *C: 80.6% M* Groups comparable at baseline? No (propensity score matching)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Plasma transfusion with ABO compatible plasma	Describe control (treatment/procedure/test): Plasma transfusion with ABO identical plasma	<u>Length of follow-up</u>: Not defined; duration of hospital stay <u>Loss-to-follow-up</u>: Not defined <u>Incomplete outcome data</u>: Not defined	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality</u> I: 35.2% C: 33.5% P=0.66 <u>Overall complications</u> I: 53.5% C: 40.5% P=0.002 <u>ARDS</u> I: 19.4% C: 9.2% P=0.001 <u>Sepsis</u> I: 38.0% C: 28.9% P=0.02	Patients with blood group O had a significantly higher complication rate for overall complications (50.9% vs 40%; p=0.03) and ARDS (17.4% vs 7.8% , p<0.001) with transfusion of ABO compatible plasma Complication rates between recipient blood groups were not significantly different with transfusion of ABO compatible plasma.

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 tabel

	Pre-intervention		*At intervention*	*Post-intervention*			
Study reference	**Risk of Bias due to confounding[1]**	**Risk of Bias in selection of participants into the study[2]**	**Risk of Bias in measurement of exposure[3]**	**Risk of Bias due to departures from intended exposure(s)[4]**	**Risk of Bias due to missing data[5]**	**Risk of Bias in measurement of outcomes[6]**	**Risk of Bias in selection of the reported result[7]**
Shanwell, 2009	Moderate; morbidity not taken into account	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate; supplementary analysis only describes results for compatible transfusions
Inaba, 2010	Moderate; potential confounding by indication	Low	Low	Low; propensity score matching	Low	Low	Low

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	Search Strategy: 1 Blood transfusion/ (58257) 2 transfusi*.ti,ab. (94190) 3 Plasma/ (20307) 4 (plasma or plasmas).ab,ti. (784585) 5 1 or 2 (119174) 6 3 or 4 (788173) 7 5 and 6 (11070) 8 ABO Blood-Group System/ (14357) 9 (ABO or AB0 or 'blood group*').ab,ti. (24924) 10 8 or 9 (29833) 11 7 and 10 (415) 12 limit 11 to yr="1975 -Current" (400) 13 (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/)) (307790) 14 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1669434) 15 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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/ (2761108) 16 12 and (13 or 14 or 15) (124) Gebruikte filters voor onderverdeling in studietypes resultaten: Regel 13: systematische reviews Regel 14: RCTs Regel 15: observationeel onderzoek zelfde zoekstrategie in 1 regel (voor snelle update, maar nog zonder filters): (Plasma/ or plasma.ab,ti. Or plasmas.ab,ti.) and (Blood transfusion/ or transfusi*.ab,ti.) and (ABO Blood-Group System/ OR ((ABO or AB0 or 'blood group*').ab,ti.)) *Limit to yr="1975-current"*	124
Embase.com	No. Query Results #18 #14 AND (#15 OR #16 OR #17) 106 #17 '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 1649942 #16 '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 1953166 #15 '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) 310667 #14 #13 NOT 'conference abstract'/it AND (1975-2017)/py 498 #13 #9 AND #12 1194 #12 #10 OR #11 37308 #11 abo:ab,ti OR ab0:ab,ti OR 'blood group*':ab,ti 33310 #10 'blood group abo system'/exp 12373 #9 #1 OR #8 22349 #8 #6 AND #7 20975 #7 #4 OR #5 211347 #6 #2 OR #3 964111	106

	#5 transfusi*:ab,ti 141400 #4 'blood transfusion'/exp 158094 #3 plasma:ab,ti OR plasmas:ab,ti 951955 #2 'plasma'/exp 146442 #1 'plasma transfusion'/exp 3726 Gebruikte filters voor onderverdeling in studietypes resultaten: Regel #15: systematische reviews Regel #16: RCTs Regel #17: observationeel onderzoek Zelfde zoekstrategie in 1 regel (voor snelle update, maar nog zonder methodologische filters): 'plasma transfusion'/exp OR 'plasma'/exp OR plasma:ab,ti OR plasmas:ab,ti AND ('blood transfusion'/exp OR transfusi*:ab,ti) AND ('blood group abo system'/exp OR abo:ab,ti OR 'blood group*':ab,ti) NOT 'conference abstract'/it AND (1975-2017)/py	
	Totaal aantal referenties na ontdubbelen	167

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Balvers K, Saleh S, Zeerleder SS, Klinkspoor JH, Goslings JC, Juffermans NP. Are there any alternatives for transfusion of AB plasma as universal donor in an emergency release setting?. Transfusion 2016 Jun;56(6):1469-1474	Door incorrecte gegevens in het review en beperkte weergave van details werd besloten tot het includeren van de losse studies in plaats van de review.
Dunbar NM, Katus MC, Freeman CM, Szczepiorkowski ZM. Easier said than done: ABO compatibility and D matching in apheresis platelet transfusions. Transfusion 2015 Aug;55(8):1882-1888	vragenlijst, geen score op hemolyse oid
Godin MM, Souza LdO, Schmidt LC, Vieira LM, Diniz RS, Dusse LMS. Dangerous universal donors: the reality of the Hemocentro in Belo Horizonte, Minas Gerais. Rev.bras.hematol.hemoter 2016 Jul-Sep;38(3):193-198	(alleen titerbepalingen
Novak DJ, Bai Y, Cooke RK, Marques MB, Fontaine MJ, Gottschall JL, 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 Jun;55(6):1331-1339	
Zielinski MD, Schrager JJ, Johnson P, Stubbs JR, Polites S, Zietlow SP, et al. Multicenter comparison of emergency release group A versus AB plasma in blunt-injured trauma patients. Clin.Transl.Sci. 2015 Feb;8(1):43-47	Bestudeerde groep is een mix van allerlei bloedgroepen, niet duidelijk is welke groep incompatibel, dan wel compatibel, dan wel identiek heeft gekregen. Wat mij betreft onmogelijk om conclusies te trekken over compatibel versus identiek. Zelfs onduidelijk om incompatibel versus compatibel te duiden. Daarom wat mij betreft niet geschikt.
Refaai MA, Fialkow LB, Heal JM, Henrichs KF, Spinelli SL, Phipps RP, et al. An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients. Vox Sang. 2011 Jul;101(1):55-60	Trombocytentransfusies, niet plasmatransfusie
Henrichs KF, Howk N, Masel DS, Thayer M, Refaai MA, Kirkley SA, et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence. Transfusion 2012 Mar;52(3):635-640	Plasma is bij compatibele (niet identieke) plaatjestransfusies weggewassen. Daarom niet te gebruiken als input voor onze onderzoeksvraag.

Chhibber V, Greene M, Vauthrin M, Bailey J, Weinstein R. Is group A thawed plasma suitable as the first option for emergency release transfusion? (CME). Transfusion 2014 quiz 1750; Jul;54(7):1751-1755	Er is alleen gekeken naar patiënten die incompatibel plasma hebben gekregen (niet compatibel) en de mate van hemolyse
28 de Franca NDG, Poli MCC, Ramos PGdA, Borsoi CSdR, Colella R. Titers of ABO antibodies in group O blood donors. Rev.bras.hematol.hemoter 2011;33(4):259-262	Alleen titerbepalingen
Jilma-Stohlawetz P, Kursten FW, Walasek C, Horvath M, Leitner G, List J, et al. Safety of a universal, virus-inactivated and prion-depleted, pharmaceutical-quality plasma: a randomized, double-blind, clinical trial in healthy volunteers. Transfusion 2011 Jun;51(6):1228-1240	gaat alleen over virusveiligheid ed. Niet geschikt.
Josephson CD, Castillejo M, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. Transfus.Apheresis Sci. 2010 Feb;42(1):83-88	Alleen titerbepalingen
Solheim BG, Chetty R, Oystein F. Indications for use and cost-effectiveness of pathogen-reduced ABO-universal plasma. Curr.Opin.Hematol. 2008 /;15(6):612-617	Geen klinische uitkomstmaten beschreven
Easmin F, Rahman A, Sultana N, Hoque MM, Islam K, Shorminm S, et al. Study of hemolysintitre in ���O��� group donors. J.Med. 2015 2015/;16(2):93-96	Alleen titerbepalingen
Issitt RW, Crook RM, Cross NT, Shaw M, Robertson A, Burch M, et al. Incompatible ABO-plasma exchange and its impact on patient selection in paediatric cardiac transplantation. Perfusion 2012 Nov;27(6):480-485	gaat over plasmaferese bij ABO incompatibele hart transplantaties
Karafin MS, Blagg L, Tobian AAR, King KE, Ness PM, Savage WJ. ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions. Transfusion 2012 Oct;52(10):2087-2093	artikel gaat om ABO titers in relatie tot hemolyse. Kan niet gebruikt worden voor onze onderzoeksvraag.
Lapierre V, Mahe C, Auperin A, Stambouli F, Oubouzar N, Tramalloni D, et al. Platelet transfusion containing ABO-incompatible plasma and hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic transplantation in young children. Transplantation 2005 Aug 15;80(3):314-319	gaat om kinderen en hepatic veno-occlusive disease, en daarnaast alleen om incompatibel plasma.
Josephson CD, Mullis NC, Van Demark C, Hillyer CD. Significant numbers of apheresis-derived group O platelet units have "high-titer" anti-A/A,B: implications for transfusion policy. Transfusion 2004 Jun;44(6):805-808	er zijn alleen titerbepalingen uitgevoerd, geen klinische uitkomst.

1.6 ABO-bloedgroep compatibiliteit bij trombocytentransfusies

Uitgangsvraag

Zijn ABO-identieke trombocytentransfusies beter dan ABO-compatibele transfusies en met welke factoren (ABO, RhD, HLA-antistoffen en HPA-antistoffen) moet rekening worden gehouden bij de selectie van trombocytenconcentraten?

Inleiding

In de richtlijn bloedtransfusie 2011 werd reeds beschreven dat major ABO-incompatible trombocyten resulteren in een 10-35% lagere transfusieopbrengst dan ABO-compatible trombocyten (Lee 1989; Heal, 1993; Shehata, 2009; Julmy, 2009). Na meerdere ABO incompatibele transfusies kan bij de ontvanger de anti-A en/of anti-B-titer stijgen en bij een IgG en/of IgM titer van >128 is de opbrengst en overleving van A1, B en A1B incompatibele trombocyten vaak onvoldoende. Dit is in 2 gerandomiseerde onderzoeken (Lee, 1989; Heal, 1993) aangetoond en in 2 grote observationele studies (TRAP, 1997; Julmy, 2009) bevestigd. Na minor ABO incompatibele trombocytentransfusie kan een positieve directe antiglobulinetest (DAT) het gevolg zijn van transfusie van incompatibel plasma. Dit gaat meestal gepaard met geringe hemolyse, hoewel naar schatting in circa 1 op 9000 patiënten minor incompatibele trombocytentransfusies ernstige, zelfs letale hemolyse en nierfalen veroorzaken (Mair, 1998; Larsson, 2000; Lozano, 2003; Harris, 2007). Voor deze richtlijn werd echter niet systematisch uitgezocht of identiek transfunderen moet worden verkozen boven compatibel transfunderen. Identiek transfunderen heeft gevolgen voor het voorraadbeheer van trombocytenconcentraten bij Sanquin en de ziekenhuizen. Daarom worden de aanbevelingen uit de richtlijn uit 2011 maar beperkt gevolgd.

In deze module wordt gekeken of een ABO-identieke trombocytentransfusie in vergelijking met ABO-major incompatibele of ABO-minor-incompatibele trombocytentransfusie bewezen een betere opbrengst, verminderde morbiditeit of verminderde mortaliteit geeft.

Met betrekking tot de ABO-compatibiliteit van trombocyten kunnen de volgende 4 groepen onderscheiden worden:

1) Major en minor compatibel (identiek): gelijke antigenen en gelijke antistoffen bij donor en ontvanger. A naar A, B naar B, O naar O en AB naar AB.
2) Minor incompatibel: geen antistoffen in plasma ontvanger die kunnen reageren met de trombocyten van de donor. Wel antistoffen van de donor die kunnen reageren met de trombocyten van de ontvanger. Donor O en ontvanger A, B of AB, Donor A of B en ontvanger AB.
3) Major incompatibel: antistoffen in het plasma van de ontvanger die kunnen reageren met de trombocyten van de donor. Geen antistoffen van de donor die kunnen reageren met de trombocyten van de ontvanger. Donor A, B of AB en ontvanger O; Donor AB en ontvanger A of B.
4) Major en minor incompatibel: zowel antistoffen in plasma ontvanger die kunnen reageren met de trombocyten van de donor als antistoffen van de donor die kunnen reageren met de trombocyten van de ontvanger Donor A en ontvanger B, Donor B en ontvanger A.

Zoeken en selecteren

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

Is ABO-identiek transfunderen bij patiënten die een trombocytentransfusie ontvangen beter dan compatibel transfunderen?

P: patiënten die een trombocytentransfusie ontvangen;
I: ABO identieke trombocytentransfusie;
C: ABO niet-identieke trombocytentransfusie of ABO-minor incompatibele trombocytentransfusie of ABO major incompatibele trombocytentransfusie;
O: morbiditeit, mortaliteit en trombocytenopbrengst.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte morbiditeit en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en trombocytenopbrengst een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. 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 relevante zoektermen gezocht naar studies over ABO-identieke en compatibele trombocytentransfusies gepubliceerd na 1990 tot 29 maart 2017, in alle talen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 221 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie naar het optreden van morbiditeit, mortaliteit en trombocytenopbrengst bij ABO-identiek transfunderen in vergelijking met niet-identiek transfunderen en minimaal 20 patiënten per groep. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), In aanvulling op de literatuursearch zijn uit de referentielijst van een review van Shehata (2009) 3 additionele studies geïdentificeerd die niet uit de primaire search naar voren waren gekomen en 7 studies definitief geselecteerd.

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. 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

In de retrospectieve studie van Blumberg (2001) werd de mortaliteit en morbiditeit onderzocht bij patiënten die een hartoperatie ondergingen en ABO-identieke of niet-identieke trombocytentransfusies ontvingen. Volwassen patiënten werden geïncludeerd die trombocytentransfusies ontvingen en een coronaire bypassoperatie, hartklepvervanging of beide procedures, in de tweede helft van 1997 of 1998. Gegevens werden verkregen uit medische dossiers, informatiesysteem van het laboratorium en gegevens van de transfusieservice. 114 patiënten ontvingen ABO-identieke trombocytentransfusies, hiervan was de gemiddelde leeftijd 72 jaar en was 40% vrouw. De groep die niet-identieke ABO-trombocytentransfusies ontving bestond uit 42

patiënten met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar waarvan 57% vrouw was. Het aantal ontvangen trombocytentransfusies (gemiddelde±SD) in de ABO niet-identieke groep was groter (2,1 ± 2,4) dan dat van de identieke groep (1,4 ± 0,77), (P =0,053). Om geen patiënten mee te nemen die zeer waarschijnlijk ongewoon veel bloed zijn verloren, hebben de onderzoekers ook een subset analyse gedaan met patiënten die minder of gelijk aan twee pools van vijf trombocyten elk ontvingen. Dit betrof 89% van de originele populatie en deze groep was vergelijkbaar bij baseline. In de samenvatting van de literatuur zijn de resultaten van deze subset analyse beschreven.

In de retrospectieve studie van Lin (2002) werden de mortaliteit, morbiditeit en trombocytenopbrengst onderzocht bij patiënten die binnen 72 uur na een cardiovasculaire operatie een identieke of niet-identieke trombocytentransfusie ontvingen. Er werden 1691 patiënten geïncludeerd die een operatie ondergingen tussen november 1989 en december 1999. Een secundaire analyse werd uitgevoerd om subgroepen te vergelijken. Dit betrof groepen die identieke, minor-incompatibele, major-incompatibele en zowel minor als major-incompatibele trombocytentransfusies ontvingen. Hiervoor werd de eerste trombocytentransfusie van alle patiënten geanalyseerd, zowel patiënten die één trombocytentransfusie ontvingen als van patiënten die er meerdere ontvingen, en werden de gegevens van patiënten die slechts één trombocytentransfusie ontvingen afzonderlijk geanalyseerd.

In de prospectieve observationele studie van Pavenski (2010) werden de absolute count increment (ACI) en de corrected count increment (CCI) onderzocht bij patiënten met niet-oncologische hematologische aandoeningen, die ABO-identieke, ABO-major incompatibele of ABO-minor-incompatibele trombocytentransfusie ontvingen Alle patiënten tussen april 1993 en juni 1997 een trombocytentransfusie ontvingen werden geïncludeerd. Alleen de eerste transfusie werd geïncludeerd in de analyse. In totaal werden 1030 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar (range 54 tot 71), waarvan 691 (67,1%) man. 644 (62,5%) van de totale populatie ontving een trombocytentransfusie ten gevolge van een hartoperatie. De mediaan van ACI en CCI was gelijk voor de identieke en minor-incompatibele transfusiegroepen. In de analyse werden deze groepen samengenomen.

In de retrospectieve studie van Shanwell (1991) werd het effect van ABO-minor incompatibele en ABO-identieke trombocytentransfusies bij 81 patiënten die een beenmergtransplantatie ondergingen onderzocht. In de identieke groep was de leeftijd 27 jaar (mediaan), (range 1 tot 54) en in de minor-incompatibele groep was de leeftijd 20 jaar (mediaan), (range 1 tot 58).

De studie van Triulzi (2012) worden secondaire analyses beschreven op de trombocytentransfusiedata uit de prospectieve randomized Platelet Dose Study (PLADO). Deze multicenter studie vergeleek drie verschillende doseringsstrategieën voor profylactische trombocytentransfusies bij patiënten met hemato-oncologische aandoeningen. De primaire uitkomstmaat was bloeding. De PLADO-studie includeerde tussen 2004 en 2007, 1231 patiënten van 26 verschillende centra. Deze patiënten werden gerandomiseerd over de drie verschillende doseringsgroepen. De leeftijd was 46,6 jaar (mediaan), (range 31,2 tot 58,6), waarvan 751 (61%) man. Triulzi (2017) hebben analyses verricht om de impact van andere trombocytenkarakteristieken, zoals trombocyten ABO-compatibiliteit, op trombocytenopbrengst en bloeding te onderzoeken. Van de 1231

patiënten was de matching status bekend van 778 patiënten, waarvan 38 werden geëxcludeerd. In de ABO-identieke groep zaten 467 patiënten, in de ABO-minor incompatibele groep 75 en in de ABO-major incompatibele groep 198. De verkregen vorm trombocyten ABO-compatibiliteit was gebaseerd op lokaal beleid.

De volgende studies zijn geïncludeerd na het raadplegen van de referentielijst uit het systematische review van Shehata (2009)

In de prospectieve observationele studie van Balduini (2001) werd de 16-uurs CCI onderzocht bij kinderen die ABO-identieke of ABO niet-identieke trombocytentransfusie ontvingen. In totaal werden 87 patiënten geïncludeerd die tussen februari 1995 en augustus 1999 een hematopoietische stamceltransplantatie hebben ondergaan. De gemiddelde leeftijd was 120 maanden (range 5 tot 216) en meer dan de helft was man (55%). De analyse is verricht per transfusie en niet per patiënt, het totaalaantal identieke trombocytentransfusies was 238 en het aantal niet-identieke 360.

In de prospectieve observationele studie van Heim et al. (2008) werden transfusiereacties en de CCI onderzocht bij patiënten die ABO identieke, ABO-major incompatibele, ABO-minor-incompatibele of ABO major- en minor incompatibele trombocytentransfusie ontvingen. In totaal werden 672 patiënten geïncludeerd die tussen 1997 en 2004 behandeld werden voor hematologische maligniteiten. De leeftijd van de patiëntenpopulatie was 43 jaar (mediaan), (range 0.08 tot 91) en meer dan de helft was man (55%).

Resultaten

Morbiditeit

Transfusiereacties

Koorts, huiduitslag, urticaria, rillingen en erytheem werden door de auteurs als transfusiereacties gedefinieerd. Er werden geen specifieke getallen gerapporteerd voor de interventie en controlegroep. De auteurs noemen in de tekst wel dat er geen associatie tussen transfusiereacties en matchingsbeleid werd gevonden (Heim, 2008).

Hemolyse

Door de auteurs werd geen data gerapporteerd, maar in de conclusie wordt vermeld dat er geen klinisch bewijs is voor hemolyse (Shanwell, 1991).

Tijd tot ≥graad 2 bloeding

In de studie van Triulzi (2017) wordt niet gerapporteerd hoeveel patiënten per ABO-matching groep een bloeding kregen. Wel benoemen de auteurs in een multivariaat model dat ABO-matching compatibiliteit niet de tijd tot het optreden van een ≥graad 2 bloeding voorspelde (P = 0,33) (Triulzi, 2017).

Mortaliteit

Twee studies rapporteerden de mortaliteit. In de studie van Blumberg (2001) was de mortaliteit (in het ziekenhuis) in de identieke trombocytentransfusie groep, 2 van de 114 patiënten (1,9%) in vergelijking met 3 van de 35 patiënten (8,6%) in de niet-identieke trombocytentransfusie groep (p=0,10).

In de studie van Lin (2001) was de mortaliteit (<30 dagen) in de identieke trombocytentransfusie groep, 96 van de 1008 patiënten (10%) in vergelijking met 66 van de 683 patiënten (10%) in de niet-identieke trombocytentransfusie groep (p>0,05).

Trombocytenopbrengst

Er waren twee studies die ACI als uitkomstmaat rapporteerden met in totaal 1,808 patiënten (zie tabel 1.7). Er waren vijf studies die CCI als uitkomstmaat rapporteerden, in totaal 4,220 patiënten (zie tabel 1.8).

Tabel 1.7 Uitkomstmaat ACI (absolute count increment= platelet number after transfusion-platelet number before transfusion)

Auteur	ABO Identiek	ABO-minor incompatibel	ABO-major incompatibel	Anders	Identiek significant beter?
Pavenski, 2010 (n=1030 patiënten)	$35*10^9$ (IQR, 18 to 55)[1]		$31*10^9$ (IQR, 13 to 51)[1]		Nee (p=0,15)
Triulsi, 2012 (n=778 patiënten) 4h ACI	Geen data beschikbaar	Geen statistisch significant verschil, geen verder data beschikbaar.	Statistically smaller increments, but the magnitude of the difference was small (2249/µL, P<0,01).		Ja ten opzichte van major
Triulsi, 2012 (n=778 patiënten) 24h ACI	Geen data beschikbaar	Geen statistisch significant verschil, geen verder data beschikbaar.	Statistically smaller increments, but the magnitude of the difference was small (2635/µL, p<0,01).		Ja ten opzichte van major

Tabel 1.8 uitkomstmaat CCI (corrected count increment = post – pretransfusie trombocytengetal (10^9/L) x lichaamsoppervlak (m^2) / aantal toegediende trombocyten (10^{11})

Auteur	ABO identiek	ABO-minor incompatibel	ABO-major incompatibel	Anders	Identiek significant beter?
Balduini, 2001 (n=87 patiënten)	5,72 ± 8,232[2]	5,87 ± 8,48 (p=0,862) [2]			Nee
Lin, 2002 (n=1691 patiënten) Zowel voor eerste als tweede transfusie	21,9 ± 30,0 [2]	21,8 ± 34,10 (P>0,05) [2]			Nee
Heim, 2008 (n=672 patiënten)	15,0 ± 9,5[2]	13,0± 10,0[2] (p<0,00)	12,7± 8,4[2] (p<0,00)	Bidirectional: 11,1± 8,0[2] (p<0,00)	Ja
Triulsi, 2012 (n=778 patiënten) Zowel voor 4h	Geen data beschikbaar	Geen data beschikbaar	Statistically smaller increments, 1378 lower, p<0,01).		Ja ten opzichte van major
Triulsi, 2012 (n=778 patiënten) 24h CCI	Geen data beschikbaar	Geen statistisch significant verschil, geen verder data beschikbaar.	Statistically smaller increments, 1770 lower, p<.01).		Ja ten opzichte van major

Pavenski, 2010 (n=1030 patiënten)	18,6 (IQR, 10,2 to 28,4)[1]		15,2 (IQR, 4,7 to 25,7) (p=0.05) [1]		Ja
P-waarde versus Identiek [1] = mediaan [2] = gemiddelde					

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit startte op matig gezien er alleen niet gerandomiseerde studies geïncludeerd zijn. Verder is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien imprecisie (klein aantal events) en beperkingen in de studieopzet (geen of onvoldoende correctie voor confounders).

De bewijskracht voor trombocytenopbrengst is van matig met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet (geen of onvoldoende correctie voor confounders) en inconsistentie (verschillende studies trekken andere conclusies).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Er lijkt mogelijk geen verschil te zijn in mortaliteit tussen groepen die ABO-identieke en ABO niet-identieke trombocytentransfusies ontvingen. *Bronnen (Blumberg, 2001; Lin, 2001)*

Zeer laag GRADE	De trombocytenopbrengst (CCI) lijkt niet te verschillen voor identieke versus niet-identieke trombocytentransfusie. Wanneer identiek met major-incompatibel wordt vergeleken lijkt identiek mogelijk een hogere opbrengst op te leveren. *Bronnen (Balduini, 2001; Lin, 2001; Heim, 2008; Triulsi, 2012; Pavenski, 2010)*

- GRADE	Er was onvoldoende data om een conclusie te trekken over transfusiereacties hemolyse en tijd tot ≥ graad 2 bloeding.

Overwegingen

Minor incompatibiliteit

Alhoewel er case-reports zijn die ernstige reacties bij minor incompatibiliteit beschrijven, komt uit deze search geen voordeel voor ABO-identiek transfunderen van trombocytenconcentraten ten opzichte van minor incompatibiliteit. Daarbij komt dat in 2018 het landelijke voorkeursproduct een trombocytenconcentraat in bewaarvloeistof wordt, waarbij het plasma met circa 70% wordt gereduceerd, hetgeen de kans op een klinisch effect van een minor-incompatibele transfusie kleiner maakt. Hiermee is er onvoldoende onderbouwing om matching voor minor-incompatibiliteit in alle gevallen na te streven.

In de richtlijn bloedtransfusie 2011 werd met name voor neonaten aanbevolen om rekening te houden met de minor-incompatibiliteit en in het geval van keuze voor een product met minorincompatibiliteit te kiezen voor een product met een anti-A of anti-B-titer <128. De pediatrische producten die in Nederland worden uitgegeven hebben een

gecontroleerde titer <128. In de uitgevoerde search zaten geen studies bij neonaten. Dit maakt dat er geen gegevens zijn om het effect van minor-incompatibele trombocytentransfusies bij neonaten te beoordelen. De werkgroep heeft om deze reden besloten hierover geen aanbeveling te formuleren. Wel maken de lage titers anti-A en/of anti-B in de pediatrische producten de kans op een klinisch relevante reactie kleiner.

Major incompatibiliteit

Voor de majorincompatibiliteit zijn er aanwijzingen voor een verminderde opbrengst van een concentraat. Rekening houden met major-incompatibiliteit kan voor patiënten die (tijdelijk) afhankelijk zijn van trombocytentransfusies betekenen dat ze minder vaak getransfundeerd hoeven te worden. Om deze reden is het vermijden van major incompatibliteit te verkiezen (zie onderstaande tabel 1.9 voor aanbevolen keuzes). Indien alleen rekening wordt gehouden met de major-incompatibiliteit en niet met de minor-incompatibiliteit zal ook in geval van een beperkte voorraad aan dit beleid voldaan kunnen worden.

Tabel 1.9 Compatibiliteit trombocyten

Ontvanger	**Donor trombocytenconcentraat**			
	Identiek	Major compatibel/minor incompatibel	Major incompatibel, minor compatibel	Major incompatibel/minor incompatibel
O	O		A/B/AB	
A	A	O	AB	B
B	B	O	AB	A
AB	AB	A/B/O		

Bij het uitblijven van de te verwachten stijging van het trombocytengetal bij stabiele patiënten moet na transfusie met ABO compatibele trombocyten het CI (count increment) of CCI (corrected count increment) worden bepaald. De CCI wordt bepaald met de formule: CCI= (post minus pre trombocytengetal (in 10*9/L)) x (lichaamsoppervlak in m^2/ aantal toegediende trombocyten (in 10*11)). De CCI na circa 1 uur (gemeten na 10-75 minuten) wordt met name bepaald door miltgrootte, aanwezigheid van antistoffen, verbruik en kwaliteit van het product. Om de overleving in de circulatie te bepalen wordt de CCI na 18-24 uur herhaald, deze dient >4,5 te zijn en is vooral bepaald door klinische factoren. Aan de definitie van refractairiteit wordt voldaan indien 1 uur na transfusie de CCI van kwalitatief goede ABO compatibele trombocyten 2 maal achtereen <7,5 is. Een voldoende CCI op circa 1 uur en onvoldoende na circa 20 uur wordt nogal eens gezien bij condities met low grade diffuse intravasale stolling, zoals sepsis en graft versus host ziekte. Ook de kwaliteit van het product speelt hierbij een rol (Legler, 1997). Indien de CCI onvoldoende is en er geen aanwijzingen zijn voor verhoogd verbruik, is onderzoek naar HLA (human leucocyte antigen) (en HPA (human platelet antigen)) antistoffen geïndiceerd. In aanwezigheid van HLA- en/of HPA-antistoffen moet compatibiliteit voor deze antistoffen verkozen worden boven ABO-compatibiliteit.

Bij een ABO-incompatibele trombocytentransfusie is het van belang alert te zijn op individuele variaties in de mate waarop ABO -ncompatibele trombocyten worden afgebroken (variatie in anti-A respectievelijk anti-B bij ontvanger en antigeendichtheid bij donor).

Het RhD-antigen zit niet op de trombocyten. Echter in de trombocytenconcentraten bevinden zich nog een klein aantal erytrocyten, waarbij met name in de gepoolde

producten het aantal groter kan zijn dan de equivalent van 0,3 ml erytrocytenconcentraat. Een erytrocytenvolume >0,3 ml kan RhD immunisatie en anti-RhD vorming RhD tot gevolg hebben. Daarom wordt aanbevolen om trombocytentransfusies bij voorkeur RhD compatibel te transfunderen. Aan vrouwelijke RhD-negatieve patiënten jonger dan 45 jaar dienen uitsluitend RhD-negatieve trombocytenconcentraten te worden toegediend. Wanneer hier niet aan kan worden voldaan, moet tevens een ampul anti-RhD-immunoglobuline met 375 internationale eenheden (IE) worden gegeven (geeft circa 10 weken bescherming) om RhD-immunisatie te voorkomen.

Aanbevelingen

Selecteer trombocytenconcentraten die tenminste ABO-major compatibel zijn.

Tabel 1.9 Compatibiliteit trombocyten

Ontvanger	**Donor trombocytenconcentraat**			
	Identiek	Major compatibel/minor incompatibel	Major incompatibel, minor compatibel	Major incompatibel/minor incompatibel
O	O		A/B/AB	
A	A	O	AB	B
B	B	O	AB	A
AB	AB	A/B/O		

Indien ABO-major compatibele producten niet voorhanden zijn en er is sprake van massaal bloedverlies moet een transfusie met ABO-major incompatibele producten overwogen worden.

Transfundeer bij voorkeur Rh-D compatibele trombocytenconcentraten. Indien hier niet aan voldaan kan worden, moet bij Rh-D negatieve vrouwen onder de 45 jaar overwogen worden om een ampul anti-RhD-immunoglobuline met 375 IE toe te dienen.

Overweeg bij een verminderde opbrengst van trombocyten onderzoek naar HLA- en/of HPA-antistoffen.

- Indien bij een patiënt, zonder klinisch verklarende factoren, de 1 uurs Corrected Count Increment (CCI) van ABO compatibele trombocytentransfusie tweemaal < 7,5 is (er is dan sprake van trombocyten refractairiteit), wordt screening op HLA-antistoffen aanbevolen.
- Indien ABO en HLA compatibele transfusies in afwezigheid van klinisch verklarende factoren, in een Corrected Count Increment (CCI) van < 7,5 resulteren, wordt serologische analyse naar trombocytspecifieke antigenen (HPA) aanbevolen.

Indien er HLA- en/of HPA-antistoffen aanwezig zijn, is HLA- en/of HPA-compatibiliteit te verkiezen boven ABO-compatibiliteit.

Literatuur

Balduini CL, Salvaneschi L, Klersy C, et al. Factors influencing post-transfusional platelet increment in pediatric patients given hematopoietic stem cell transplantation. Leukemia. 2001;15:1885-91.

Blumberg N, Heal JM, Hicks GLJ, et al. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. Transfusion. 2001;41(6):790-793.

Heim D, Passweg J, Gregor M, et al. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. Transfusion. 2008;48:681-7.

Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, et al. Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. Transfusion. 2002;42(2):166-172.

Pavenski K, Warkentin TE, Shen H, et al. Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: An observational study. Transfusion 2010;50(7):1552-1560.

Shanwell A, Ringdén O, Wiechel B, et al. A study of the effect of ABO incompatible plasma in platelet concentrates transfused to bone marrow transplant recipients. Vox Sang. 1991;60:23-7.

Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. Blood. 2012;119(23):5553-5562.

Evidence-tabellen

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
Balduini, 2001 This study is included after a reference list check of the systematic review of Shehata, (2009)	Type of study: Prospective observational study Setting: Single centre hospital Country: Italy Source of funding: This work was partly supported by grants from Telethon (FL and CLB), Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (FL), Consiglio Nazionale delle Ricerche (FL), and IRCCS Policlinico S	Inclusion criteria: Consecutive children who received an allogeneic HSCT in a single pediatric institution between February 1995 and August 1999. Patients with platelet counts lower than 20 × 109/l. Transfusions of PCs were also given to thrombocytopenic patients with a platelet count greater than 20 × 109 platelets/l in the presence of active bleeding. Exclusion criteria: Not described N total at baseline: N total: 598 platelet transfusions N total: 87 patients Intervention ABO identical: 238 transfusions	Intervention: ABO identical matching of PC donor/recipient pair	Control: ABO non-identical matching of PC donor/recipient pair	Length of follow-up: The efficacy of each PC transfusion was assessed. A total number of 598 platelet transfusions, given to the 87 patients between the start of the conditioning regimen and day 60 after HSCT, were evaluated. Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **16-h CCI (mean ± SD)** ABO identical: 5.72 ± 8.23 ABO non-identical: 5.87 ± 8.48 0.862	Type of PCs Apheresis PCs: 523 PCs from single units 75 The 16-h post-transfusion platelet count was chosen as the parameter for evaluation because platelet transfusions were usually completed around 5 pm, and platelet counts were routinely performed each morning at approximately 9 am. When additional transfusions of PCs were given on the same day, the 16-h CCI was excluded from the analysis.

	Matteo (FL and CLB).	Control ABO non-identical: 360 transfusions <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age mean ± SD:* *Total population: 120 months (range 5 – 216)* *Sex:* *Total population: 55% M* Groups comparable at baseline? Not described					
Blumberg, 2001	Type of study: Retrospective observational study Setting: Single centre hospital Country: United States of America Source of funding: Not described	<u>Inclusion criteria</u>: All adult patients receiving platelet transfusions who underwent primary coronary artery bypass graft (CABG) surgery, primary valve replacement, or both procedures. <u>Exclusion criteria</u>: Not described <u>N total at baseline</u>: Intervention: 114 Control: 42 *Sex:* *I: 60 % M* *C:43 % M*	Intervention: ABO identical platelet transfusion	Control: ABO mismatched platelet transfusion	<u>Length of follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Mortality (deaths at hospital):** ABO-identical: 1,9%, ABO-mismatched: 8,6% (p=0,10). **Morbidity** **Postoperative fever:** ABO-identical: 6,0 ± 7,2 ABO-mismatched: 9,5 ± 16. (p=0,059). **Antibiotic days:** ABO-identical: 4,4 ± 8,9 ABO-mismatched: 14 ± 39. (p=0,17).	Om geen patiënten mee te nemen die zeer waarschijnlijk ongewoon veel bloed zijn verloren, hebben de onderzoekers besloten ook een subset analyse te doen met patiënten die minder of gelijk aan twee pools van vijf trombocyten elk ontvingen. Om deze reden zijn alleen van deze groep de uitkomstmaten beschreven. Dit betrof 89% van de originele populatie. De groepen waren vergelijkbaar bij baseline.

		Age (years) mean ± SD: *I (identical): 72 ± 10* *C (ABO mismatched): 72 ± 8.9* Groups comparable at baseline? There were slightly more female patients in the ABO-mismatched group p=0,07 (a high-risk feature) *Difference in received Platelet pool transfusions mean ± SD:* *I (identical): 1.4 ± 0,77* *C (ABO mismatched): 2.1 ± 2.4* P value: 0.0053 RBC transfusions (total units) I *(identical)*: 7.1 ± 5.8 *C (ABO mismatched):* 13 ± 22 P value: 0.0049				**ICU hours:** ABO-identical: 87 ± 170 ABO-mismatched: 160 ± 460. (p=0,26).	
Heim, 2008 This study is included after a reference list check of the systematic	Type of study: Prospective observational study Setting: Single-centre hospital	<u>Inclusion criteria</u>: Patients with malignant or nonmalignant hematologic diseases in need of prophylactic or therapeutic PLT transfusions and to patients with nonhematologic malignancies being treated	Intervention: ABO identical platelet transfusions	Control: ABO minor mismatch ABO major mismatch ABO bidirectional	<u>Length of follow-up</u>: Not described <u>Loss-to-follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Transfusion reactions:** No association with increased frequency of transfusion reaction.	

review of Shehata, (2009)	Country: Switzerland Source of funding: Supported in part by a grant of the Swiss National Research Foundation (3200B0-106105/1) and Oncosuisse.	with myeloablative chemotherapy or with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) The trigger for prophylactic PLT transfusion was 10 ¥ 109 per L for patients treated with myeloablative chemotherapy. A lower trigger level was accepted in nonfebrile patients treated with best supportive care. The transfusion trigger was increased to 20 ¥ 109 per L in febrile patients or patients with infections, in patients treated with allogeneic stem cell transplantation, and in patients with mucositis. Prophylactic transfusions were given at higher levels for particular clinical indications; for example, patients under anticoagulant therapy or before invasive procedures or before surgery. Therapeutic transfusions were given in the case of active bleeding. <u>Exclusion criteria</u>:			A total of 11,699 PLT products were transfused to hematologic patients between October 1997 and December 2004. A total of 1,578 transfusions (13.5%) were excluded from analysis because of incomplete data. For 198 transfusions (1.7%) given with products produced between October 1, 2002, and October 31, 2002, no data could be collected for logistic reasons. A total of 9,923 transfusions (84.8%) were analyzed in detail.	**CCI:** ABO blood group identity between PLT product and recipient resulted in significantly higher CCI than ABOmismatched transfusions. CCIs of transfusions across minor and major blood group barriers were similar whereas transfusions with a bidirectional barrier resulted in a significantly lower CCI. Mismatched transfusions have a significantly higher chance to result in a CCI of less than 12.5 compared to ABO-mismatched PLT transfusions in the multivariate analysis (Table 2). ABO mismatch mean CCI (SD): Identical: 15.0 (9.5) Minor: 13.0 (10.0) Major: 12.7 (8.4) Bidirectional:11.1 (8.0)	

		Not described <u>N total at baseline</u>: N total: 672 patients N transfusions: Identical: 5834 Minor: 1919 Major: 1715 Bidirectional: 409 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *All patients:* *Median age ± SD:* 43 years (range, 0.08-91). *Sex:* *55 % M* Groups comparable at baseline? Not described					
Lin, 2002	Type of study: Retrospective observational study Setting: Multicentre hospital Country: Canada	<u>Inclusion criteria</u>: All patients who had cardiovascular surgery at Sunnybrook and Women's College Health Sciences Center between November 1989 and December 1999 and who had received a platelet transfusion within 72 hours of surgery were eligible for inclusion in our study. Only the first	Intervention: ABO identical platelet transfusion	Control: ABO nonidentical platelet transfusion	<u>Length of follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>: Data entry was 99,6% complete with the exception of the following variables: left ventricular	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): No significant differences between patients receiving ABO identical and ABO nonidentical platelet transfusion with respect to:	A secondary analysis was performed to stratify patients into four patient groups based on the compatibility of the first platelet transfusion episode: ABO identical, ABO plasma-incompatible, platelet incompatible and both plasma- and platelet incompatible platelet transfusion. These four

	Source of funding: Supported by the Transfusion Medicine Fund, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Center	operation documented in the database was included for each patient. <u>Exclusion criteria</u>: Not described <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1008 Control: 683 *Age: median (mean ± SD):* I: 67 (64.7 ± 10.5) C: 67 (65.4 ± 10.7 *Sex:* *I: 68% M* *C: 70% M* *pRBC,units median (mean ± SD):* I: 3.0 (4.7 *± 5.1)* C: 3.0 (4.9 *± 5.7)* *Platelets, units median (mean ± SD):* I: 5.0 (7.9 *± 6.0)* C: 5.0 (7.9 *± 6.1)* Groups comparable at baseline? Yes, with exception of more urgent operations in the ABO identical platelet transfusion group			ejection fraction (93,2% complete), length of intensive care unit stay (72,6% complete), CCI (52,5% complete), and chest tube duration (58,2% complete). **Missing data:** **Length of intensive care unit stay: 463** **CCI, x 10^9 first transfusion: 803** **CCI, x 10^9 second transfusion: 245**	**Mortality < 30 days, number (%):** I: 96 (10) C: 66 (10) **Morbidity:** <u>Postoperative length of stay, days: median (mean ± SD):</u> I: 7.0 (11.0 ± 15.1) C: 7.0 (11.5 ± 18.1) <u>Length of intensive care unit stay, hours: median (mean ± SD):</u> I: 43.0 (88.0 ± 185.0) C: 42.0 (89.3 ± 265.8) <u>Return to operating room for bleeding, number (%):</u> I: 102 (10) C: 76 (11) <u>Return to operating room for infection/dehiscence, number (%):</u> I: 7 (1) C: 6 (1) **Increment:** **CCI, x 10^9 first transfusion median (mean ± SD):** I: 21.4 (21.9 ± 30.0) C: 20.1 (21.8 ± 34.10)	groups were comparable at baseline, the only difference was fewer smokers in the group receiving both plasma- and platelet-incompatible platelet transfusions This analysis was also performed on patients receiving only one transfusion. These four groups were comparable at baseline. This secondary analysis showed no difference in outcomes among the four patient groups for all patients and for patients receiving only one platelet transfusion. There were alsno no differences based on plasma compatibility or platelet compatibility in all patients receiving at least one platelet transfusion.

						CCI, x 10^9 second transfusion median (mean ± SD): I: 15.8 (17.5 ± 24.9) C: 13.6 (16.4 ± 22.5)	
Pavenski, 2010	Type of study: Prospective observational study Setting: University-affiliated teaching hospital (Hamilton General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada) Country: Canada Source of funding: Not described	Inclusion criteria: All consecutive inpatients at a university-affiliated teaching hospital (Hamilton General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada) who required a PLT transfusion between April 1993 and June 1997 were eligible for the study. For patients with repeated PLT transfusions, only the first transfusion was included in the analysis. Exclusion criteria: Not described N total at baseline: Intervention: 759 Control: 271 *Age: mean (SD):* I: 61 (15) C: 59 (16) *Sex:* *I: 66 % M*	Control: ABO identical and minor-incompatible platelet transfusion (grouped together as ABO compatible)	Control: ABO major incompatible platelet transfusion	Length of follow-up: Not described Incomplete outcome data: Of the 1030 transfusions, there were 344 in which we lacked one or more data variables that precluded calculation of the CCI. Thus, there remained 686 transfusions suitable for calculation of CCI (secondary analysis).	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **ACI** For ABO compatible transfusions (n = 759), the median ACI value was 35 (IQR, 18-55). For ABO-incompatible transfusions (n = 271), the median ACI value was 31 (IQR, 13-51). By univariate analysis, these differences were not significant (p = 0.1480). **CCI** For ABO compatible PLT transfusions, the median CCI value (n = 511) was 18.6 (IQR, 10.2-28.4), whereas for ABO incompatible PLT transfusions, the median CCI value (n = 175) was 15.2 (IQR, 4.7-25.7). By univariate analysis this difference was significant (p = 0.0499).	The median ACI and CCI values were the same for the ABO-identical and minor-mismatched transfusions (median ACI, 35; and median CCI, 18.6; Table 2) justifying our a priori decision to collapse these two categories into a single category for analysis.

		C: 69 % M Previous platelet transfusion: Median (interquartile range) or no. (%): *701 (57)* Previous RBC transfusion: Median (interquartile range) or no. (%): *923 (75)* Groups comparable at baseline? Multiple linear regression was performed to adjust for the variables possibly associated with the posttransfusion PLT response, including PLT variables (number of units transfused, product age, and time to obtaining posttransfusion PLT count) and patient variables (body surface area (BSA), sex, and age).					
Shanwell, 1991 This study is included after a reference list check of	Type of study: Retrospective Observational Setting: Huddinge Hospital	Inclusion criteria: Bone marrow transplant patients No further inclusion criteria reported Exclusion criteria: Not described	Control: ABO identical platelet transfusion	Control: ABO minor incompatible platelet transfusion	Length of follow-up: Not described Loss-to-follow-up: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Morbidity** No clinical evidence of hemolysis	

the systematic review of Shehata, (2009)	Country: Sweden Source of funding: Not described	 N total at baseline: Intervention: 47 Control: 34 Important prognostic factors[2]: *Age, median (range):* *I: 27 years (1-54)* *C: 20 years (1-58)* Groups comparable at baseline? No difference in number of RBC/PLT transfusions More patients in the intervention group with acute leukemia, 24 compared to the control group: 15			Incomplete outcome data: Not described		
Triulzi, 2012	Type of study: RCT Primary objective was to study the difference in time to grade 2 bleeding in low, medium and high dose platelet groups. Setting: Multicenter trial (26 sites) Country:	Inclusion criteria: Has, or is expected to have, hypoproliferative thrombocytopenia, and is expected to have a platelet count of up to 10,000 ul for at least 5 days and be in the hospital for at least 5 days Weight is between 10 and 135 kilograms PT/INR, PTT, and fibrinogen assays that are measured within 72 hours before study entry are as follows:	Intervention: ABO identical platelet transfusion (n=467)	Control: ABO major incompatible platelet transfusion (n=198) & ABO minor incompatible platelet transfusion (n=75)	Length of follow-up: Not described Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: 38 excluded: >ABO matching status (37) or incomplete data (1).	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Morbidity:** **Time to ≥ grade 2 bleeding** In the adjusted model, ABO matching status did not predict the time to ≥ grade 2 bleeding (P = .33, Table 3). **Grade 2 bleeding before censoring:** Identical: 167/467 (36%)	

	United States of America Source of funding: Not described	PT less than or equal to 1.3 times the upper limit of normal for the laboratory PTT less than or equal to 1.3 times the upper limit of normal for the laboratory Fibrinogen greater than or equal to 100 mg/dl Undergoing, or has completed, hematopoietic stem cell transplantation, for any diagnosis; OR has a diagnosis of acute or chronic leukemia, non-Hodgkins or Hodgkins lymphoma, myeloma, myelodysplasia, or non-hematologic malignancy and is undergoing, or has completed, chemotherapy During this hospitalization, the patient has not yet received any platelet transfusions related to the current or planned course of therapy (individual platelet transfusions given prior to the study and unrelated to thrombocytopenia will not exclude the patient) <u>Exclusion criteria</u>: Evidence of greater than or equal to Grade 2 bleeding (as determined by the				Minor mm: 18/75 (24%) Major MM 48/198 (24%) **Platelet increment** Increments calculated per transfusion (not per patient). **Four-hour absolute platelet increment** Major ABO mismatched platelet transfusions, but not minor, were associated with statistically smaller increments compared with ABO-identical platelet transfusions, but the magnitude of the difference was small (2249/µL, P = .0001). **Four-hour CCI** Major ABO mismatched platelet transfusions, but not minor, were associated with a 1378 lower mean 4-hour CCI compared with ABO-identical platelet transfusions (P = .0001). **Twenty-four-hour absolute platelet increment** Major ABO mismatched platelet transfusions, but not minor, were	

		Platelet Dose Trial Bleeding Scale) Receiving antithrombotic drugs Will receive bedside leuko-reduced platelet transfusions Present, or history of, platelet transfusion refractoriness within 30 days prior to study entry Pre-enrollment lymphocytotoxic antibody screen (PRA) known to be greater than or equal to 20% based on prior data Present, or history of, acute promyelocytic leukemia (APML), immune thrombocytopenic purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), or hemolytic-uremic syndrome (HUS) Will be transfused at platelet trigger of greater than 10,000 platelets/ul Recent history of major surgery (within 2 weeks of study entry) Currently taking, or participating in a study involving, platelet substitutes, platelet growth factors, or pharmacologic agents intended to enhance				associated with 2635/µL lower 24-hour increments on average compared with ABO-identical platelet transfusions (P = .0001). **Twenty-four-hour CCI** Major ABO mismatched platelet transfusions, but not minor, were associated with a 1770 reduction in mean 24-hour CCI compared with ABO identical platelet transfusions (P < .0001). **Transfusion intervals** ABO matching had a small effect (3.9 hours shorter median transfusion interval with ABO major mismatched platelets vs ABO-identical platelets, P < .0001).	

		or decrease platelet hemostatic function Pregnant Previously enrolled in this study <u>N total at baseline</u>: 1231 total in study, for 778 matching status was available ABO Identical: 467 ABO minor mismatch: 75 ABO major mismatch: 198 Excluded: >ABO matching status or incomplete data: 38. *Age, median (range):* *Total population:* *46,6 years (31,2-58,6)* *Sex* ***Total population:*** *61% M*					

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)
Triulsi, 2012	Not described	Unclear	Unclear (unclear if patients were blinded for ABO status)	Unclear (unclear if patients were blinded for ABO status)	Unclear (unclear if patients were blinded for ABO status)	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.**

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

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
Balduini	Unlikely	Unclear	Unlikely	Likely
Blumberg, 2001	Unlikely	Unclear	Unlikely	Likely
Heim, 2008	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely
Lin, 2002	Unlikely	Unclear	Unlikely	Likely
Pavenski, 2010	Unlikely	Unclear	Unlikely	Likely
Shanwell, 1991	Unlikely	Unclear	Unclear	Likely

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

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	Search Strategy: 1 Platelet Transfusion/ (6435) 2 Blood Platelets/ (71765) 3 (platelet* or thrombocyte*).ab,ti. (192741) 4 transfusi*.ab,ti. (94193) 5 2 or 3 (204848) 6 4 and 5 (11628) 7 1 or 6 (14964) 8 ABO Blood-Group System/ (14355) 9 (ABO or AB0 or 'blood group*').ab,ti. (24920) 10 8 or 9 (29829) 11 7 and 10 (550) 12 limit 11 to yr="1990 -Current" (402) 13 (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/)) (307440) 14 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1668334) 15 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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/ (2758845) 16 12 and (13 or 14 or 15) (174) Gebruikte filters voor onderverdeling in studietypes resultaten: Regel 13: systematische reviews Regel 14: RCTs Regel 15: observationeel onderzoek zelfde zoekstrategie in 1 regel (voor snelle update, maar nog zonder filters): (Platelet Transfusion/ OR ((Blood Platelets/ OR ((platelet* or thrombocyte*).ab,ti.) AND transfusi*.ab,ti.))) AND (ABO Blood-Group System/ OR ((ABO or AB0 or 'blood group*').ab,ti.)) *Limit to yr="1990-current"*	174
Embase.com	No. Query Results #24 #20 AND (#21 OR #22 OR #23) 135 #23 '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 1648809 #22 '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 1952549 #21 '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) 310450 #20 #19 NOT 'conference abstract'/it AND (1990-2017)/py 479 #19 #15 AND #18 1116 #18 #16 OR #17 37310 #17 abo:ab,ti OR ab0 OR 'blood group*':ab,ti 33313 #16 'blood group abo system'/exp 12373 #15 #9 OR #14 28202	135

	#14 #12 AND #13 20788 #13 #10 OR #11 273935 #12 transfusi*:ab,ti 141316 #11 platelet*:ab,ti OR thrombocyte*:ab,ti 259480 #10 'thrombocyte'/exp 100031 #9 'thrombocyte transfusion'/exp 14854 Gebruikte filters voor onderverdeling in studietypes resultaten: Regel #21: systematische reviews Regel #22: RCTs Regel #23: observationeel onderzoek Zelfde zoekstrategie in 1 regel (voor snelle update, maar nog zonder methodologische filters): 'thrombocyte transfusion'/exp OR ('thrombocyte'/exp OR (platelet*:ab,ti OR thrombocyte*:ab,ti) AND transfusi*:ab,ti) AND ('blood group abo system'/exp OR abo:ab,ti OR ab0:ab,ti OR 'blood group*':ab,ti) NOT 'conference abstract'/it AND (1990-2017)/py	
	Totaal aantal referenties na ontdubbelen	221

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Shehata, 2009	Review includeert veel verschillende vergelijkingen buiten onze scope en rapporteert onvoldoende duidelijk. Losse studies die in deze review zijn geïncludeerd voor de vergelijking identiek versus anders (niet identiek, non-compatibel) zijn fulltekst beoordeeld voor geschiktheid (in of exclusie) en opgenomen in de inclusie of exclusietabel
Henrichs, 2012	Geen vergelijkende studie
Dunbar, 2015	Rapporteert niet de juiste uitkomstmaten
Solves, 2015	Rapporteert niet de juiste uitkomstmaten
Refaai, 2011	Geen vergelijkende studie

5

1.7 Identificatiemethoden voor het vaststellen van de definitieve bloedgroep

Uitgangsvraag

Welke identificatiemethode(n) is/zijn noodzakelijk voor het vaststellen van de definitieve bloedgroep?

Inleiding

Door de ontwikkelingen in klinisch-chemische en hematologische laboratoria in de afgelopen decennia, waarbij zowel het aantal aanvragen als ook de complexiteit van het aangevraagde onderzoek is toegenomen, worden hoge eisen gesteld aan een correcte administratieve verwerking en de daarmee samenhangende logistieke processen. In het bijzonder geldt dit voor alle transfusie gerelateerde aanvragen voor onderzoek en uitgifte van bloedproducten.

In de richtlijn bloedtransfusie (CBO, 2011, Hoofdstuk 3.1) worden aanbevelingen gedaan over de afname, etikettering en controle. Naar aanleiding van een evaluatie van het huidige beleid en discussie omtrent het gebruik van barcodes zijn de aanbevelingen waar nodig aangepast.

Zoeken en selecteren

Naar inschatting van de werkgroep zijn er geen (internationale) studies die geschikt zijn om de uitgangsvraag te onderzoeken. De uitgangvraag wordt om die reden op basis van expert opinion uitgewerkt.

Overwegingen

<u>Beleid huidige richtlijn en naleving</u>

In de richtlijn 2011 staat beschreven dat twee onafhankelijke afnames nodig zijn om de ABO/RhD-bloedgroep definitief vast te stellen en dat de gegevens vermeld op het etiket uit tenminste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken (naam en/of een burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatienummer systeem) moet bestaan. Uit een landelijke rondvraag in juni 2017 onder hemovigilantiemedewerkers (n=17) blijkt dat deze richtlijnen goed worden nageleefd.

<u>Bloedtransfusie-incidenten</u>

In de wetenschappelijke literatuur worden bloedtransfusie-incidenten beschreven. Uit gepubliceerde analyses van bloedtransfusie-incidenten (in New York (1990 tot 2000), Engeland aan de Britse Hemovigilantiedienst (1996 tot 2000 en 1996 tot 2003)) blijkt dat meer dan 50% van de gemelde incidenten wordt veroorzaakt door administratieve fouten (Linden, 2000; Linden, 1992; Williamson, 1999; Love, 2001; Stainsby, 2005). Van deze administratieve fouten kwam 10 tot 50% voort uit afname van een verkeerde patiënt of verkeerde identificatie van het bloedmonster. Dzik toonden in 2003 in een internationaal onderzoek in 10 landen op 700.000 monsters voor transfusielaboratoria aan dat bij 1:2000 monsters de bloedgroep niet overeenkwam met een eerdere bepaling (Dzik, 2003). Dit werd bevestigd door Murphy in 2004 (Murphy, 2004).

TRIP registreerde van 2010 tot 2016 330 bijna-ongelukken (BO) in de transfusieketen, waarvan 240 met een risico op een transfusie met ABO-incompatibiliteit, waarvan in 121 incidenten de fout werd ontdekt door een bloedgroepdiscrepantie tussen de 2e en de 1e bloedgroepbepaling. 60% van deze bloedgroepdiscrepanties berustte op verwisseling van patiënt, patiëntgegevens/etiket of bloedmonster (TRIP, 2010 - 2016).

Gebruik van barcodering

Het gebruik van barcodes en/of RFID's (radio frequency identification) op de etiketten hebben voordelen: eenduidige en snellere leesbaarheid (scannen), voorkomen van overschrijf- en leesfouten en snellere invoer van bloedmonsters. Echter in de huidige situatie is nog niet de gehele keten (aanvraag, afname tot uitslag) geautomatiseerd met als risico dat wanneer bloedbuizen alleen voorzien zijn van een barcode (en geen direct leesbare informatie) niet tijdens alle stappen in het proces eenduidig gekoppeld kunnen worden aan de patiënt. De werkgroep is daarom van mening dat in dit geval niet kan worden volstaan met alleen de barcode op het etiket. Daarnaast moet er een gevalideerde methode zijn voor het genereren van unieke barcodes en het uniek koppelen van de barcode aan de individuele patiënt.

Conclusies

Op basis van de bovenstaande getallen is de werkgroep van mening dat twee onafhankelijke afnames nodig zijn om de ABO/RhD-bloedgroep definitief vast te stellen om eventuele fouten in het identificatieproces op te sporen. Elke afname is bepaald door de drie w's: wie (flebotomist), waar (plaats van afname) en wanneer (datum/tijd). Onafhankelijk betekent in deze context, dat bij de twee afnames met volledige patiëntidentificatie minimaal één van drie w's moet verschillen.

Tevens is van belang, dat éénduidige identificatie van het bloedmonster en de patiënt moet worden gewaarborgd. Dit betekent dat bloedbuizen in aanwezigheid van de patiënt moet worden voorzien van etiketten. Deze etiketten bevatten naast een eventuele barcode met het oog leesbare informatie van ten minste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken, te weten de naam, geboortedatum en/of burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatiesysteem. De werkgroep is van mening dat, indien er een eenduidige procedure aanwezig is voor het koppelen van unieke patiëntkenmerken aan de barcode (niet gerecycelde unieke barcodes hebben sterk de voorkeur) en het gebruik van een barcode op een goede manier wordt toegepast, de barcode een meerwaarde heeft.

Aanbevelingen

Identificatiemethoden voor het vaststellen van de definitieve bloedgroep

Patiëntidentificatie

Vraag ten minste actief naar de naam en geboortedatum en verifieer de patiëntgegevens met de gegevens van de opdracht. Bij niet aanspreekbare patiënten moeten de gegevens van de opdracht vergeleken worden met de gegevens op het polsbandje.

Monsterafname

Voer twee onafhankelijke bloedafnames uit om de ABO/RhD-bloedgroep definitief vast te stellen. Onafhankelijk betekent in deze context: bij twee afnames met volledige patiëntidentificatie waarbij minimaal één van de volgende aspecten (drie w's) verschilt: wie (flebotomist), waar (plaats van afname) en wanneer (datum/tijd). Beide bloedmonsters hebben een éénduidige identificatie van de patiënt en een éénduidige koppeling van het monster met de patiënt.

Etikettering bloedbuizen

Voorzie de bloedbuizen in aanwezigheid van de patiënt van etiketten. Het etiket bevat met het oog leesbare informatie met tenminste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken: naam, geboortedatum en/of burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatiesysteem. De identificatiekenmerken mogen niet op de buis zijn gecorrigeerd. Het gebruik van een barcode maakt een geautomatiseerd procesgang van het bloedmonster mogelijk waardoor overschrijf- en identificatiefouten verminderen. Voeg alleen een barcode toe op het etiket als er een gevalideerde procedure aanwezig is voor het uniek koppelen van de patiëntkenmerken.

Uitslag ABO/RhD bloedgroep

De ABO-RhD bloedgroep is definitief wanneer aan de vereisten wordt voldaan en geen discrepanties zijn ontdekt in de uitkomst van de ABO-RhD bepaling uitgevoerd volgens de methodiek van richtlijn (Tekst CBO-richtlijn wordt herschreven en bij volgende commentaarronde toegevoegd)

Literatuur

CBO, richtlijn Bloedtransfusie. 2011.

Dzik WH, Murphy MF, Andreu G,et al. An international study of the performance of blood sample collection. Vox Sanguinis. 2003;85, 40–47.

Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion. 1992;32:601-6.

Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, et al. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years experience. Transfusion. 2000;40:1207-13.

Love EM, Jones H, Williamson LM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT): summary of annual report 1999 tot 2000. 2001.

Murphy MF, Stearn BE, Dzik WH. Current performance of patient sample collection in the UK. Transfusion Medicine. 2004;14:113–121.

Stainsby D, Russell J, Cohen H, et al. BJH. 2005; 131: 8-12.

TRIP-rapporten 2010 tot en met 2016.

Williamson LM, Lowe S, Love E, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16-9.

Bijlagen bij module 1.7

Geldigheid en Onderhoud

Oudere versies van de module	Wijzigingen ten opzichte van oudere versie	1-4 jaar vanwege de ontwikkelingen in de automatisering van aanvraag tot en met toedienen van bloedproducten
1. CBO-richtlijn Bloedtransfusie 2011, hoofdstuk 3.1 laboratoriumtechnieken 2. CBO-richtlijn Bloedtransfusie 2011, hoofdstuk 3.2.1 en 3.2.2	Wijzigingen noemen (nieuwe literatuur 0, wijzigingen aanbevelingen: 1, tekstuele wijzigingen xxx)	Aanbeveling betreffende het gebruik van een barcode. Tekst: De overwegingen en aanbevelingen zijn van de richtlijn Bloedtransfusie (2011) overgenomen. Door het gebruik van een andere methodiek is de tekst hierop aangepast.

5

1.8 Voorwaarden voor terugname van erytrocytenconcentraten in de voorraad na uitgifte

Uitgangsvraag

Wat zijn de bewaarcondities en de houdbaarheid van erytrocytenconcentraten wanneer deze zijn uitgegeven in het ziekenhuis vanuit een gevalideerd opslagsysteem?

Inleiding

In de richtlijn bloedtransfusie 2011 staat in paragraaf 2.3.2 omschreven wat de bewaarcondities, houdbaarheid en transport van erytrocyten dienen te zijn. Op verschillende momenten in de bloedtransfusieketen bevinden erytrocyten zich (tijdelijk) buiten een voorgeschreven geconditioneerde koeling van 2 tot 6°C. Dat gebeurt bijvoorbeeld na uitgifte en transport naar een ziekenhuisafdeling ten behoeve van transfusie aan een patiënt. In de richtlijn van 2011 staat vermeld dat erytrocyten voor toediening aan de patiënt niet langer dan 30 minuten buiten de koelkast gehouden mogen worden. Tevens staat vermeld dat erytrocyten die na bewaren boven de 10°C zijn opgewarmd binnen 6 uur moeten worden toegediend of moeten worden vernietigd. Opnieuw opslaan is niet toegestaan. Dit leidt tot een aanzienlijk verlies van erytrocytenconcentraten, terwijl er geen onderbouwing is voor deze zogenaamde 30-minuten regel.

In deze module wordt de recente literatuur beschreven en overwogen of de 30-minuten regel kan worden verruimd.

Zoeken en selecteren

Bovengenoemde uitgangsvraag werd beschreven in de richtlijn bloedtransfusie van 2011. Omdat er een recente internationale richtlijn van goede kwaliteit is verschenen is besloten om dit punt in de nieuwe richtlijn te herzien zonder een uitgebreide systematische literatuuranalyse uit te voeren. Er wordt gebruik gemaakt van de bevindingen en adviezen vermeld in de Guidelines for the Blood Transfusion Services van de Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC). In 2016 werd een “change notification no. 33” gepubliceerd met als titel: Removal of red cells from a controlled temperature environment.

Overwegingen

De oorsprong van de zogenaamde “30-minuten regel” is niet helemaal duidelijk maar is waarschijnlijk afkomstig van een studie van Pick en Fabijanovic uit 1971 waarin onderzocht werd hoe lang het duurde tot een unit gekoeld bloed die uit de koelkast werd gehaald opwarmde naar 10°C. De oppervlaktetemperatuur bereikte 10°C na 15 tot 30 minuten en de kerntemperatuur tussen 45 en 60 minuten. Waar de grens van 10 graden precies op gebaseerd was is niet geheel duidelijk. Voorgaande rechtvaardigde voor de JPAC een kritische beschouwing van de 30-minuten regel. In de onderbouwing voor de Britse Change notification wordt de systematische review van Brunskill gebruikt als onderbouwing. In deze review worden 23 studies, gepubliceerd tussen 1946 en 2010 geïncludeerd. Slechts drie studies (15, 16, 22) rapporteren het gebruik van producten en

processen die direct vergelijkbaar waren met de huidige praktijk in de UK. Slechts 11 studies werden uitgevoerd na 1990. De kwaliteit en relevantie van de gevonden studies was laag. De auteurs van de review concluderen dat blootstelling aan kamertemperatuur de in vivo recovery van erytrocyten posttransfusie niet lijkt te beïnvloeden, maar dat er te weinig bewijs is om ferme conclusie te trekken. Wat betreft bacteriële contaminatie concludeert de review dat er onvoldoende bewijs was om de 30-minuten regel aan te passen en dat klinisch relevante studies nodig zijn.

Sinds de systematische review zijn er een aantal studies gepubliceerd (Ramirez-Acros, 2013; De Grandmont, 2014; Wagner, 2015; Gulliksson, 2014). Hieruit wordt geconcludeerd dat periodes van 24 uur of meer verwarming naar omgevingstemperatuur het metabolisme en veroudering van rode cellen accelereert, resulterend in verlaagde rode-cel herstel in vivo en daarmee potentieel de bewaartijd van het component met 10 tot 12 dagen per 24 uur blootstelling verlaagt. Kortere periodes van verwarming hebben waarschijnlijk niet hetzelfde effect. In termen van component kwaliteit kan de 30 minuten worden aangepast naar 60 minuten. Een limitatie is echter nodig voor het totaalaantal blootstellingen, omdat toegenomen hemolyse gezien is in volwassen en pediatrische units die vaker werden blootgesteld. Daarnaast moet er voldoende tijd (6 uur) zijn tussen blootstellingen voor de rode cellen om terug te komen op een temperatuur tussen 2 en 6 graden.

De overwegingen die in onderbouwing van de change notification worden beschreven zijn (UKBTS, 2016):

- Sepsis na transfusie van erytrocytenconcentraten zijn buitengewoon zeldzaam (circa 1 op 6 miljoen). Het risico door de huidige opslag en transport condities wordt als zeer laag beschouwd gezien de zeldzaamheid van contaminaties. Voor geen van de zes bacteriële transmissing die bekend zijn sinds 1995 waren gerelateerd aan afwijkingen in de opslag temperatuur van de bloedproducten.
- Gepubliceerde studies en onderzoek door NBL suggereren dat het redelijk zou zijn om de maximale tijd aan de niet gecontroleerde omgeving kan worden verlengd naar tot 60 minuten voor maximaal 3 blootstellingen aan omgevingstemperatuur, mits de rode bloedcellen teruggebracht worden naar 2 tot 6 graden tussen blootstellingen. Dit is gebaseerd op de bevinding dat de toename van bacterial counts na elke blootstelling de drempelwaarde van 1log verschil niet overschreed.

De werkgroep sluit zich aan bij deze overwegingen en is van mening dat ook de richtlijn bloedtransfusie op dit punt aangepast moet worden.

Deze aanbevelingen gelden voor de volgende producten:

- erytrocyten in SAGM;
- erytrocyten, plasma toegevoegd;
- erytrocyten, bestraald;
- erytrocyten, aferese.

Deze aanbevelingen gelden NIET voor:

- erytrocyten in SAGM, gewassen;
- erytrocyten, ontdooid.

Aanbevelingen

Bewaar erytrocyten bij voorkeur niet langer dan 30 minuten buiten een temperatuur gecontroleerde koeling van 2 tot 6°C. Indien deze tijd wordt overschreden is dit acceptabel tot maximaal 60 minuten op voorwaarde dat de erytrocyten worden geretourneerd naar het bloedtransfusielaboratorium waar ze in quarantaine worden geplaatst tenminste 6 uur en worden gekoeld naar 2 tot 6°C voordat het product opnieuw mag worden uitgegeven.

Het ziekenhuislaboratorium identificeert deze eenheden zodat wordt voorkomen dat de eenheden meer dan 3 keer een periode langer dan 30 tot 60 minuten buiten een geconditioneerde koeling verblijven.

Literatuur

Brunskill S, Thomas S, Whitmore E, et al. What is the maximum time that a unit of red blood cells can be safely left out of controlled temperature storage? Transfus Med Rev. 2012;26(3):209-223.e3. doi: 10.1016/j.tmrv.2011.09.005. Epub 2011 Nov 25. Review. PubMed PMID: 22119493.

De Grandmont MJ, et al. Quality and safety of red blood cells stored in two additive solutions subjected to multiple room temperature exposures. Vox Sang. 2014;107(3):239-246.

Gullikssson H, et al. Effect of transient warming of red blood cells for up to 24h: in vitro characteristics in CPD/saline-adenine-glucose-mannitol environment. Vox Sang. 2014;106(1): 61-67.

Ramirez-Acros S et al. Evaluating the 4-hour en 30-minute rules: effects of room temperature exposure on red blood cell quality and bacterial growth. Transfusion. 2013;53(4): 851-859.

UKBTS General Information 03. Deviations from 4 oC temperature storage for red cells: effect on viability and bacterial growth. 2016.

Wagner T, et al. Impact of constant storage temperatures and multiple warming cycles on the quality of stored red blood cells. Vox Sang. 2015;106: 45-54.

Bijlagen bij module 1.8

Evidence-tabellen

Bij deze module zijn geen evidence tabellen opgesteld.

Hoofdstuk 2 Anemie bij niet acuut bloedende patiënt

Uitgangsvragen

2.1 Is een liberaal of restrictief transfusiebeleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij (niet-bloedende) IC-patiënten?

2.2 Is een liberaal of restrictief transfusiebeleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan?

2.3 Is een liberaal of restrictief transfusiebeleid geïndiceerd bij perioperatieve patiënten?

2.4 Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd bij patiënten met een anemie op basis van hemato-oncologische aandoeningen?

2.5 Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij (niet-bloedende) patiënten met acuut coronair syndroom (ACS)?

2.6 Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd bij (premature)neonaten met anemie?

Algemene inleiding

Ten aanzien van de anemie, zoals bedoeld in dit hoofdstuk gaat het niet om de progressieve anemie bij 'on-going' acuut bloedverlies. Daarvoor wordt verwezen naar hoofdstuk "bloedingen en bloedbesparende technieken" (momenteel in ontwikkeling). In de categorie niet (acuut) bloedende patiënt behoren ook patiënten die wel te maken hebben gehad met recent significant bloedverlies c.q. een event waarbij anemie ontstaat (bv. perioperatieve anemie, anemie bij ic-patiënten).

Er is in de uitgangsvragen steeds uitgegaan van anemie bij niet actief bloedende (hemodynamisch) stabiele patiënten. Bij de niet acuut bloedende patiënt met anemie moeten transfusies cardiale, cerebrale, en orgaan ischemie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit voorkomen of behandelen. Cardiovasculair gecompromiteerde patiënten hebben eerder ischemische symptomen. De werkgroep heeft gekozen om in dit kader de uitgangsvraag te concentreren op de patiënt met het acuut cardiale syndroom. Het antwoord op deze vraag geeft ten eerste richting aan de meer generieke vraag of bij acute vitale symptomen (en dan nog welke mate van) correctie van anemie voordelig is. Ten tweede, gaat de werkgroep ervan uit dat voor anemische patiënten met meer chronische cardiopulmonale symptomatologie (zoals in patiënten met decompensatio cordis, COPD) transfusie support niet kritischer en dus niet liberaler zal zijn dan de patiënt met acute ischemische symptomatologie.

In alle patiënten met anemie werd in onze literatuurstudies uitgegaan van restrictief transfunderen als het te volgen standaard beleid. Het uitgangspunt hierbij was dat restrictiever transfunderen, gezien kosten, arbeid, donorbeperktheid, de acute en chronische bijwerkingen en incidenten die met transfusies samenhangen de voorkeur verdient. Hogere Hbs als trigger oftewel liberaler transfunderen moest in direct vergelijkende studies qua uitkomsten aantoonbaar superieur zijn om het restrictief transfusiebeleid te kunnen verwerpen.

Men dient zich echter altijd te realiseren dat restrictie of het onthouden van transfusies uiteindelijk een meer of minder patiënt-specifieke grens heeft. Deze wordt bepaald door de snelheid van het ontstaan van anemie wat aan zuurstofbehoefte nodig is en wat de cardiopulmonale compensatie mogelijkheden zijn van de betrokken patiënt.

Ten aanzien van leeftijdscategorieën, werd alleen de neonaat (tot 28 d postnatale leeftijd) als aparte categorie onderscheiden in de uitgangsvragen omdat voor deze patiëntjes met per definitie immature hematopoietische, cardiopulmonale compensatiemechanismen misschien een meer liberaal transfusiebeleid voordelig zou kunnen zijn. Naast het ontbreken van specifieke studies ziet de werkgroep op theoretische of fysiologische gronden geen redenen om voor oudere kinderen een ander beleid dan bij volwassenen aan te bevelen.

Welke onderwerpen komen niet aan bod?

Naast de inhoudelijk en modulair – door middel van 7 nieuwe uitgangsvragen – herziene inhoud, is ook de overige inhoud van de oude richtlijn mits nog courant omgezet naar een modulaire (vraag – onderbouwing – antwoord) structuur, en inhoudelijk ongewijzigd opgenomen in de richtlijnendatabase. De werkgroep maakt in dit kader de volgende opmerkingen:

- In tegenstelling tot de vorige richtlijn waarin specifieke aanbevelingen werden gedaan ten aanzien van patiënten met verworven hemolytische anemie: AIHA (wel of niet in kader van lymfoproliferatieve ziekten), PNH, TMA, werden deze situaties zoveel mogelijk modulair aangepast. Hoewel er door de werkgroep op deze onderwerpen geen nieuwe literatuursearches werden gedaan, is door het ontbreken van vergelijkende studies de werkgroep van mening dat in deze patiënten wederom en misschien met nog grotere nadruk (=zeer) restrictief transfunderen en primair het waar mogelijk behandelen van de oorzaak van de anemie uitgangspunt moet zijn. Waar relevant zal verwezen worden naar beschikbare ziektespecifieke richtlijnen.
- T.a.v. congenitale hemolytische ziekten is gekozen om de uniforme uitgangsvraag: “Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd bij patiënten metanemie (hemoglobinopathieën zoals sickle cell disease en thalassemie)?” op te delen in 4 meer specifieke uitgangsvragen:
  1. Wat is de waarde van preoperatieve transfusie bij patiënten met sikkelcelziekte?
  2. Wat is de waarde van bloedtransfusie tijdens zwangerschap bij sikkelcelziekte?
  3. Wat is de waarde van bloedtransfusie bij sikkelcelpatiënten met een hoog risico op CVA op basis van transcraniële doppler (primaire profylaxe)?
  4. Wat is de waarde van profylactische bloedtransfusies bij sikkelcelpatiënten die al een CVA/TIA hebben doorgemaakt (secundaire profylaxe)?

  Op basis van aanwezige studies voor modulaire analyse worden deze vragen geprioriteerd en zullen in het volgend jaar aandacht krijgen. Voor het transfusiebeleid bij (homozygote, major trait) thalassemie wordt verwezen naar ziektespecifieke richtlijnen.
- Interventies met als doel bloedtransfusies voorkomen (zoals ESA, ijzer, bloedmanagement, nutriënten bij deficienties, fototherapie bij prematuren) of bloed(transfusie) besparende maatregelen (cell cavers etc.) zullen in het hoofdstuk “bloedingen en bloedbesparende technieken” worden behandeld. In de modules over anemie is gericht op transfusietriggers (liberaal vs. restrictief)

2.1 Transfusiebeleid voor IC-patiënten

Uitgangsvraag
Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij (niet-bloedende) IC-patiënten?

Inleiding
Met een incidentie van 90%, is anemie een kenmerk van kritisch ziek zijn. Daardoor ontvangt ongeveer 40% van de kritische zieke patiënten een rode bloedcel transfusie gedurende zijn/haar verblijf op de Intensive Care. Het hanteren van een optimale transfusietrigger is van groot belang, omdat zowel anemie als transfusie geassocieerd zijn met een slechte uitkomst van IC-patiënten.

Wat wordt behandeld in deze sectie
De landmark trial van Hebert in 1999 heeft wereldwijd geresulteerd in een restrictief transfusiebeleid op de IC. Er bleven echter vragen over specifieke groepen patiënten die op fysiologische veronderstellingen een restrictieve trigger mogelijk niet goed verdragen, door ofwel een verminderd vermogen tot compenseren door een cardiovasculaire aandoening, ofwel door een hoog zuurstofverbruik zoals bij sepsis. Deze fysiologische veronderstelling is jarenlang in Nederland de grondslag geweest van de 4-5-6 regel. Daarnaast zijn er veronderstelde specifieke condities die gepaard gaan met een intolerantie tegen anemie, zoals breinletsel. De afgelopen jaren zijn verschillende trials op de IC uitgevoerd die het mogelijk maken om uitspraken te doen met betrekking tot transfusieindicaties bij deze specifieke patiëntgroepen gebaseerd op onderzoeksdata.

Wat wordt niet behandeld in deze sectie
Het transfusiebeleid bij bloedende patiënten op de IC wordt in een ander deel van de transfusierichtlijn behandeld. Voor het transfusiebeleid bij ECMO zijn onvoldoende data beschikbaar en is daarom niet opgenomen in deze richtlijn. In vrijwel geen van de geïncludeerde artikelen is een leeftijdsgerelateerde trigger bestudeerd.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat is de klinische effectiviteit van rode bloedcel transfusies bij lage en hoge hemoglobineconcentraties als transfusie trigger?

P: volwassenen, kinderen, jongeren;
I: lage (restrictieve) hemoglobine drempelwaarde voor transfusie;
C: hoge (liberale) hemoglobine drempelwaarde voor of streefwaarde na transfusie
O mortaliteit na 30 dagen, kwaliteit van leven, nieuw cardiaal event, ligduur in het ziekenhuis, (wond)infecties, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft, aantal units getransfundeerd.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit, nieuwe cardiale events, ligduur in het ziekenhuis, infecties zoals longontsteking, en kwaliteit van leven voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitgangsvraag werd de NICE-richtlijn 'blood transfusion' hoofdstuk 10 geadapteerd (NICE, 2015). Naast de NICE-richtlijn werd in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library met relevante zoektermen gezocht naar studies die een liberaal bloedtransfusiebeleid vergeleken met een restrictief danwel conservatief beleid bij zowel IC-patiënten als patiënten die cardiochirurgie ondergingen en op de IC verbleven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1354 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, betrof (gedeeltelijk) patiënten die op de IC waren opgenomen, vergelijking van een restrictief met een liberaal of conventioneel beleid. Studies die betrekking hadden op acute myeloïde leukemie op de IC werden uitgesloten aangezien dit zeer specifieke patiënten betrof. Op basis van titel en abstract werden 62 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst vielen 52 studies af, vervolgens werden tien studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De geselecteerde tien studies betroffen acht studies uit de NICE-richtlijn (Hebert, 1995; Hebert, 1999; Holst, 2014; Walsh, 2013; Carson, 2013; Cooper, 2011; Lacroix, 2007; Cholette, 2011) en twee studies gevonden in het aanvullende literatuuronderzoek (Robertson, 2014; Naidech, 2010). De belangrijkste studiekarakteristieken en literatuurresultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen beoordelingstabellen.

Hebert (1995) includeerde 96 normovolemische kritisch zieke patiënten met een Hb <9 g/dL binnen 72 uur na IC opname. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een liberale transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde tussen 10 en 12 g/dL (6 tot 7,2 mmol/L) werd getransfundeerd of naar een restrictieve transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde tussen 7 en 9 g/dL(4,3-5,4 mmol/L) werd getransfundeerd. De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, ligduur in het ziekenhuis en aantal units getransfundeerd.

De landmark trial van Hebert (1999) includeerde 838 euvolemische kritisch zieke patiënten met een Hb <9 g/dL (<5,4 mmol/l) binnen 72 uur na IC opname. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een liberale transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde onder de 9 g/dL (5,4 mmol/L) werd getransfundeerd of naar een restrictieve transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde onder de 7 g/dL (4,3 mmol/L) werd getransfundeerd. De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, ontstaan van een nieuw myocardinfarct, andere cardiale complicaties, infecties, longaandoeningen, ligduur in het ziekenhuis en aantal patiënten en aantal units getransfundeerd. Hebert (2001) beschreef specifiek de resultaten en uitkomsten van deze studie voor de subgroep van patiënten met coronaire insufficiëntie.

Holst (2014) includeerde 998 patiënten met een septische shock en een Hb van 9 g/dL (5,4 mmol/L) of minder. Deze patiënten kregen één unit leukocyten-gereduceerd bloed bij een liberale drempelwaarde van <9 g/dL (5,4 mmol/L) of bij een restrictieve drempelwaarde van <7 g/dL (4,3 mmol/L) tijdens hun ic-verblijf. De belangrijkste uitkomst was mortaliteit na 90 dagen. Daarnaast werden ook de uitkomsten nieuw myocardinfarct, ischemisch event en aantal units en aantal getransfundeerde patiënten gerapporteerd.

Walsh (2013) includeerde 100 anemische (Hb 9 g/dL of 5,4 mmol/L) oudere (≥55 jaar) kritisch zieke patiënten die mechanische ventilatie nodig hadden. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een liberale transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde onder de 9 g/dL (5,4 mmol/L) werd getransfundeerd of naar een restrictieve transfusiestrategie waarbij bij een drempelwaarde onder de 7 g/dL (4,3 mmol/L) werd getransfundeerd. De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, ligduur in het ziekenhuis en aantal getransfundeerde units.

Carson (2013) includeerde 110 patiënten met acuut coronair syndroom of stabiele angina pectoris die cardiale katheterisatie ondergingen en een Hb <10 g/dL (6 mmol/L) hadden. Deze patiënten werden gerandomiseerd over een liberale transfusiegroep waarbij één of meer units bloed werden gegeven om het Hb >10 g/dL (6 mmol/L) te krijgen en een restrictieve transfusiegroep die bloed kreeg bij symptomen van anemie of een Hb<8 g/dL (4,8 mmol/L). De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, nieuwe myocardinfarcten en andere cardiale events, longontsteking of sepsis en aantal getransfundeerde units.

Cholette (2011) includeerde 60 kinderen met single ventrikel fysiologie die voor een cavopulmonale verbinding waren opgenomen. De kinderen werden gerandomiseerd in een liberale transfusiegroep (transfusie bij ≤13 g/dL 7,8 mmol/L) of een restrictieve transfusiegroep (transfusie bij <9 g/dL, 5,4 mmol/L). De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, ligduur in het ziekenhuis en aantal units en aantal getransfundeerde patiënten.

Cooper (2011) includeerde 45 patiënten met een acuut myocardinfarct en een hematocriet waarde <30%. Deze patiënten werden gerandomiseerd over een liberale transfusiestrategie (transfusie bij een hematocriet van <30%, om een hematocriet van 30% tot 33% te handhaven) of restrictieve transfusiestrategie (transfusie bij een hematocriet van <24%, om een hematocriet van om 24% tot 27% te handhaven). De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, nieuw myocardinfact, ligduur in het ziekenhuis en aantal getransfundeerd units en patiënten.

Lacroix (2007) includeerde 637 kritisch zieke kinderen die een Hb <9,5 g/dL (5,7 mmol/L) hadden binnen 7 dagen na IC-opname. Ze werden gerandomiseerd over een liberale transfusiestrategie (transfusie bij <9,5 g/dL, 5,7 mmol/L) of een restrictieve transfusiestrategie (transfusie bij <7 g/dL, 4,3 mmol/L). De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, nadelige effecten, infecties en aantal getransfundeerd units en patiënten.

Naidech (2010) includeerde 44 patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB) en een hoog risico op vasospasme of een herseninfarct. Deze patiënten werden gerandomiseerd over een liberale transfusiestrategie (transfusie bij <11,5 g/dL, 6,9 mmol/L) of restrictieve

transfusiestrategie (transfusie bij <10 g/dL, 6 mmol/L). De belangrijkste uitkomsten waren: longaandoeningen, infecties en aantal units en aantal getransfundeerd units en patiënten.

Robertson (2014) includeerde 200 patiënten met traumatisch hersenletsel met een gedaald bewustzijn. 102 patiënten kregen erythropoetine en 98 placebo gedurende drie dagen en daarna gedurende meer dan twee weken. 99 en 101 patiënten werden gerandomiseerd naar een liberale transfusiestrategie (transfusie bij <10 g/dL, 6 mmol/L) of een restrictieve transfusiestrategie (transfusie bij <7 g/dL, 4,3 mmol/L). De belangrijkste uitkomsten van deze studie waren mortaliteit, trombo-embolische events, infecties en aantal getransfundeerde units en patiënten.

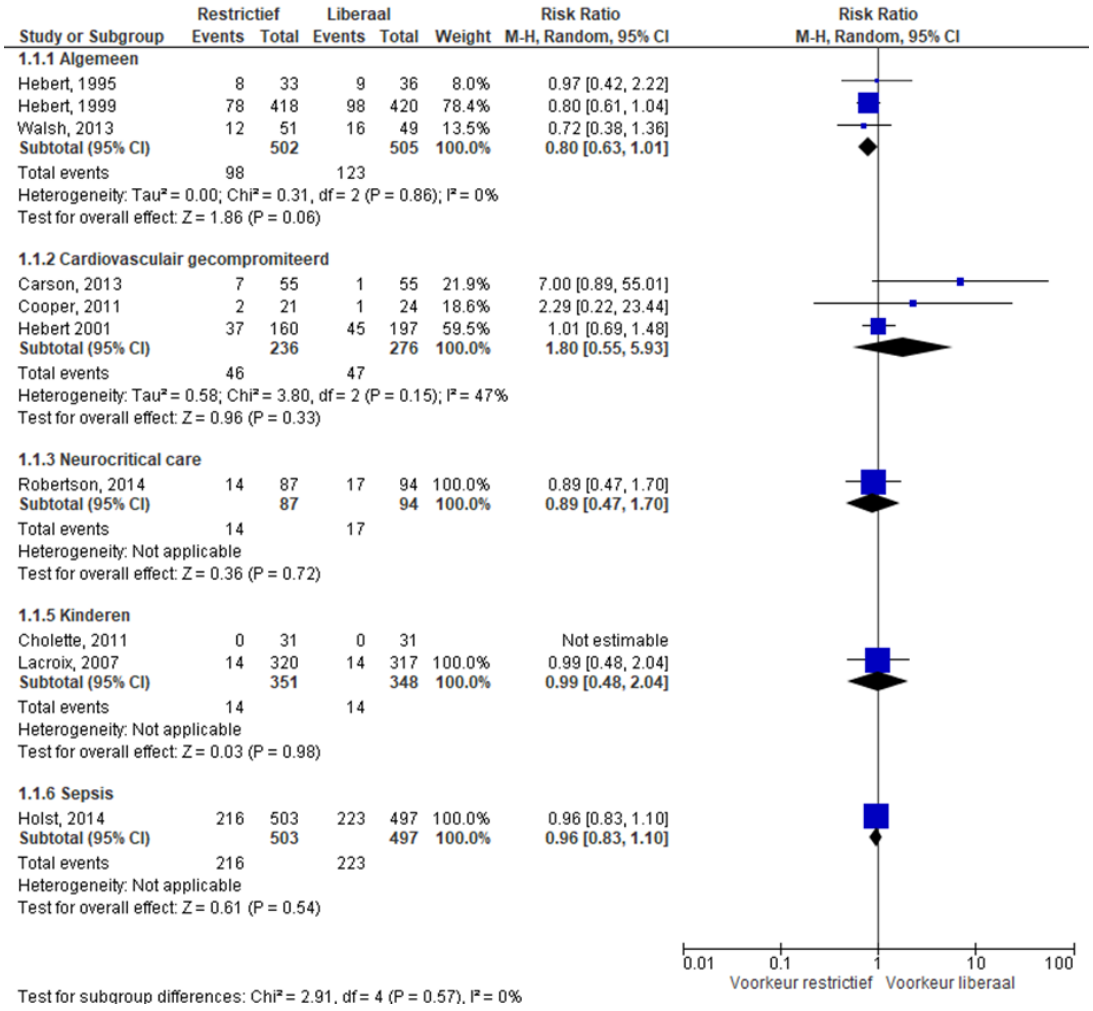
Resultaten

Mortaliteit na 30 dagen volwassenen

Negen studies beschreven de 30-dagen mortaliteit op de IC bij volwassenen (figuur 2.1). Er werd geen verschil gevonden tussen restrictief en liberaal beleid. De meta-analyse van 9 studies leverde een relatief risico op van 0.96 (0.85; 1.09).

Analyse van subgroepen laat een verschuiving van het risico op mortaliteit zien richting de voorkeur voor een liberaler transfusiebeleid bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening vergeleken met de overige groepen.

Figuur 2.1 Mortaliteit uitgesplitst naar subgroepen: Sepsis, cardiovasculair, kinderen en neurocritical care



Kwaliteit van leven

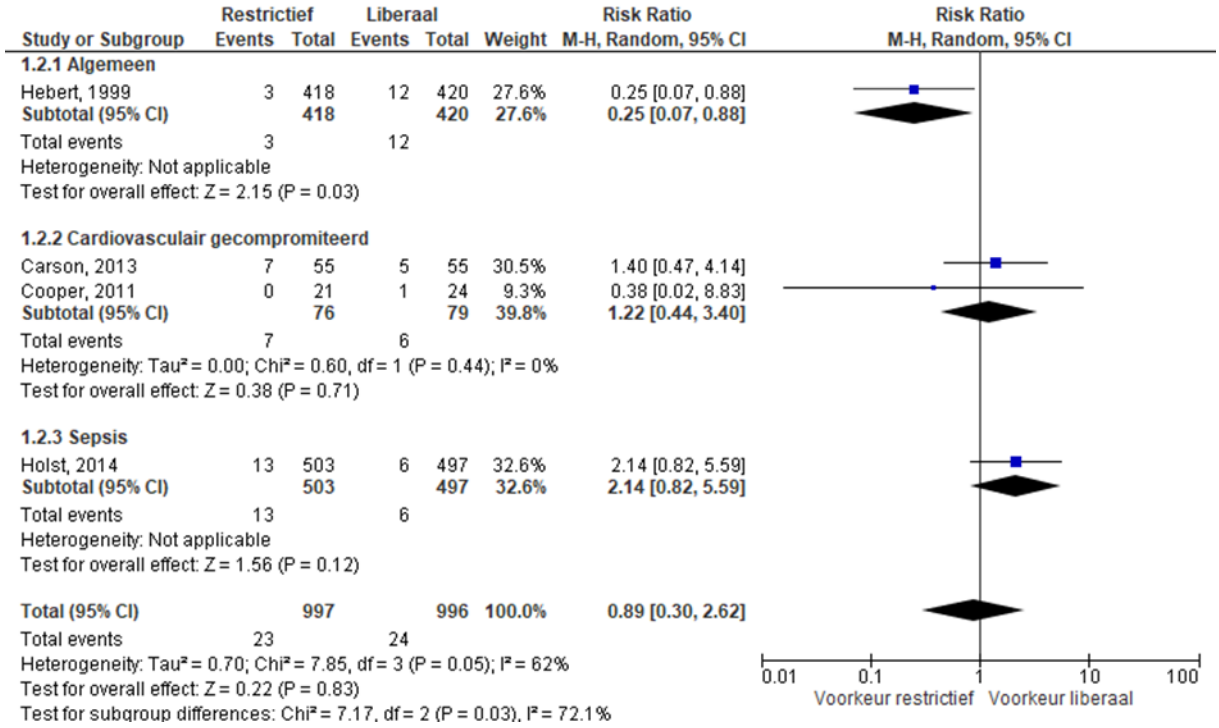
De uitkomst kwaliteit van leven is niet voor de categorie IC-patiënten beschreven.

Nieuw cardiaal event

Vier studies beschreven een nieuw cardiaal event als uitkomstmaat bij volwassenen op de IC (Figuur 2.2). Er werd geen verschil gevonden tussen liberaal en restrictief beleid. Meta-analyse leverde een relatief risico op van 1,07 (95-%CI: 0,53; 2,15).

Analyse van subgroepen laat verschil zien. Een restrictieve transfusie trigger geeft in de algemene groep een verlaagd risico op een nieuwe cardiaal event en in de sepsis groep een verhoogd risico op een nieuw cardiaal event.

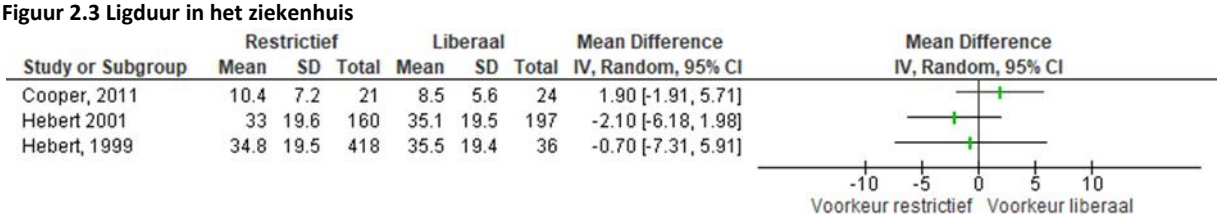
Figuur 2.2 Nieuw cardiaal event opgesplitst naar subgroepen: Algemeen, cardiovasculair en sepsis



Ligduur in het ziekenhuis

Acht studies rapporteerden de uitkomst ligduur in het ziekenhuis (Figuur 2.3). Drie daarvan rapporteerden de standaarddeviaties. Alleen deze werden opgenomen in onderstaande figuur. Aangezien de populaties van Hebert (1999) en Hebert (2001) overlappen werd geen totaalscore gepresenteerd. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen.

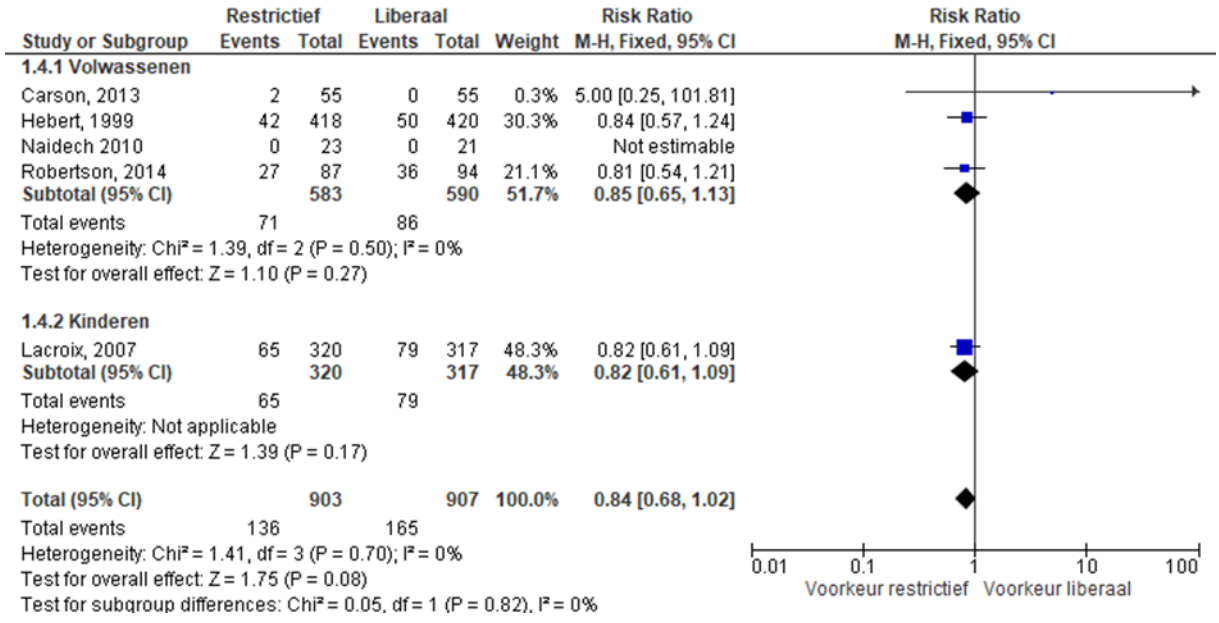
Figuur 2.3 Ligduur in het ziekenhuis



Infecties zoals longontsteking

Vier studies beschreven de uitkomstmaat infecties (zoals longontsteking) op de IC bij volwassenen en één bij kinderen (Lacroix, 2007) (figuur 2.4); er werd geen verschil gevonden tussen restrictief en liberaal transfusiebeleid. Meta-analyse van 5 studies leverde een relatief risico op van 0,94 (95%-CI: 0,83; 1,06).

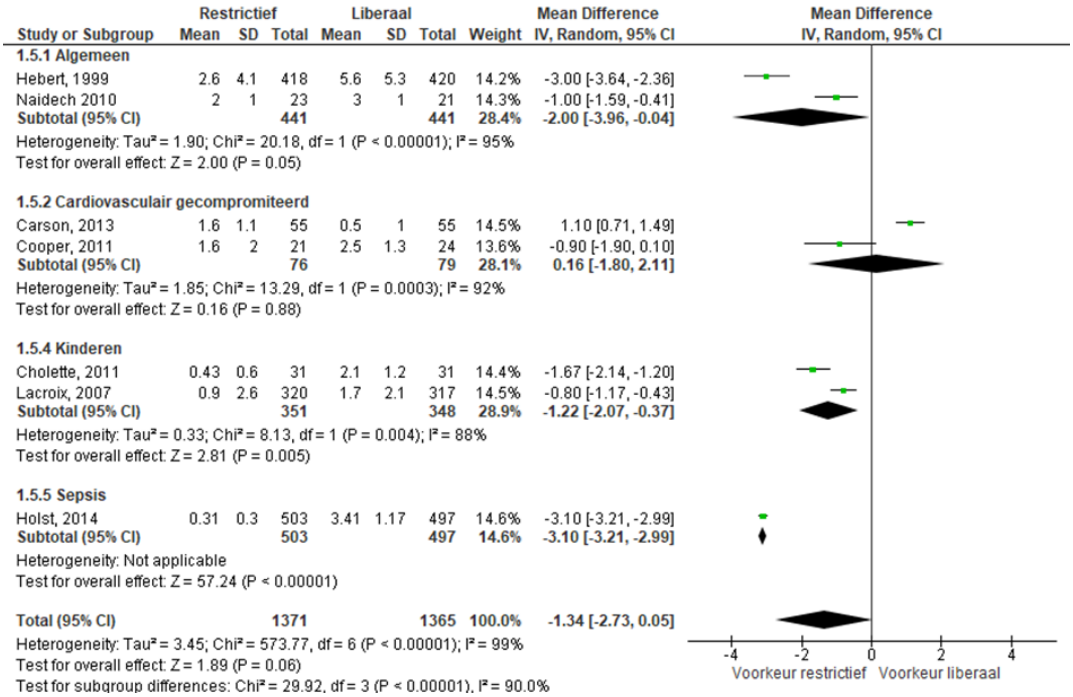
Figuur 2.4 Infecties zoals longontsteking



Aantal units getransfundeerd

Zeven studies beschreven deze vergelijking op de IC (Figuur 2.5). Vijf studies bij volwassenen en twee studies bij kinderen. Er werd minder bloed getransfundeerd als een restrictief beleid gevolgd werd met een gemiddeld verschil van -1,34 (-2,73; 0,05).

Figuur 2.5 aantal units getransfundeerd na een restrictief dan wel liberaal transfusiebeleid



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de geïncludeerde RCT's is hoog. Er werd niet gedowngrade voor beperkingen in de studie-opzet (geen blindering) omdat blindering niet mogelijk was, en het risico op bias (gezien met name objectieve uitkomstmaten zijn meegenomen) klein is.

Conclusies

Mortaliteit

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in mortaliteit tussen een restrictief en een liberaal beleid voor IC-patiënten. *Bronnen (Carson, 2013; Cholette, 2011; Cooper, 2011; Hebert, 1995; Hebert, 1999; Holst, 2014; Lacroix, 2007; Murphy, 2015; Robertson, 2014; Walsh, 2013)*

Hoog GRADE	Analyse van subgroepen laat een verschuiving van het risico op mortaliteit zien richting de voorkeur voor een liberaler transfusiebeleid bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening vergeleken met de overige groepen (Figuur 2.1). *Bronnen (Carson, 2013; Cholette, 2011; Cooper, 2011; Hebert, 1995; Hebert, 1999; Holst, 2014; Lacroix, 2007; Murphy, 2015; Robertson, 2014; Walsh, 2013)*

Nieuw cardiaal event

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in nieuwe cardiale events tussen een restrictief en een liberaal beleid. *Bronnen (Carson, 2013; Cooper, 2011; Hebert, 1999; Holst, 2014; Murphy, 2015)*

Hoog GRADE	Analyse van subgroepen laat een verhoogd risico op een nieuw cardiaal event zien in de sepsis groep en een verlaagd risico in de algemene groep (Figuur 2.2). *Bronnen (Carson, 2013; Cooper, 2011; Hebert, 1999; Holst, 2014; Murphy, 2015)*

Ligduur in het ziekenhuis

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in ziekenhuisligduur gevonden tussen een restrictief en een liberaal beleid. *Bronnen (Cooper, 2011; Hebert, 1999 en 2001)*

Infecties zoals longontsteking

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in infectierisico tussen een restrictief en een liberaal beleid. *Bronnen (Carson, 2013; Hebert, 1999; Lacroix, 2007; Murphy, 2015; Robertson, 2014)*

Aantal units getransfundeerd

Hoog GRADE	Er werd gemiddeld 1,4 units minder bloed getransfundeerd bij het volgen van een restrictief beleid dan bij het volgen van een liberaal beleid. *Bronnen (Carson, 2013; Cholette, 2011; Cooper, 2011; Hebert, 1999; Holst, 2014; Lacroix, 2007)*

Overwegingen

De transfusietrigger in de onderzochte studies op de intensive care unit verschilt tussen de studies. De restrictieve arm betreft in het algemeen een Hb trigger van 7g/dL (4,3 mmol/L). Met een liberale trigger wordt meestal een Hb trigger van 9g/dl (5,4 mmol/L) en incidenteel een Hb trigger van 10g/dl (6,0 mmol/L) bedoeld.

Voor patiënten met een cardiovasculaire belasting wordt meestal bij een restrictief transfusiebeleid een Hb trigger van 8 g/dl (4,8 mmol/L) en bij liberaal transfusie beleid een trigger van 9-10 g/dl (5,5-6 mmol/L) gehanteerd.

De studies verricht na de landmark trial Hebert (1999) bevestigen consistent dat een restrictieve trigger van Hb 4,3 mmol/L bij patiënten op IC niet gepaard gaat met slechtere uitkomsten. Het blijkt dat anemie goed wordt verdragen met als voordeel dat er minder bloedtransfusie gegeven hoeft te worden. Een restrictieve trigger verhoogt niet de mortaliteit en infectierisico, en verlengt niet de ligduur in de studies geselecteerd voor deze zoekvraag. Gezien dat een restrictieve trigger geen nadelen of extra risico's met zich meebrengt, maar daarnaast wel leidt tot een kosteneffectief en zinnig bloedverbruik, lijkt het hanteren van een restrictieve trigger van 7 g/dl (4,3 mmol/L) voor de algemene IC-populatie zinvol. Opgemerkt dient te worden dat infectie vaak niet werd gerapporteerd. Een voorkeur voor restrictief beleid vanwege niet aantoonbare nadelen, komt overeen met andere richtlijnen alsook met expert opinion (Hebert, 2014). Echter, een belangrijke limitatie is dat patiënten met coronarialijden geëxcludeerd werden van de meeste studies; zie subgroepen.

Met betrekking tot de transfusiedosis (aantal units per keer), hebben de meer recente studies de effecten onderzocht van één unit per keer. Dit beleid leidt tot een reductie van de hoeveelheid benodigd bloed vergeleken met de praktijk van transfusie van meerdere units (Berger, 2012). In het kader van een restrictief beleid onderschrijft deze richtlijn het geven van één unit per transfusie.

Subgroepen

Sepsis: Een lage Hb waarde blijkt goed te worden verdragen in IC-patiënten met sepsis, waarbij sprake is van hoog verbruik van zuurstof. In deze groep betekent de tot op heden

beschreven 4-5-6 regel een liberaal beleid. Deze regel kan daarom beter vervangen worden door de beslisregel om alleen te transfunderen bij <4,3 mmol/L.

Cardiovasculair: In veel van de aangehaalde studies die geen slechtere uitkomsten bij restrictief beleid aantonen, werden patiënten met een acuut coronair syndroom geëxcludeerd. Studies in de subpopulatie van cardiovasculair gecompromitteerde patiënten, inclusief een acuut coronair syndroom, zijn beperkt in aantal, en hebben vaak een laag aantal geïncludeerde patiënten, wat interpretatie van data bemoeilijkt. In deze context valt op dat het risico op slechtere uitkomst bij cardiovasculaire patiënten op de IC bij een restrictieve trigger enigszins verschuift naar een hoger risico, wat suggereert dat een Hb trigger van 7 g/dl (4,3 mmol/L) minder goed verdragen wordt. Voor patiënten met acuut en chronisch coronair lijden, stelt ook de NICE-richtlijn vast dat er fysiologische redenen zijn waardoor anemie minder goed getolereerd zou kunnen worden. De NICE-richtlijn heeft gekozen voor een iets liberalere transfusietrigger ten opzichte van patiënten met cardiale compensatie mogelijkheden, met een arbitraire trigger van 8 g/L (4,8 mmol/L). Deze aanbeveling is gebaseerd op zeer lage tot lage bewijskracht.

Op grond hiervan kan bij patiënten met een acuut coronair syndroom op de IC, een meer liberale Hb trigger worden overwogen. Gezien dat de liberale trigger in de besproken studies tussen de 5,0 tot 6,0 mmol/L lag, lijkt 5,5 mmol/L een redelijke trigger. Of een liberale trigger ook moet worden overwogen bij patiënten op de IC met hartfalen maar zonder coronarialijden, kan niet worden beantwoord. NB: postoperatieve cardiochirurgische patiënten die volledig zijn gerevasculariseerd, vallen niet onder de noemer 'coronarialijden'.

Breinletsel: Hoewel observationele studies suggereren dat een beschadigd brein intolerant is voor anemie, werd er maar één studie (Robertson, 2014) gevonden die een restrictieve trigger met een liberale trigger heeft vergeleken. In deze studie werd geen verschil gevonden. Op grond hiervan wordt vooralsnog ook bij deze groep een Hb trigger van 7 g/dL (4,3 mmol/L) aanbevolen.

Overwegingen bij ontslag van IC naar de afdeling.
De werkgroep adviseert om transfusieprotocollen af te stemmen met de ontvangende afdelingen. De werkgroep merkt op dat het hanteren van een restrictieve trigger in de IC-populatie altijd gepaard gaat met intensieve monitoring, inclusief meerdere Hb metingen per dag. Als een patiënt naar de afdeling wordt overgeplaatst, is een dergelijke intensieve monitoring mogelijk niet langer haalbaar. Ook zal een patiënt bij overplaatsing waarschijnlijk meer gaan mobiliseren, waarbij een restrictieve trigger mogelijk niet goed wordt verdragen. De werkgroep adviseert om bij ontslag van anemische patiënten van IC naar de verpleegafdeling naar intensieve monitoring te blijven streven.

Aanbeveling

- Transfundeer 1 unit rode bloedcellen bij IC patienten bij Hb van 4,3 mmol/L of lager.
- Overweeg transfusie van 1 unit rode bloedcellen bij IC patienten met een acuut coronair syndroom bij Hb 4,8 mmol/L of lager.
- Transfundeer 1 unit rode bloedcellen per keer.
- Monitor de Hb-waarde voor een volgende transfusieorder.

- Stem bij overplaatsing naar de afdeling af of bij de patiënt hetzelfde restrictief beleid gehandhaafd kan worden.

Literatuur

Berger MD, Gerber B, Arn K, et al. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Haematologica. 2012;97(1):116-22.

Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J. 2013;165(6):964-971. PubMed PMID: 23708168.

Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM, et al. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher haemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. Pediatr Crit Care Med. 2011;12(1):39-45. PubMed PMID: 20495502.

Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). Am J Cardiol. 2011;15;108(8):1108-11. PubMed PMID: 21791325.

Hébert PC, Wells G, Marshall J, et al. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. JAMA. 1995;273(18):1439-44. PubMed PMID: 7723158.

Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;11;340(6):409-17. PubMed PMID: 9971864.

Hebert, Carson New England Journal of Medicine 371(15). 2014.

Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371(15):1381-91. PubMed PMID: 25270275.

Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. N Engl J Med. 2007;356(16):1609-19. PubMed PMID: 17442904.

Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;13(3):313-20. PubMed PMID: 20717750.

Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(1):36-47. PubMed PMID: 25058216.

Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Higher versus lower haemoglobin threshold for transfusion in septic shock: subgroup analyses of the TRISS trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2017;61(2):166-175. PubMed PMID: 27910086.

Walsh TS, Boyd JA, Watson D, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. Crit Care Med. 2013;41(10):2354-63. PubMed PMID: 23939351.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Carson, 2013	Type of study: RCT Setting: Country: USA Source of funding: Funded by National Heart Lung and Blood Institute Grant Number: 1RC2HL101458-01.	Inclusion criteria: (1) greater than 18 years of age; (2) had either (a) ST segment elevation myocardial infarction, (b) Non ST segment elevation myocardial infarction, (c) unstable angina, or (d) stable coronary artery disease undergoing a cardiac catheterization; and (3) had a hemoglobin concentration less than 10 g/dL at the time of random allocation. Exclusion criteria: active bleeding from cardiac catheterization puncture site, including retroperitoneal, judged to be uncontrolled or needing surgical repair or resulting in hemodynamic instability at any time during the index admission; symptoms of anemia at	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive transfusion strategy were permitted to receive a transfusion if they developed symptoms related to anaemia. A blood transfusion was also permitted, but not required, in the absence of symptoms if the haemoglobin concentration fell below 8 g/dL. There was no lower threshold for which blood was required in the restrictive group. Blood was to be administered one unit at a time and the presence of symptoms reassessed. Only enough blood was given to relieve symptoms or to increase the haemoglobin concentration above 8 g/dL. Symptoms of anaemia that were indications for transfusion included definite angina requiring treatment with sublingual nitro-glycerine or equivalent therapy, and unexplained tachycardia or	Describe control (treatment/procedure/test): liberal transfusion strategy received one unit of packed red blood cells following randomization and then received enough blood to raise the haemoglobin concentration to 10 g/dL or above any time the haemoglobin concentration was detected to be below 10 g/dL during the hospitalization for up to 30 days.	Length of follow-up: We recorded daily haemoglobin concentrations for the first 3 days following randomization. We did not mandate daily measurements thereafter but recorded all other haemoglobin concentrations during the hospitalization (up to 30 days). All surviving patients discharged from the hospital by telephone at 30 days and 6 months after randomization to learn of their vital status and	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): I: 7 (13.0%) C: 1 (1.8%%) Length of hospital stay: Not reported Blood usage (units): I: 1.6 (SD 1.1) C: 0.5 (SD 1.0) Pneumonia or blood stream infection: I: 2 (3.7%) C: 0 Cardiac events:	acute coronary syndrome or stable angina undergoing cardiac catheterization

		the time of randomization; or other health concerns <u>N total at baseline</u>: Intervention: 55 Control: 55 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SD:* *I: 74.3 ± 11.3* *C: 67.3 ± 13.6* *Sex:* *I: 49% M* *C: 51% M* Groups comparable at baseline? Yes, except for age	hypotension. Leukoreduction was not required.		repeated hospital admissions <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 1 Reasons (describe): Unable to contact patient Control: 0 <u>Patient did not receive allocated intervention:</u> I: 1 Reasons: Transfusion w/o symptoms and Hgb>=8 C: 6 Reasons: Withdrawal transfusion protocol, discharged before transfusion, discharged with Hgb<10 <u>Incomplete outcome data</u>: -	Myocardial infarction: I: 7 (13%) C: 5 (9.1%) <u>Unscheduled coronary revascularization:</u> I: 2 (3.7%) C: 0 Congestive heart failure: I: 7 (13%) C: 2 (3.6%) <u>DVT or pulmonary embolism:</u> I: 0 C: 1 (1.8%)	

Cholette, 2011	Type of study: RCT Setting: PICU Country: USA Source of funding: unknown	Inclusion criteria: infants and children presenting to the university of Rochester Medical Center for elective partial or total cavopulmonary connection (BDG or fontan procedures) Exclusion criteria: no informed consent N total at baseline: Intervention: 31 Control: 31 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 27 ± 23* *C: 32.5 ± 27* *Sex:* *I: 56.6% M* *C: 56.6% M* Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive Restrictive transfusion group required 10 mL/kg of RBCs for any haemoglobin of 9.0 g/dL accompanied by clinical findings suggestive of symptomatic anemia (i.e. tachycardia and/or hypotension unresponsive to crystalloid or colloid infusion	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal Liberal transfusion group required 10mL/kg of RBCs for any haemoglobin of 13.0 g/dL regardless of whether there was a clinical indication for a transfusion	Length of follow-up: Excluded from study: Intervention: 1 Control: 1 Reasons (describe): Unable to have surgery performed and therefore excluded Loss-to-follow-up or incomplete outcome data: none	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): Restrictive: 0 Liberal: 0 Myocardinfarct: Not reported Ischemic event: Not reported Infectious event: Not reported Clinically significant pulmonary complications: Not reported Patients transfused: Restrictive: 11 Liberal: 29 Units transfused: Restrictive: 0.43 ± 0.6 Liberal: 2.1 ± 1.2	Children with single ventricle physiology Bij restrictive uitgaan van Hb in combinatie met symptomatic anaemia: is dat vergelijkbaar met de andere studies?

						No. of days in hospital (median): Restrictive: 11 (4-78) Liberal: 9.5 (5-62)	
Cooper, 2011	Type of study: RCT Setting: Country: USA Source of funding: supported by the Cardiovascular Research Institute of the Washington Hospital Center and received no external funding	Inclusion criteria: Patients admitted with acute myocardinfract (defined as ischemic-type chest discomfort lasting >=30 minutes and associated with a creatine kinase-MB (CK-MB) or cardiac troponin level above the upper limit of normal (determined locally); in whom the hematocrit was <=30% within 72 hours of symptom onset Exclusion criteria: (1) noncoronary cause for clinical syndrome; (2) active bleeding, defined as overt blood loss accompanied by a decrease in hematocrit of >=5% in the preceding 12 hours; (3) inability or unwillingness to receive RBC transfusion; (4) RBC transfusion within 7 days of enrollment; (5) previous severe transfusion reaction; (6)	Describe intervention (treatment/procedure/test): conservative transfusion strategy underwent RBC transfusion when their haematocrit decreased <24% with the goal of maintaining a hematocrit from 24% to 27% Patients could receive RBC transfusion for any of the following reasons at the discretion of the treating physician: (1) active bleeding as defined earlier; (2) persistent hypotension related to hypovolemia; (3) active ischemia; and (4) at any time it was determined that it was in a patient's best interest to receive a transfusion. Once the active issue was resolved, transfusion was again administered according to the study protocol	Describe control (treatment/procedure/test): liberal transfusion strategy underwent RBC transfusion when their hematocrit decreased <30% with the goal of maintaining a hematocrit from 30% to 33% Patients could receive RBC transfusion for any of the following reasons at the discretion of the treating physician: (1) active bleeding as defined earlier; (2) persistent hypotension related to hypovolemia; (3) active ischemia; and (4) at any time it was determined that it was in a patient's best interest to receive a transfusion. Once the active issue was resolved, transfusion was again administered according to the study protocol	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: Intervention: 1 Control: 2 Reasons (describe): lost after hospital discharge Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): Restrictive: 2 Liberal: 1 Myocardinfarct: Restrictive: 0% Liberal: 5% Ischemic event: Not reported Infectious event: Not reported Clinically significant pulmonary complications: Restrictive: Liberal: Patients transfused:	Acute myocardial infarction

		imminent death; (7) decision to provide limited or comfort care; (8) age <21 years; (9) pregnancy; (10) participation in another clinical trial in which RBC transfusion was a requirement or a component of a primary or secondary end point; and (11) previous participation in the present study. N total at baseline: Intervention: 21 Control: 24 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 70.3 ± 14.3* *C: 76.4 ± 13.5* *Sex:* *I: 54% M* *C: 48% M* Groups comparable at baseline? yes				Restrictive: 54% Liberal: 100% Units transfused: Restrictive: 1.6 ± 2.0 Liberal: 2.5 ± 1.3 No. of days in hospital (median): Restrictive: 10.4 ± 7.2 Liberal: 8.5 ± 5.6	
Hebert, 1995	Type of study: multicentre, prospective, randomized clinical trial	Inclusion criteria: all patients admitted to one of five tertiary-level intensive care units between March 1993	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive transfusion strategy:	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal transfusion strategy:	Length of follow-up: 30 days	Outcome measures and effect size (include 95%CI	

	Setting: tertiary level intensive care unit Country: Canada Source of funding: Canadian Red Cross Society, Blood Services, Ottawa, Ontario and the Physician's Services Incorporated, North York, Ontario	and January 1994 were considered elegible; patients were expected to stay more than 24 hours, had a haemoglobin value less than or equal to 90 g/L within 72 hours of ICU admission and were considered volume resuscitated or normovolemic by the attending staf <u>Exclusion criteria</u>: less than 16 years of age, pregnant, unable to receive blood products, active blood loss at the time of enrolment, defined as a 30-gL decrease in haemoglobin in the preceding 12 hours or at least 3 U of packed RBCs during the same period; brain dead or not expected to survive for more than 24 hours, or admitted following routine cardiac surgical interventions <u>N total at baseline</u>: Intervention: 33 Control: 36	Haemoglobin levels maintained between 70 and 90 g/L, with a transfusion trigger at 70 to 75 g/L	Hemoglobin level maintinaed between 100 and 120 g/L, with a transfusion trigger at 100 to 105 g/L	<u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	and p-value if available): <u>Mortality (30 days):</u> Restrictive: 24% Liberal: 25% <u>Units transfused</u>: Restrictive: 2.5 Liberal: 4.8 <u>No. of days in ICU (median):</u> Restrictive: 6 (3-12) Liberal: 9 (5-12) <u>No. of days in hospital (median):</u> Restrictive: 38 (25-62) Liberal: 31 (13-64)	

		Important prognostic factors[2]: Age ± SD: I: 58.6 ± 15 C: 59 ± 21 Sex: I: 42% M C: 53% M Groups comparable at baseline? yes					
Hebert, 1999	Type of study: multicentre, prospective, randomized clinical trial Setting: intensive care unit Country: Canada Source of funding: Supported by the Medical Research Council of Canada and by an unrestricted grant from Bayer.	Inclusion criteria: admitted to 1 of 22 tertiary-level and 3 community intensive care units in Canada between November 1994 and November 1997; patients who were expected to stay in the intensive care unit more than 24 hours, had a hemoglobin concentration of 9.0 g per deciliter or less within 72 hours after admission to the intensive care unit, and were considered to have euvolemia after initial treatment by attending physicians. Exclusion criteria: an age of less than 16 years; inability to receive blood	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive strategy: maintained in the range of 7.0 to 9.0 g per deciliter, with a transfusion given when the hemoglobin concentration fell below 7.0 g per deciliter.	Describe control (treatment/procedure/test): liberal strategy: hemoglobin concentrations were maintained in the range of 10.0 to 12.0 g per deciliter, with a threshold for transfusion of 10.0 g per deciliter.	Length of follow-up: 60 days Loss-to-follow-up: Intervention: 5 Control: 4 3 additional patients were lost at 60 days follow-up Cross-over: Intervention: 1% Control: 2.6%	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): Restrictive: 18.7% Liberal: 23.3% Mortality (60 days): Restrictive: 22.7% Liberal: 26.5% Myocardinfarct: Restrictive: 3 (0.7%) Liberal: 12 (2.9%) Cardiac complication:	Executive committee , without foreknowledge of treatment-specific outcomes, decided to terminate the study prematurely because of a decrease in enrolment to below 20% of predicted levels over a period of several months Most common reasons for enrolment were respiratory and cardiac diseases

		products; active blood loss at the time of enrollment; chronic anemia; pregnancy; brain death or imminent death (within 24 hours); a question on the part of attending physicians whether to withhold or withdraw ongoing treatment; and admission after a routine cardiac surgical procedure. <u>N total at baseline</u>: Restrictive: 418 Liberal: 420 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SD:* *I: 57.1 ± 18.1* *C: 58.1 ± 18.3* *Sex:* *I: 64% M* *C: 61% M* Groups comparable at baseline? yes				Restrictive: 55 (13.2%) Liberal: 88 (21%) <u>Infectious event:</u> Restrictive: 42 (10%) Liberal: 50 (11.9%) <u>Pulmonary complications:</u> Restrictive: 106 (25.4%) Liberal: 122 (29.0%) <u>Patients transfused</u>: Restrictive: 280 Liberal: 420 <u>Units transfused</u>: Restrictive: 2.6 ± 4.1 Liberal: 5.6 ± 5.3 <u>No. of days in ICU (median):</u> Restrictive: 11.0 ± 10.7 Liberal: 11.5 ± 11.3 <u>No. of days in hospital (median):</u>	Cardiac complication included myocardial infarction, pulmonary edema, angina and cardiac arrest

						Restrictive: 34.8 ± 19.5 Liberal: 35.5 ± 19.4	
Holst, 2014	Type of study: RCT Setting: ICU Country: Denmark, Sweden and Finland Source of funding: Supported by a grant (09-066938) from the Danish Strategic Research Council and by Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (ACTA Foundation), and Ehrenreich's Foundation. Dr. Johansson reports receiving grant support from Pharmacosmos; and Dr. Perner, receiving grant support from CSL	<u>Inclusion criteria</u>: patients 18 years of age or older who were in the ICU, fulfilled the criteria for septic shock,18 and had a blood concentration of haemoglobin of 9 g per deciliter or less as measured by means of valid point-of-care testing <u>Exclusion criteria</u>: declined transfusion, previous adverse reaction to transfusion, received blood transfusion in ICU, had acute coronary syndrome, had life-threatening bleeding, had acute burn injury, withdrew from active therapy, or were excluded because consent could not be obtained <u>N total at baseline</u>: Intervention: 503 Control: 497	Describe intervention (treatment/procedure/test): Lower treshold Patients were given single units of cross-mateched , prestorage leukoreduced red cells suspended in a saline-adenine-glucose-mannitol solution when the blood haemoglobin had decreased to <= 7 g/dL In the event that a life-threatening bleeding or ischaemia developed while a patient was in ICU or patient required the use of extracorporal membrane oxygenation, the patient could receive a transfusion at a haemoglobin threshold decided by the attending doctor.	Describe control (treatment/procedure/test): Higher threshold: Patients were given single units of cross-mateched , prestorage leukoreduced red cells suspended in a saline-adenine-glucose-mannitol solution when the blood haemoglobin had decreased to <= 9 g/dL In the event that a life-threatening bleeding or ischaemia developed while a patient was in ICU or patient required the use of extracorporal membrane oxygenation, the patient could receive a transfusion at a haemoglobin threshold decided by the attending doctor.	<u>Length of follow-up</u>: entire ICU stay with a maximum of 90 days <u>Discontinued the study:</u> Intervention: 38 Control: 24 Reasons: withdrawn at patient's or surrogate's request; withdrawn at a phyisican's request; withdrew consent for use of data <u>Protocol temporarily suspended:</u> Intervention: 29 (5.9%) Control: 11 (2.2%) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 14	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (90 days):</u> Restrictive: 216 (43%) Liberal: 223 (45%) <u>Myocardinfarct:</u> Restrictive: 13 Liberal: 6 <u>Ischemic event:</u> Restrictive: 35 (7%) Liberal: 39 (8%) <u>Infectious event:</u> Not reported <u>Pulmonary complications:</u> Not reported <u>TRALI or TACO:</u> Restrictive: 0 Liberal: 1	Patients in the ICU with septic shock Ischemic events included: cerebral ischaemia, acute myocardial ischemia, intestinal ischemia, or limb ischemia

	Behring, Fresenius Kabi, Cosmed, and Bioporto Diagnostics, and lecture fees from LFB.	Important prognostic factors[2]: *Age (median):* *I: 67* *C: 67* *Sex:* *I: 54% M* *C: 52% M* Groups comparable at baseline? yes			Control: 7 Reasons (describe): did not wish to be included in follow-up Protocol violations: (one or more transfusions given despite being above the assisgned Hb threshold) Intervention: 45 Control: 16 (transfusion not given despite being below the assisgned Hb threshold on at least one Hb measurement) Intervention: 42 Control: 104	Patients transfused: Restrictive: 503-176=327 (65%) Liberal: 497-6=491 (99%) Units transfused (median: Restrictive: 1 Liberal: 4 No. of days in hospital (median): Not reported	
Lacroix, 2007	Type of study: RCT Setting: PICU Country: Canada Source of funding: Supported by grants (84300 and 130770) from the	Inclusion criteria: Stable, critically ill children between 3 days and 14 years of age who had at least one hemoglobin concentration of 9.5 g per deciliter or less within the first 7 days after admission to the	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive restrictive-strategy group, the haemoglobin threshold for transfusion was set at 7 g per deciliter, with a target range after transfusion of 8.5 to 9.5 g per deciliter.	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal liberal-strategy group, the threshold was 9.5 g per deciliter, with a target range of 11 to 12 g per deciliter. In both groups, red cells were transfused within 12 hours	Length of follow-up: 28 days Loss-to-follow-up: 11 (2%) Reason unknown	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days):	

	Canadian Institutes of Health Research and by grants (3348 and 3568) from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec.	pediatric ICU were eligible for enrollment. <u>Exclusion criteria</u>: expected to stay <24 hr in ICU, no approval from physician, <3 days or >14 yr of age, unstable hemodynamically,had acute blood loss, weighed <3.0 kg, had cardiovascular problems, were never discharged from neonatal ICU, had hemolytic anemia, enrolled in another study <u>N total at baseline</u>: Intervention: 320 Control:317 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SD:* *I: 35.8 ± 46.2* *C: 39.6 ± 51.9* *Sex:* *I: 59% M* *C: 60% M* Groups comparable at baseline? yes		after the threshold value had been reached.	<u>Protocol violation:</u> Restrictive: 1 Liberal: 10 <u>Incomplete outcome data</u>: -	Restrictive: 14/320 Liberal: 14/317 <u>Adverse events:</u> Restrictive: 221 Liberal: 203 <u>Infectious event:</u> Restrictive: 65/320 Liberal: 79/317 <u>Patients transfused</u>: Restrictive: 146 (46%) Liberal: 310 (98%) <u>Units transfused</u>: Restrictive: 0.9 *± 2.6* Liberal: 1.7 *± 2.1* No. of days in hospital (median): Restrictive: Liberal:	

Naidech, 2010	Type of study: randomized trial Setting: intensive care Country: USA Source of funding: grants to AMN from the Neurocritical Care Society, supported by Novo-Nordisk (for partial salary support) and from the Northwestern Memorial Foundation for MRI scans and additional PRBC transfusions above usual care.	Inclusion criteria: were SAH within three calendar days of enrollment (before vasospasm and cerebral infarction usually occur), World Federation of Neurologic Surgeons grades two through four at enrollment (patients with grade five on admission could be enrolled if they improved to grade four or better) or grade one with thick subarachnoid clot (Columbia CT grading scale 3–4) (13), and aneurysm obliteration imminent or completed. Exclusion criteria: cerebral infarction on CT before enrollment N total at baseline: Restrictive: 23 Liberal: 21 Important prognostic factors[2]: *Age (median) ± SD:* Restrictive: 59.2 ± 11.9 Liberal: 54.1 ± 14.9 *Sex:* Restrictive: 22% M	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive strategy Transfusion at <10 g/dl If the HGB was 0.1–1 g/dl below goal, then one unit PRBC was given; if >1 g/dl below goal, then two units were given with follow-up after the transfusion. All the PRBC units are leukoreduced at our institution.	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal strategy Transfusion at <11.5g/dl If the HGB was 0.1–1 g/dl below goal, then one unit PRBC was given; if >1 g/dl below goal, then two units were given with follow-up after the transfusion. All the PRBC units are leukoreduced at our institution.	Length of follow-up: 3 months Loss-to-follow-up: unclear Incomplete outcome data: unclear	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): - Myocardinfarct: - Thromboembolic events: - Infectious event: Restrictive: 0 Liberal: 0 Pulmonary complications: Restrictive: 1 Liberal: 1 Patients transfused: Restrictive: 19/23 (83%) Liberal: 20/21 (95%) Units transfused: Restrictive: 2 (1-3)	.

		Liberal: 21%M Groups comparable at baseline? yes				Liberal: 3 (2-4)	
Robertson, 2014	Type of study: randomized trial using a factorial (2 × 2) design Setting: Neurosurgical intensive care units of two Houston level 1 trauma centers Country: USA Source of funding: supported by National Institute of Neurological Disorders and Stroke (grant #P01-NS38660)	<u>Inclusion criteria</u>: patients admitted to the two level 1 trauma centers in Houston with a closed head injury who were not able to follow commands after resuscitation and could be enrolled within 6 hours of injury <u>Exclusion criteria</u>: Glasgow Coma Score (GCS) of 3 with fixed and dilated pupils, penetrating trauma, pregnancy, lifethreatening systemic injuries, and severe pre-existing disease <u>N total at baseline</u>: Intervention: 87 Control: 94 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age (median):* *I:30 (22-40)* *C: 28 (21-48)* *Sex:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 7 g/dL	Describe control (treatment/procedure/test): 10 g/dL	<u>Length of follow-up</u>: 6 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (30 days):</u> Restrictive: 14 Liberal: 17 <u>Myocardinfarct:</u> Not reported <u>Thromboembolic events:</u> Restrictive: 8 Liberal: 22 <u>Infectious event:</u> Restrictive: 27 Liberal: 36 <u>Pulmonary complications:</u> Not reported <u>Patients transfused</u>: Restrictive: 52 (52.5%) Liberal: 73 (72.3%)	Traumatic brain injury Patients received Epo (Epogen, Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA) 500 IU/kg or an equal volume of saline intravenous bolus infusion over two minutes for each dose of the study drug. During the acute post-injury recovery period (until intracranial pressure monitoring and ventilatory support were no longer required), the assigned hemoglobin threshold was maintained with transfusion of

		I: 85.7% M *C: 85.9% M* Groups comparable at baseline? yes				<u>Units transfused</u>: Restrictive: 4.1 (1-22) Liberal: 7.1 (1-21) <u>No. of days in hospital (median):</u> Not reported	leukoreduced PRBCs
Walsh, 2013	Type of study: RCT Setting: Intensive care: critically ill requiring prolonged ventilation Country: Scotland Source of funding: Supported, in part, by the Chief Scientists Office, Scotland (CZB/4/698); the Scottish National Blood Transfusion Service, the NHS Lothian Academic Health Science Centre; and the Transfusion Medicine Education and Research Foundation.	<u>Inclusion criteria</u>: (1): had already required mechanical ventilation via an endotracheal tube or tracheostomy tube for ≥ 96 hours (2); were expected to require ≥ 24 hours of further mechanical ventilation when assessed (3); were aged ≥ 55 years old(4); and had a Hb value of ≤ 90g/L at the time of assessment <u>Exclusion criteria</u>: patients with active bleeding at the time of screening, traumatic brain injury and/or intracranial hemorrhage, not expected to survive for 48 hours when assessed, objection to receiving RBC transfusions,	Describe intervention (treatment/procedure/test): "restrictive transfusion strategy group" received single unit RBC transfusions with a transfusion trigger of less than or equal to 70 g/L and a target Hb concentration of 71–90 g/L during the intervention period.	Describe control (treatment/procedure/test): "liberal RBC transfusion group" received single-unit RBC transfusions with a transfusion trigger of less than or equal to 90 g/L and a target of 91– 110 g/L during intervention.	<u>Length of follow-up</u>: up to 60 days <u>Loss-to-follow-up</u>: - <u>Incomplete outcome data</u>: Data were complete	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (30 days):</u> Restrictive: 12/51 Liberal: 16/49 <u>Mortality (60 days):</u> Restrictive: 14/51 Liberal: 22/49 <u>Myocardinfarct:</u> Not reported <u>Ischemic event:</u> Not reported <u>Infectious event:</u> Not reported	anaemic older critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation

		concurrent treatment with erythropoietin or similar agents, follow-up that was not feasible, and enrolment in another trial with similar endpoints <u>N total at baseline</u>: Intervention: 51 Control: 49 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Mean age:* *I: 67 (56-80)* *C: 69 (55-83)* *Sex:* *I: 71% M* *C: 49% M* Groups comparable at baseline? yes				<u>Clinically significant pulmonary complications:</u> Restrictive: Liberal: <u>Patients transfused</u>: Restrictive: 78% Liberal: 100% <u>Units transfused</u>: Restrictive: 3 Liberal: 4 No. of days in hospital (median): Restrictive: 34 (3-159) Liberal: 31 (1-120)	

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)
Carson, 2013	Using an automated telephone system, we implemented a permuted block randomization process stratified by clinical site and clinical diagnosis (acute coronary syndrome or stable coronary artery disease).	likely	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Cholette, 2011	Block randomization was used (block size 8) was used to randomize subjects to either the restrictive or liberal transfusion strategy	likely	unclear	unclear	unclear	unlikely	unlikely	unlikely
Cooper, 2011	Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to 1 of 2 treatment groups by the coordinating center	unlikely	unclear	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely

	using consecutively numbered opaque envelopes							
Hebert, 1995	Patients were assigned to one of two treatment groups by consecutive allocation from a random listing stratified by center and disease severity.	unlikely	unclear	unclear	unclear	unlikely	unlikely	unlikely
Hebert, 1999	Sealed, opaque envelopes arranged in a computer-generated random order were prepared by the data-coordinating center and distributed to each participating institution, where they were opened sequentially to determine the patients' treatment assignments.	unlikely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Holst, 2014	with the use of a centralized computergenerated assignment sequence, with stratification according to study site and the presence or absence	unlikely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	of active hematologic cancer							
Lacroix, 2007	Randomization was centralized, with assignment data posted on the Internet. Patients were assigned to the study groups in blocks of 2 or 4 that were randomly distributed and stratified according to center and three age groups	unlikely	unclear	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Naidech, 2010	Opaque envelopes were randomly prepared in blocks of ten, and the next envelope in sequence was opened upon obtaining written consent.	unlikely	unlikely	not possible	unlikley	unlikely	unlikely	unlikely
Robertson, 2014	A randomization list, stratified by site and using one randomization event to both factors in blocks of 4, was prepared by the study statisticians and kept in each hospital's research pharmacy. When a new patient was	unlikely	unclear	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	enrolled, the research pharmacist prepared the study drug based on the patient's weight and treatment assignment from the randomization list and informed the investigators of the transfusion threshold assignment.							
Walsh, 2013	Patients were randomized 1:1 to each group. Minimization by center and the presence of IHD, including a random element, was used. Telephone randomization by research staff was undertaken within the ICUs using the Aberdeen Health Services Research Unit service to ensure allocation concealment prior to randomization.	unlikely	unlikely	unclear	unclear	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.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline OVID 01-01-2014 tot 18-05-2017	1 *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion*'.ab,ti. or exp *Erythrocyte Transfusion/ or (Erythrocytes/ and transfusion*.ti,ab.) or ((erythrocyte* or red blood cell* or rbc or prbc) adj2 transfus*).ti,ab. (68136) 2 (Restrictive or liberal or conservative or (threshold* or trigger* or indicator*) or (transfusion adj (Regimen* or strateg* or practice* or policy or protocol* or criteri* or standard*))).ti,ab. (778544) 3 1 and 2 (4521) 4 limit 3 to (english language and yr="2014 -Current") (1116) 5 remove duplicates from 4 (1039) 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/)) (326312) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1720899) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2857374) 9 5 and 6 (89) waarvan 83 uniek 10 5 and 7 (259) 11 5 and 8 (515) 12 10 not 9 (195) waarvan 189 uniek 13 11 not (10 or 9) (381) waarvan 378 uniek	783
Embase .com	#1 'blood transfusion'/mj OR 'erythrocyte transfusion'/mj OR 'blood transfusion*':ti,ab OR ('erythrocyte'/exp/mj AND transfusion*:ti,ab) OR ((erythrocyte* OR 'red blood cell*' OR rbc OR prbc) NEAR/2 transfus*):ti,ab 96271 #2 restrictive:ti,ab OR liberal:ti,ab OR conservative:ti,ab OR threshold*:ti,ab OR trigger*:ti,ab OR indicator*:ti,ab OR (transfusion NEXT/1 (regimen* OR strateg* OR practice* OR polic* OR protocol* OR criteri* OR standard*)):ti,ab 947589 #3 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2014-2017)/py 2047 #4 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) 843 #5 '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) 318170 #6 #4 AND #5 70 waarvan 11 uniek #7 '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 1976578 #8 #4 AND #7 231 #9 '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 1689496 #10 #4 AND #9 309 #11 #8 NOT #6 181 waarvan 69 uniek #12 #10 NOT (#6 OR #8) 201 waarvan 89 uniek	

Zoekverantwoording deel 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1995 – maart 2017	1 exp *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion'.ab,ti. or exp Erythrocyte Transfusion/ (72946) 2 exp *Anemia/ or anemia.ab,ti. or anaemia.ab,ti. (179595) 3 1 and (liberal or restrictive).ab,ti. (645) 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/)) (316382) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1693260) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2798625) 7 limit 3 to (english language and yr="1995-Current") (551) 8 4 and 7 (65) 9 5 and 7 (255) 10 6 and 7 (261) 11 8 or 9 or 10 (407) = 407 (378 uniek)	571
Embase (Elsevier)	('blood transfusion'/exp/mj OR 'blood transfusion*':ab,ti OR 'erythrocyte transfusion'/exp) AND (liberal:ab,ti OR restrictive:ab,ti) AND (english)/lim AND (1995-2017)/py *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 = 472 (459 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Adams, 2009	Critical appraisal van Lacroix et al., 2007, geen origineel onderzoek
British Journal Haematology guideline, 2013	Geen formeel systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd
Bergamin, 2014	Congres abstract
Blair, 1986	Severe upper gastrointestinal haemorrhage, wordt uitgewerkt bij acute bloedingen (main outcome rebleeding)
Carless, 2010	Review met bredere doelgroep dan alleen IC, search t/m augustus 2009
Carson, 2016	AABB guideline. Geïncludeerde studies op IC hebben vooral betrekking op gebruik van 'fresh blood'
Carson, 2016b	Cochrane, 31 trials, bredere doelgroep, search t/m mei 2016
Carson, 2013b	Review met search t/m feb 2011, summary van Cochrane (Carson, 2012) en JAMA (Carson, 2013)
Carson 2012, b	AABB guideline, search t/m feb 2011
Carson, 2012	Cochrane, 19 trials, search t/m feb 2011
Carson, 2002	Systematic review, search t/m 2000
DeAlmeida	IC in tertiary care oncology center
Desjardins, 2012	Systematic review neurocritically ill patients, search t/m januari 2011 en neemt ook retrospectieve cohort studies mee
Duana, 2008	Retrospective review of patients with isolated head trauma
Dupuis, 2017	Patients with sepsis in ICU systematic review: 1 RCT (Holst) en 12 cohort studies, search t/m maart 2015, smallere doelgroep dan PICO
English, 2016	Protocol
Fominsky, 2015	Meta-analyse, search t/m maart 2015
George, 2008	Retrospective study in isolated traumatic brain injury
Goodnough, 2014	Retrospective comparison of clinical decision support
Gu, 2015	Alleen abstract congres
Hardy, 2004	Comprehensive review
Hayek, 2016	Alleen abstract congres
Hebert, 2001	Uitkomst mechanical ventilation, niet conform PICO
Hill, 2002	Systematic review, search t/m 2004
Hogshire, 2013	Narrative review
Holst, 2016	PhD thesis, verwijst naar publicatie van trial resultaten uit 2014, geen origineel onderzoek
Hovaguimian, 2016	Syst review en meta-analyse, search t/m nov 2015, 31 trials: 3 groepen: cardiac/vascular procedures; elderly orthopaedic patients; critically ill
Karam, 2010	Critcally ill IC kinderen met sepsis, subgroup Lacroix et al., 2007
Leal-Noval, 2008	Narrative review
Manchal, 2007	Cohort study
McIntyre, 1999	Subgroup analyses of RCT, TRICC trial
McIntyre, 2004	Subgroup analyses of RCT, TRICC trial, nu voor resuscitated critically ill
Melchor, 2016	Syst review IC en acute coronary syndrome, search t/m December 2014, 6 RCTs:
Mirski, 2015	Narrative review
Murphy, 2015	Uitgewerkt bij cardiac surgery patiënten
Napolitano, 2009	Clinical practice guideline, search t/m juli 2008. Doelgroep trauma en ICU
Napolitano, 2004	Narrative review
Parker, 2014	Narrative review critically ill children
Pinheiroalmeida, 2015	patiënten met maagkanker opgenomen in een tertiary care oncology unit die een grote abdominale operatie ondergingen en daarna IC opname nodig hadden
Pleyer, 2015	Acute myeloid leukemia, erg specifieke subgroep patienten
Rohde, 2014	Syst review search t/m januari 2014, doelgroep hospitalized patients, niet specifiek IC
Roubinian, 2014	Cohort study
Roubinian, 2015	Commentaar
Rouette, 2010	PICU, postsurgical
Rygard, 2016	Excluderen want subgroup Holst

Salpeter, 2014	Syst review en meta-analyse, search t/m april 2013 3 trials
Spahn, 2015	Narrative review
Spiess, 1998	Niet de juiste uitkomsten gerapporteerd
Stanworth, 2016	Powerpoint
Szpila, 2015	Retrospective historical control analysis
Villanueva, 2013	Acute upper gastrointestinal bleeding
Willems, 2010	Subgroep analyse van Tripicu study, Lacroix et al., 2007

2.2 Transfusiebeleid bij patiënten die cardiopulmonale chirurgie ondergaan

Uitgangsvraag

Is een liberaal of restrictief transfusie beleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan?

Inleiding

Bijna alle patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan worden anemisch. In Nederland krijgt 10-50% van de cardiochirurgische patiënten peri-operatief erytrocyten transfusies. Pre-operatieve anemie is verder geassocieerd met slechte uitkomst in deze populatie. Patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan kunnen een beperkte cardiovasculaire capaciteit hebben om een anemie te compenseren. Echter, allogene bloedtransfusie is ook geassocieerd met slechte uitkomst (Murphy, 2014; Murphy, 2007). Derhalve is het hanteren van een optimale transfusie trigger klinisch relevant.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de klinische effectiviteit van rode bloedcel transfusies bij verschillende peri-operatieve hemoglobine concentraties?

P: volwassenen, kinderen, jongeren exclusie: exchange transfusies;
I: lage (restrictieve) hemoglobine drempelwaarde of streefwaarde voor transfusie
C: hoge (liberale) hemoglobine drempelwaarde of streefwaarde voor transfusie;
O: mortaliteit na 30 dagen, kwaliteit van leven (waaronder het optreden van delier), nieuw cardiaal of cerebrovasculair event, ligduur in het ziekenhuis, infecties zoals longontsteking en andere postoperatieve complicaties, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft, aantal units getransfundeerd, acute nierschade, cerebrovasculair accident (stroke, CVA) en ischemische complicaties (stroke en trombo-embolie).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en nieuwe cardiale en cerebrovasculaire en ischemische events voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; kwaliteit van leven, ligduur in het ziekenhuis, infecties zoals longontsteking, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft, aantal units getransfundeerd, acute en vertraagde ernstige bijwerkingen zoals gerapporteerd in TRALI (transfusion related acute lung injury) en TACO (transfusion associated circulatory overload) zijn voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deze vraag werd de NICE-richtlijn bloodtransfusion hoofdstuk 10 als uitgangspunt genomen (NICE, 2015). In de NICE_richtlijn werden geen separate analyses voor cardiale chirurgie uitgevoerd (ten opzichte van andere chirurgie). De data uit de NICE-richtlijn (met 5 studies) zijn overgenomen, maar de analyses zijn voor deze richtlijn opnieuw gedaan en aangevuld met de meest recente literatuur. Hiervoor werd in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library met relevante zoektermen gezocht naar studies die een liberaal bloedtransfusiebeleid vergeleken met een restrictief dan wel conservatief

beleid bij patiënten met anemie die na de searchdatum van de NICE-richtlijn (januari 2015) werden gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Deze brede (voor meerdere uitgangsvragen gezamenlijk) literatuurzoekactie leverde 1354 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's, betreffende volwassenen en kinderen (maar niet neonaten) die cardiochirurgie ondergingen, met een vergelijking van verschillende Hb triggers. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 25 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies studie (in additie op studies in de NICE-richtlijn) geselecteerd (Cholette, 2017; Willems, 2010). De studie van Mazer (2017) werd bij het afronden van deze richtlijntekst gepubliceerd. Daar dit een omvangrijke RCT van goede kwaliteit is, is de werkgroep van mening dat deze studie het updaten van de literatuursearch rechtvaardigt zodat deze studie meegenomen dient te worden. In verband met de afgesproken aanvang van de commentaarronde voor deze richtlijn is het tijdig updaten van de search en systematische selectie niet meer mogelijk voor deze tijd. Er is daarom gekozen de studie vast toe te voegen en tijdens de commentaarfase de literatuursearch en systematische selectie te updaten.

In totaal worden voor deze analyse dus zeven studies geïncludeerd. Reeds in NICE:

- Bracey, 1999
- Johnson, 1992
- Shehata, 2012
- Hajjar, 2010
- Murphy, 2015

Niet in de NICE-richtlijn

- Cholette, 2017
- Mazer, 2017
- Willems, 2010

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

Er werden uit de NICE-richtlijn vijf studies geselecteerd voor de patiëntengroep cardiopulmonale chirurgie (Bracey, 1999; Johnson, 1992; Shehata, 2012; Hajjar, 2010; Murphy, 2015). De studie van Johnson, 1992 werd hier niet meegenomen in de analyses aangezien dit autologe bloeddonoren betrof.

In de studie van Cholette (2017) werden kinderen die 10kg of minder wogen en een biventriculaire ingreep of palliatieve (nonseptated) operatie moesten ondergaan gerandomiseerd voor een postoperatief conservatieve (n=82) of liberale (n=80) transfusiestrategie. In de groep met restrictief transfusiebeleid kregen de kinderen een transfusie bij hemoglobine lager dan 7,0 g/dL (4,3 mmol/L) voor biventriculaire ingrepen of lager bij een hemoglobine lager dan 9,0 g/dl (5,9 mmol/L) voor palliatieve procedures indien er klinische indicatie (als ingeschat door de arts, bijvoorbeeld hypotensie, tachycardie) bestond. In de liberale groep werd een bloedtransfusie gegeven bij een

hemoglobine minder dan 9,5 g/dl (5,9 mmol/L) voor biventriculaire ingrepen of lager dan 12 g/dl (7,5 mmol/L) voor palliatieve ingrepen (onafhankelijk van klinische indicatie).

De studie van Mazer (2017) is een multicenter, open-label, non-inferiority trial waarin 5243 volwassen patiënten die een cardiologische ingreep ondergaan met een EuroScore I van 6 of hoger (dwz een gemiddeld tot hoog risico) werden gerandomiseerd voor restrictief transfusiebeleid (<7,5g/dl = 4,7 mmol/L) of liberaal transfusiebeleid (<9,5g/dl (<5,9 mmol/L) in de operatiekamer of <8,5g/dl (< 5,3 mmol/L) postoperatief). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 72±10 jaar, 35.4% was vrouw en de gemiddelde EUROSCORE I was 7,8±1,9. Van de patiënten onderging 26,1% alleen een CABG; 27,7% een CABG en andere procedure en 46,2% een niet-CABG-procedure.

De studie van Willems (2010) is een subgroepanalyse bij post cardiale chirurgie patiënten van een RCT (TRIP-ICU-studie) die pediatrische IC-patiënten onderzoekt. Kinderen met een hemoglobine <95 g/l (=5,9 mmol/l) binnen 7 dagen na opname op de IC werden gerandomiseerd om prestorage leukocyt gedepleteerde erytrocytentransfusie te ontvangen bij een hemoglobine <70g/l (=4,3 mmol/l) (restrictief, n=63) of 95 g/l (=5,9mmol/l) (liberaal, n=62). Neonaten (<28 dagen) en patiënten die cyanotisch bleven werden geëxcludeerd.

In de studies werden verschillende grenswaarden aangehouden in de restrictieve en liberale transfusiebeleid groep. In tabel 2.6 is voor elke studie aangegeven welke waarden werden aangehouden.

Tabel 2.6 overzicht grenswaarden van de geïncludeerde studies

	Restrictief beleid	Liberaal beleid	Interventie periode
Johnson, 1992	8,3 g/dl (=5,2 mmol/l)	10,7 g/dl (6,6 mmol/l)	Postoperatief
Bracey 1999	8,0 g/dl (5 mmol/l)	9,0 g/dl (5,6 mmol/l)	Postoperatief
Hajjar, 2010	8,0 g/dl (5 mmol/l)	10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	Intra-operatief en postoperatief
Shehata 20123	7,0 g/dl (=4,3 mmol/l) intraoperatief tijdens CPB; 7,5 g/dl postoperatief (4,7 mmol/l)	9,5 g/dl (=5,9 mmol/l) intraoperatief tijdens CPB; 10,0 g/dl (=6,2mmol/l) postoperatief	Intra-operatief en postoperatief
Murphy 2015	7,5 g/dl (=4,7 mmol/l)	9,0 g/dl (5,6 mmol/l)	Postoperatief
Cholette, 2017	7,0 g/dL (=4,3 mmol/l) for biventricular repairs 9,0 g/dL (5,6 mmol/l) for palliative procedures	9.5 g/dL (=5,9 mmol/l) for biventricular repairs 12 g/dL (=7,5 mmol/l) for palliative procedures	Intra-operatief en postoperatief
Mazer, 2017	7,5 g/dl (=4,7 mmol/l), start bij inductie van anesthesiagedurende operatie	<9,5 g/dl (=5,9 mmol/l) in operatiekamer of f <8.5 g/dl postoperatief	Intra-operatief en postoperatief
Willems, 2010	<70g/l (=4,3 mmol/l)	95 g/l (=5,9 mmol/l)	Postoperatief (op IC)

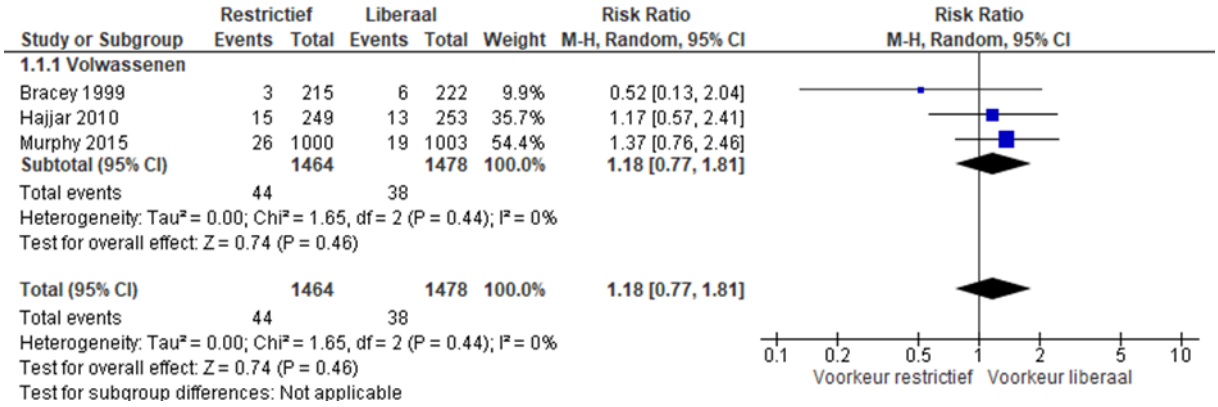
Mortaliteit

Mortaliteit (30 dagen).

De mortaliteit na 30 dagen werd gerapporteerd in de studies van Bracey, Hajjar en Murphy (figuur 2.7). In totaal overleden in de restrictieve groep 44 van 1464 patiënten

binnen 30 dagen na de ingreep in vergelijking met 38 van de 1478 patiënten in de groep met liberaal transfusiebeleid (RR 1.18 (95%-CI: 0.77-1.81, p=0,44).

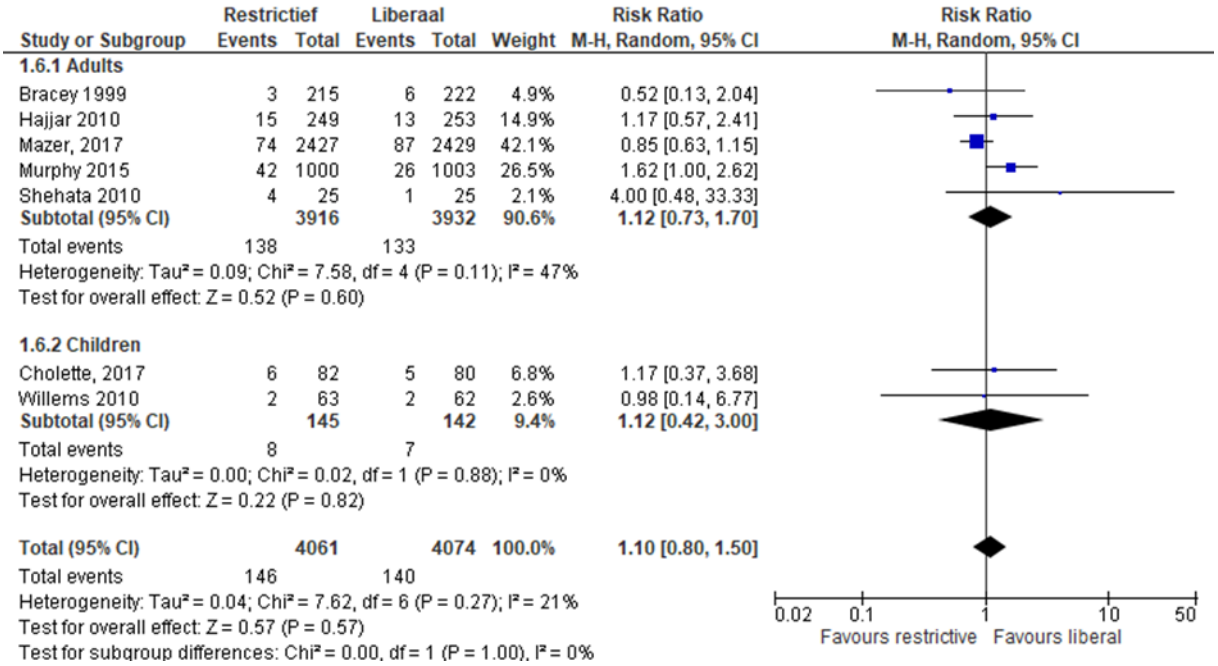
Figuur 2.7 meta-analyse uitkomstmaat mortaliteit (30 dagen)



Mortaliteit (verschillende follow-up)

In de studies van Shehata en Cholette werd de mortaliteit in het ziekenhuis beschreven. In de studie van Murphy wordt ook de mortaliteit (binnen 90 dagen) gerapporteerd (Murphy, 2015). In de studie van Mazer wordt de mortaliteit tot einde van de follow-up (ziekenhuisontslag of 28 dagen) gerapporteerd. In de studie van Willems werd de mortaliteit 28 dagen na randomisatie beschreven.

Figuur 2.8 meta-analyse uitkomstmaat mortaliteit (verschillende follow-up)

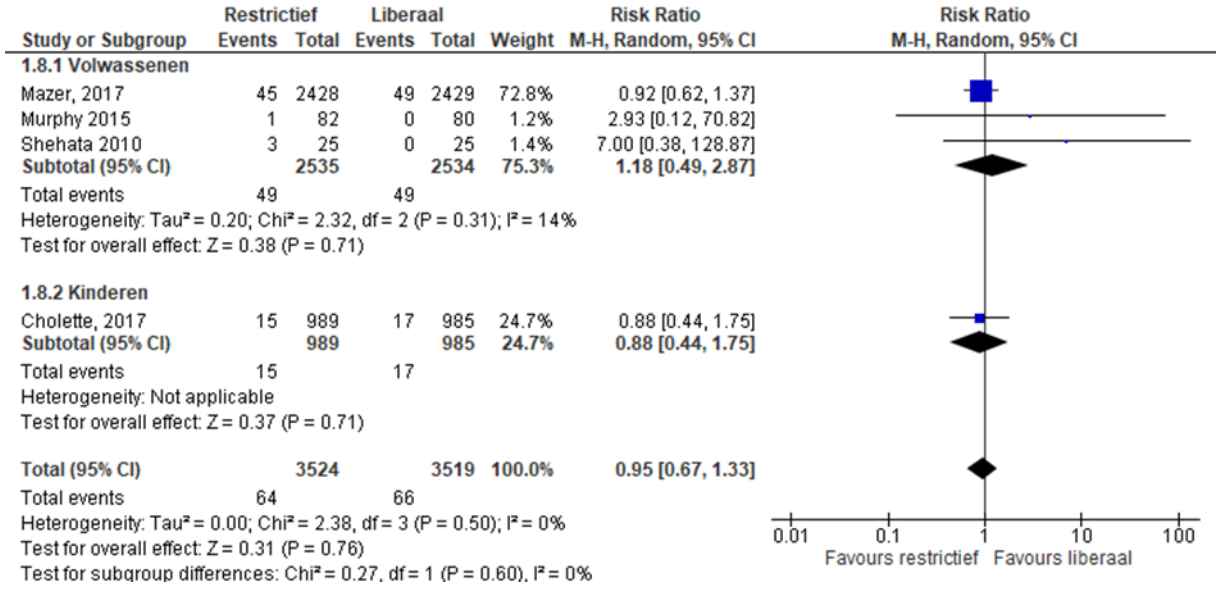


Meta-analyse van deze studieresultaten (figuur 2.8) laat zien dat er in totaal 146 van 4061 patiënten overleden (verschillende tijdsperioden) in de restrictieve groep in vergelijking met 140 van 4074 patiënten in de liberale groep (RR 1,10 (0,80 tot 1,50), p=0,57).

Cerebrovasculair accident

De uitkomstmaat cerebrovasculaire events (CVA, stroke) werd gerapporteerd in vier studies (Mazer; Cholette; Shehata, Murphy). In totaal kregen 64 van 3524 patiënten in de restrictieve groep in vergelijking met 66 van 3519 patiënten in de liberale groep een cerebrovasculair accident (RR 0,95 (0,67-1,33), p=0,76) (figuur 2.9).

Figuur 2.9 meta-analyse uitkomstmaat cerebrovasculair accident



Ischemische complicaties

Het optreden van een ischemische complicatie (diepe veneuze trombose of longembolie) werd in twee studies gerapporteerd (Cholette, 2017; Shehata, 2012). In de studie van Cholette kregen 7 van 82 in de restrictieve groep in vergelijking met 4 van de 80 patiënten in de liberale groep een trombose (p=0,37). In de studie van Shehata werd bij 1 van 25 patiënten in de restrictieve groep en bij geen van 25 patiënten in de liberale groep een DVT gerapporteerd (geen p-waarde).

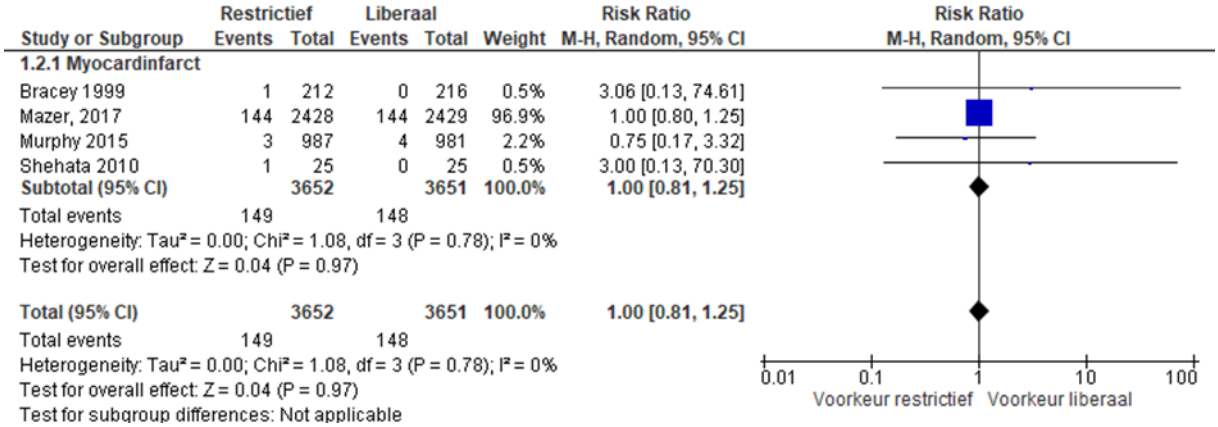
Kwaliteit van leven

Er waren geen studies die “kwaliteit van leven” rapporteerden als uitkomstmaat. Wel werd in de studie van Mazer het opreden van een delier gerapporteerd. In totaal kregen in de restrictieve groep 306 van 2428 (12,6%) patiënten een delier in vergelijking met 264 van 2429 (10,9%) in de liberale groep (OR 1,18 (0,99 tot 1,41)).

Nieuw cardiaal event

Het optreden van een myocardinfarct werd gerapporteerd in vier studies (Bracey, 1999; Murphy, 2015; Shehata, 2010; Mazer, 2017). In totaal kreeg in de restrictieve transfusiebeleid groep 149 van de 3652 een myocardinfarct in vergelijking met 148 van de 3651 patiënten in de liberale groep (RR 1,00 (0,81 tot 1,25), p=0.97) (figuur 2.10).

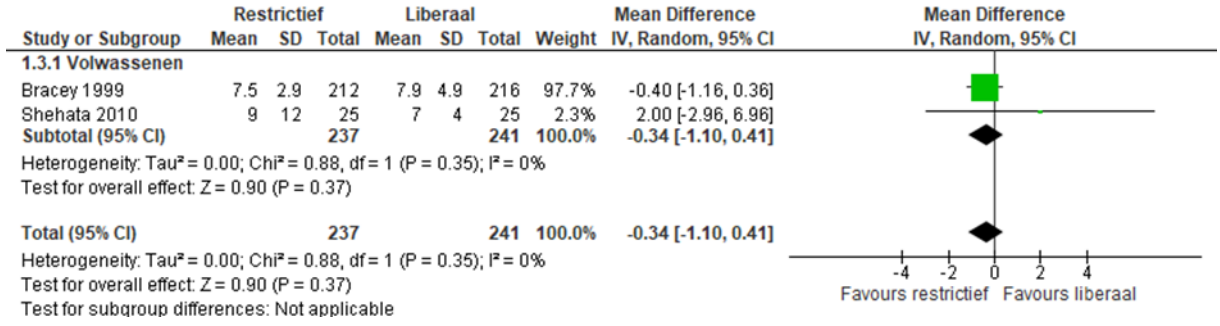
Figuur 2.10 meta-analyse uitkomstmaat nieuw cardiaal event



Ligduur in het ziekenhuis

De ligduur in het ziekenhuis werd op een manier die meta-analyse mogelijk maakt gerapporteerd in twee studies (Bracey, 1999; Shehata, 2010). Meta-analyse (figuur 2.11) laat een gemiddeld verschil in ligduur zien van -0,34 dagen (95%-CI -1,10 tot 0,41), p=0,35).

Figuur 2.11 meta-analyse uitkomstmaat ligduur in het ziekenhuis



In de studie van Murphy wordt deze uitkomstmaat wel gerapporteerd, maar wordt alleen de mediaan (7,0 versus 7,0 dagen) gegeven waardoor deze resultaten niet kunnen worden meegenomen in de meta-analyse. Ook in de studie van Mazer wordt de ligduur gerapporteerd in mediaan (IQR): in de restrictieve groep 8.0 (7.0 tot 13.0) in vergelijking met 8.0 (7.0 to 12.0) in de liberale transfusiegroep (HR: 0.93 (0.88 tot 0.99)).

<u>Kinderen</u>

In de studie van Cholette werd de duur van de ziekenhuisopname wel gerapporteerd, echter werd alleen een mediaan en range gegeven. Hierdoor kunnen de resultaten niet worden toegevoegd aan de meta-analyse. De mediane ziekenhuisopname duur was bij patiënten die een conservatief transfusiebeleid hadden 13 dagen (4-143) in vergelijking met 13 dagen (6 tot 133) in de groep met liberaal transfusiebeleid (p=0,42).

In de studie van Willems wordt de totale duur op de PICU gerapporteerd. Dit was 4,6 ±3,1 dagen in de groep met een restrictief beleid in vergelijking met 4,7±4,6 dagen in de groep met een liberaal transfusiebeleid.

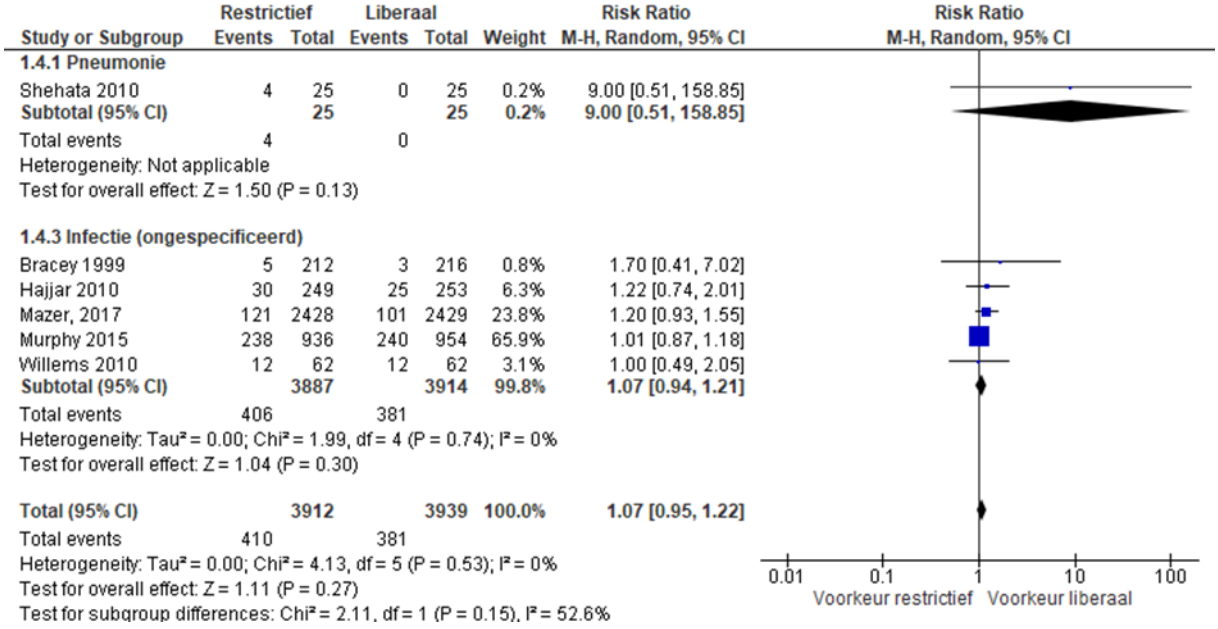
Infecties

De uitkomstmaat infecties (zoals longontsteking) werd gerapporteerd in vijf studies (Shehata, 2010; Bracey, 1999; Hajjar, 2010; Murphy, 2015; Mazer). In drie studies werden

infecties, niet nader gespecificeerd, gerapporteerd en in de studie van Shehata worden specifiek het aantal longontstekingen gerapporteerd. In de studie van Willems worden het aantal ziekenhuis gerelateerde infecties gerapporteerd.

In totaal kregen 406 van 3912 patiënten met restrictief beleid een infectie in vergelijking met 381 van 3939 patiënten met liberaal beleid (RR 1,07 (0,95 tot 1,22), p=0,27)) (figuur 2.12).

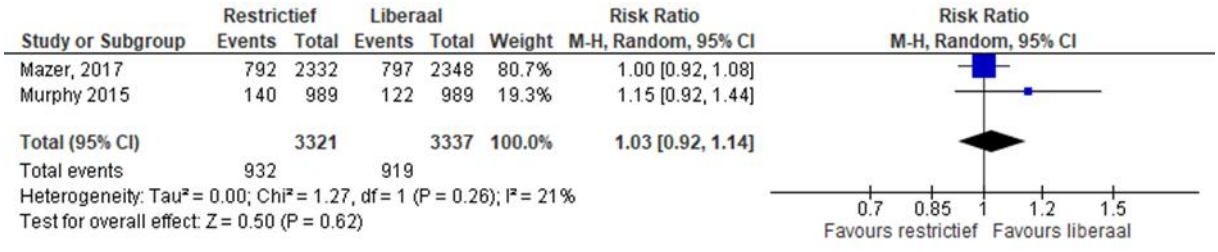
Figuur 2.12 meta-analyse uitkomstmaat infecties



<u>Acute nierschade</u>

Twee studies rapporteerde acute nierschade (Murphy, 2015; Mazer, 2017). In totaal kregen 932 van 3321 patiënten met restrictief beleid acuut nierfalen in vergelijking met 919 van 3337 patiënten met liberaal beleid (RR 1,03 (0,92 tot 1,14), p=0,26)) (figuur 2.13).

Figuur 2.13 meta-analyse uitkomstmaat acute nierschade



<u>Aantal units getransfundeerd</u>

Een studie rapporteerde het gemiddelde aantal units getransfundeerd per patiënt (Bracey, 1999): gemiddeld 0,9 units (±1,5) in de restrictieve groep in vergelijking met 1,4 units (±1,8) in de liberale groep (gemiddeld verschil -0,50 (-0,81 tot -0,19, p=0,002).

In de studie van Murphy worden het mediane aantal units getransfundeerd gerapporteerd (in de restrictieve groep 1 (IQR 0 tot 2) versus 2 (IQR 1 tot 3) in de liberale groep).

Ook in de studie van Mazer worden het mediane (IQR) aantal units gerapporteerd (in de restrictieve groep 2 (IQR 1 tot 4) in vergelijking met 3 (2 tot 5) in de liberale transfusiegroep (RR 0.85 (0.82-0.88)).

Kinderen

In de studie van Cholette werd het aantal units getransfundeerd wel gerapporteerd, echter werd alleen een mediaan en range gegeven. Hierdoor kunnen de resultaten niet worden toegevoegd aan de meta-analyse. Het mediane aantal erytrocytentransfusies was in de conservatieve groep 0 (range 0 tot 10) in vergelijking met 1 (range 0 tot 10) in de liberale groep (p<0,01).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur is hoog omdat er RCT's voorhanden zijn welke geïncludeerd zijn. Hoewel er in geen van de studies geblindeerd werd (dit is praktisch niet mogelijk) wordt de bewijskracht hierdoor niet verlaagd omdat de uitkomstmaten klinische objectiveerbaar zijn. Het risico op bias door het gebrek aan blindering is daarom toch laag. Voor de uitkomstmaat Ischemische complicaties werd de bewijskracht met twee niveaus verlaagd gezien de ernstige imprecisie (klein aantal patiënten in de studie en laag aantal events).

Conclusies

Mortaliteit

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op overlijden bij een restrictief in vergelijking met een liberaal transfusiebeleid bij patiënten die een cardio-chirurgische ingreep ondergaan. *Bronnen (Bracey, 1999; Hajjar, 2010; Murphy, 2015, Shehata, 2010; Cholette, 2017; Mazer, 2017)*

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op een cerebrovasculair accident bij een restrictief in vergelijking met een liberaal transfusiebeleid bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan. *Bronnen (Mazer, 2017; Murphy, 2015, Shehata, 2010; Cholette, 2017)*

Laag GRADE	Het risico op ischemische complicaties bij een restrictief of liberaal transfusiebeleid bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan lijkt niet te verschillen. *Bronnen (Shehata, 2010; Cholette, 2017)*

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op delier bij een restrictief in vergelijking met een liberaal transfusiebeleid bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan. *Bronnen (Mazer, 2017)*

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op acute nierschade een restrictief in vergelijking met een liberaal transfusiebeleid bij patiënten die een cardiochirurgische ingreep ondergaan. *Bronnen (Mazer, 2017; Murphy, 2015)*

Nieuw cardiaal event

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op een nieuw myocardinfarct bij een restrictief in vergelijking met een liberaal bloedtransfusiebeleid bij patiënten die een cardiale ingreep ondergaan. *Bronnen (Bracey, 1999; Murphy, 2015; Shehata, 2010; Mazer, 2017)*

Ligduur in het ziekenhuis

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in de gemiddelde ligduur in het ziekenhuis bij een restrictief in vergelijking met een liberaal bloedtransfusiebeleid bij patiënten die een cardiale ingreep ondergaan. *Bronnen (Bracey, 1999; Shehata, 2010; Johnson, 1992; Murphy, 2015; Mazer, 2017)*

Infectie

Hoog GRADE	Er werd geen verschil gevonden in het risico op een infectie (longontsteking of infecties in het algemeen) bij een restrictief in vergelijking met een liberaal bloedtransfusiebeleid bij patiënten die een cardiale ingreep ondergaan. *Bronnen (Shehata, 2010; Bracey, 1999; Hajjar, 2010; Murphy, 2015)*

Aantal units getransfundeerd in patiënten die een transfusie ondergingen

Hoog GRADE	In de restrictieve groep wordt per patient die een cardiale ingreep ondergaat tussen de 0.5 en 1 minder eenheden getransfundeerd dan bij dergelijke patienten in de liberale groep. *Bronnen (Bracey, 1999; Johnson, 1992; Cholette, 2017; Murphy, 2015)*

Overwegingen

Verschillen in studies

De transfusie trigger in de onderzochte studies bij cardiochirurgische patiënten verschilt tussen de studies. De restrictieve arm betreft in het algemeen een Hb trigger van 7-8 g/dL (4,3 tot 4,8 mmol/L). Met een liberale trigger wordt meestal een Hb trigger van 9 tot 10

g/dl (5,4 tot 6,0 mmol/L) bedoeld. Ook verschillen studies in het moment van inclusie: post- of al intra-operatief.

Algehele overwegingen

De Murphy (2015) trial liet een hogere mortaliteit zien in de restrictieve arm. Echter, dit was een secundaire uitkomstmaat. De Mazer (2017) trial toont geen verschillen aan tussen groepen, gerandomiseerd volgens dezelfde transfusie triggers. Wel valt op dat het relatieve risico op overlijden na 30 dagen verschuift ten faveure van een liberaal beleid wanneer deze vergeleken wordt met het relatieve risico op mortaliteit verder weg in de tijd. Dit zou overeenkomen met een vroeg voordeel van een liberale trigger. Na 90 dagen verdwijnen deze overigens niet significante trends.

Studieresultaten komen veelal overeen met de landmark trial van Hebert in 1999, waarin een restrictieve trigger van Hb 4,3 mmol/L bij patiënten op IC niet gepaard gaat met slechtere uitkomsten. Het blijkt dat anemie goed wordt verdragen tijdens cardiochirurgie, met als voordeel dat er minder bloedtransfusie gegeven hoeft te worden. Er wordt op geen enkel gemeten eindpunt voordeel aangetoond voor een liberale trigger. Alles bij elkaar genomen lijken er geen nadelen of extra risico's verbonden te zijn bij hanteren van een restrictieve trigger maar er daarnaast wel een kosteneffectief en zinnig bloedverbruik is. Derhalve lijkt het hanteren van een restrictieve trigger van 7 g/dl (4,3 mmol/L) voor de cardiochirurgische populatie zinvol.

Leeftijd

Een zorg is dat oudere patiënten een restrictieve trigger niet goed verdragen, door een beperkte fysiologische capaciteit. In de Mazer trial (met een gemiddelde patiënt leeftijd van 72 jaar) werd een omgekeerd effect gezien: oudere patiënten (>75 jaar) hadden een betere uitkomst met een restrictieve trigger. Dit komt overeen met de Focus trial uitgevoerd is in heupchirurgie (Carson, 2011). In deze studie was de gemiddelde leeftijd van patiënten 82 jaar en had het merendeel een cardiovasculaire aandoening. Ook in deze studie werd een restrictieve trigger goed verdragen door patiënten.

Mogelijke uitzondering

Opgemerkt dient te worden dat een restrictieve trigger mogelijk niet verdragen wordt als er geen volledige revascularisatie van het coronarialijden kan worden bewerkstelligd. Een aparte analyse van degelijke patiënten bleek echter niet mogelijk.

Aanbeveling

- Transfundeer rode bloedcellen bij niet-bloedende patiënten die een cardiochirurgische ingreep hebben ondergaan bij een Hb van 4,3 mmol/L.
- Transfundeer 1 unit rode bloedcellen per keer.
- Monitor de Hb-waarde voor een volgende transfusieorder.
- Bepaal en bespreek bij overplaatsing of bij overplaatsing van afdelingen met een hoge monitor frequentie naar een minder intensieve afdeling bij de patiënt hetzelfde restrictief beleid gehandhaafd kan worden.

Literatuur

Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. Transfusion. 1999;39(10):1070-1077.

Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J. 2013;165(6):964-971.e1. PubMed PMID: 23708168

Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304(14):1559-1567.

Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104(2):307-14. PubMed PMID: 1495291.

Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. New England Journal of Medicine. 2015; 372(11):997-1008.

NICE. Transfusion. Blood transfusion. NICE guideline NG 24. Methods, evidence and recommendations, 2011.

Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med. 2011;365(26):2453-62.

Shehata N, Burns LA, Nathan H, Hebert P, Hare GMT, Fergusson D et al. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery. Transfusion. 2012; 52(1):91-99.

Willems A, Harrington K, Lacroix J, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. Crit Care Med. 2010;38(2):649-56. PubMed PMID: 19789443.

Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, et al. Outcomes Using a Conservative Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy in Infants Requiring Cardiac Operation. Ann Thorac Surg. 2017;103(1):206-214.

Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2017;377(22):2133-2144.

Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. Circulation. 2007;116(22):2544-52. Epub 2007 Nov 12. PubMed PMID: 17998460.

Murphy, Interact cardiovasc thor surg 2014,

Evidence-tabellen

5 **Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))[1]**
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Bracey, 1999	Type of study: RCT Setting: heart institute, postoperatively admitted to ICU Country: USA Source of funding: unknown	Inclusion criteria: Patients who underwent firsttime, elective coronary artery bypass graft surgery at the Texas Heart Institute (THI) between February 4, 1997, and November 15, 1997. Exclusion criteria: preoperative Hb level <12 g per dL, history of bleeding diathesis, use of an intraaortic balloon pump, blood loss >2500 mL within 24 hours of operation, and the patient's refusal of blood transfusion for religious reason N total at baseline: Intervention: 212 Control: 216 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 61 ± 11* *C: 62 ± 11* *Sex:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive group received RBC transfusion at a Hb level <8.0 g/dl RBC transfusion in the postoperative period at a Hb level less than 8 g per dL, unless the patient experienced blood loss >750 mL since the last transfusion, hypovolemia with hemodynamic instability and excessive acute blood loss, acute respiratory failure or inadequate cardiac output and oxygenation, or hemodynamic instability requiring the use of vasopressors.	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal group received transfusions at Hb level <9.0 g/dl Patients who received transfusions on the instructions of their individual physicians, who considered the clinical assessment of the patient and the institutional guidelines, which propose a Hb level <9 g per dL as the postoperative threshold for RBC transfusion.	Length of follow-up: till discharge Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: -	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality: I: 3 (1.4%) C: 6 (2.7%) Length of hospital stay: I: 7.5 ± 2.9 C:7.9 ± 4.9 Blood usage (units) (postoperatively): mean restrictive: 0.9 ±1.5 control: 1.4 ± 1.8 (p= 0.005).	

		I: 82% M *C: 83% M* Groups comparable at baseline? yes				Complications Neurologic deficit I: 11 (5%) C: 9 (4%) Pulmonary complications: I: 57 (27%) C: 64 (30%) Renal failure: I: 8 (4%) C: 5 (2%) Infection rates I: 5 (2%) C: 3 (1%) Cardiac events Atrial arrhythmia I: 30 (14%) C:40 (19%) Ventricular arrhythmia: I: 13 (6%) C: 9 (4%) Myocardial infarction: I: 1 (0,5%) C: 0 (0%)	
Hajjar, 2010 NICE 123	Type of study: RCT	<u>Inclusion criteria</u>: Patients who were undergoing CABG surgery or cardiac valve	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	<u>Length of follow-up</u>:	Outcome measures and effect size	TRACS

	Setting: heart institute of university hospital Country: Brazil Source of funding: none reported	replacement or repair, alone or in combination <u>Exclusion criteria</u>: younger than 18 years; surgery without cardio-pulmonary bypass; emergency procedure ; ascending and descending thoracic aortic procedures; left ventricular aneurysm resection; inability to receive blood products; enrolment in another study; chronic anemia (preoperative haemoglobin concentration less than 10 g/dL); low platelet count (preoperative platelet count less than 150 103/µL); coagulopathy (previous history or prothrombin time longer than 14.8 seconds); pregnancy ; neoplasm; endocarditis; congenital heart defect; hepatic dysfunction (total bilirubin value higher than 1.5 mg/dL (to convert to µmol/L, multiply by 17.104)); end-stage renal disease (receiving chronic dialysis therapy); and refusal to consent. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 255 Control: 257 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Mean age ± SD:*	Restrictive group were transfused if haematocrit values were less than 24%	Liberal group were transfused RBC if the haematocrit was less than 30% at any time from the start of surgery until discharge from the ICU	<u>Excluded patients</u>: 10 patients (1.9%) (4 in the liberal-strategy group and 6 in the restrictive-strategy group) were excluded after consent because surgery was performed without cardiopulmonary bypass, <u>Incomplete outcome data</u>: -	(include 95%CI and p-value if available): <u>composite end point—</u> (all-cause 30-day mortality, cardiogenic shock, ARDS, or acute renal injury requiring dialysis or hemofiltration during the hospital stay): Restrictive: 11% Liberal: 10% <u>Mortality (30 days):</u> Restrictive: 6% Liberal: 5% <u>Cardiogenic shock:</u> Restrictive: 9% Liberal: 5% <u>Cardiac complications:</u> Restrictive: 24% Liberal: 21% OR:	

		Restrictive: 58.6 ± 12.5 *C: 60.7 ± 12.5* *Sex:* *Restrictive:60 % M* *Liberal: 64% M* Groups comparable at baseline? yes				Infectious complications: Restrictive: 12% Liberal: 10% Acute respiratory distress syndrome: Restrictive: 2% Liberal: 1% Respiratory complications: Restrictive: 11% Liberal: 11% No. of days in hospital (median): Restrictive: 9 Liberal: 9	
Johnson, 1992 NICE	Type of study: RCT Setting: operation theatre and IC afterwards Country: USA Source of funding: dr. Kruskall is in part supported by Transfusion Medicine Academic Award	Inclusion criteria: autologous blood donors undergoing elective myocardial revascularisation, who were able to donate at least three units of packed cells before their operation Exclusion criteria: not enough donated blood, operation too soon after catheterization, excerise test on day five or six in weekend	Restrictive group Received blood for haematocrit values less than 25%	Liberal group: Received blood to achieve a haematocrit value of 32% as long as autologous blood was available	Length of follow-up: Till sixth postoperative day Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: 1 N (%) Reasons (describe): intraoperative great	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): Restrictive: Liberal: Perioperative myocardinfarct:	Autologous donation

	K07HL02033 from the National Institutes of Health	N total at baseline: Intervention: 20 Control: 18 Important prognostic factors[2]: *Mean age ± SD:* *Restrictive: 58.2 ± 7.5* *C: 60.5 ± 6.9* *Sex:* *Restrictive: 100% M* *Liberal: 89% M* Groups comparable at baseline? yes			vessel injury necessitating all his autologous blood, eliminated because of continued hemodynamic instability Incomplete outcome data: -	Restrictive: 0 Liberal: 1 Arrhythmias: Restrictive:4 Liberal: 6 Infectious complications: Not reported Respiratory complications: Pulmonary oedema Restrictive: 0 Liberal: 1 Pneumothorax: Restrictive: 2 Liberal: 0 Units transfused (mean): Restrictive: 1.0 ± 0.86 Liberal: 2.0 ± 0.93 No. of days in hospital (median): Restrictive: 7.9 ± 4.3 Liberal: 7.6 ± 1.9	

Murphy, 2015 NICE 203	Type of study: a multicenter, parallel-group, randomized, controlled trial Setting: nonemergency cardiac surgery Country: Uk Source of funding: Supported by the NIHR Health Technology Assessment program (ref: 06/402/94). Dr. Reeves and the research nurse team in Bristol were supported in part by the NIHR Bristol Biomedical Research Unit in Cardiovascular Disease, and Drs. Murphy, Angelini, and Rogers were supported by the British Heart Foundation (ref: CH/12/1/29419 and CH/92027).	<u>Inclusion criteria</u>: >16 years of age, undergoing nonemergency cardiac surgery <u>Exclusion criteria</u>: emergency cardiac surgery, prevented from having blood and blood products according to a system of beliefs (e.g. Jehovah's Witnesses), congenital or acquired platelet, red cell or clotting disorders (patients with iron deficient anaemia are not excluded), ongoing or recurrent sepsis, unable to give full informed consent, critical limb ischaemia (defined as rest pain in affected limb associated with peripheral vascular disease), already participating in another study <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1000 Control: 1003 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age (median) ± SD:* Restrictive: 69.9 Liberal: 70.8 *Sex:* Restrictive: 69% M Liberal: 68%M Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive (Experimental) Group: Continue monitoring Hb / Hct level. Eligible for transfusion if Hb < 7.5g/dL / Hct < 22	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal (Control) Group: Eligible for transfusion when Hb < 9.0g/dL / Hct <	<u>Length of follow-up</u>: 3 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (30 days):</u> Restrictive: 26/1000 (2.6%) Liberal: 19/2003 (1.9%) <u>Mortality (90 days):</u> Restrictive: 42/1000 (4.2%) Liberal: 26/1003 (2.6%) Odds ratio: 1.64 (1.00-2.67), p=0.045 <u>Myocardinfarct:</u> Restrictive: 3/987 (0.3%) Liberal: 4/981 (0.4%) <u>Ischemic event:</u> Restrictive: 156/991 (15.7%) Liberal: 139/991 (14.0%) OR: 1.16 (0.90-1.49)	Study protocol details described in Brierley et al., 2014 Most patients had undergone coronary-artery bypass grafting (40.7%) or valve surgery (30.5%). A total of 25.7% of the participants received a red-cell transfusion before randomization

						Infectious event: Restrictive: 238/936 (25.4%) Liberal: 240/954 (25.2%) Clinically significant pulmonary complications: Restrictive: 127/979 (13%) Liberal: 116/982 (11.8%) Patients transfused: Restrictive: 637 (63.7%) Liberal: 952 (94.9%) Units transfused: Restrictive: 1494 Liberal: 2494 No. of days in hospital (median): Restrictive: 7.0 Liberal: 7.0	
Shehata, 2012 NICE 278	Type of study: pilot RCT	Inclusion criteria: adult patients undergoing cardiac surgery with a CARE score (a score for cardiac	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	Length of follow-up: unclear	Outcome measures and effect size	A CARE score of 3 is defined as

	Setting: university-affiliated tertiary care centre Country: Canada Source of funding: This study was supported by Canadian Blood Services SPF XT00070.	surgery patients used to predict morbidity and mortality) of 3 or 4,17 or patients of advanced age defined as greater than or equal to 80 years. <u>Exclusion criteria</u>: refusal of participation, unable to receive or refused blood products, or involved in autologous predonation program <u>N total at baseline</u>: Intervention: 25 Control: 25 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Mean age ± SD:* I: 67.2 ± 11.2 C: 68.8 ± 9.2 *Sex:* *I: 68% M* *C: 80% M* Groups comparable at baseline? yes	Patients allocated to a "restrictive" transfusion strategy received RBC transfusions if their Hb was 70 g/L or less during cardiopulmonary bypass (CPB) and 75 g/L or less postoperatively after bypass.	Patients allocated to a "liberal" transfusion strategy received RBC transfusions if their Hb concentration was 95 g/L or less during and less than 100 g/L after bypass. A lower Hb concentration for transfusion was used during CPB because metabolic demands are reduced during anesthesia and CPB. When a threshold was reached, each group was to receive 1 unit of RBCs administered at a time followed by determination of the Hb concentration.	<u>Adherence</u> For patients allocated to the restrictive strategy, adherence was 69% in the operating room, 82% in the intensive care unit, and 100% on the ward. For the liberal group, adherence was 40% in the operating room, 69% in the intensive care unit, and 14% on the ward. There were 10 RBC units in the restrictive group and 3 units in the liberal group that were transfused in the absence of a Hb transfusion threshold being attained. Thus adherence overall was 84% in the restrictive group and 41% in the liberal group. Reasons for nonadherence included patient refusal, the use of hemoconcentration, hemorrhage, the Hct and not the Hb concentration being used to transfuse the patient, confusion about the transfusion strategy and whether it was to be applied on the ward, hyperkalemia, the	(include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (in hospital):</u> Restrictive: 4/25 (16%) Liberal: 1/25 (4%) <u>Myocardinfarct:</u> Restrictive: 1/25 (4%) Liberal: 0/25 0%) <u>Pneumonia:</u> Restrictive: 4/25 Liberal: 0/25 (0%) <u>Patients transfused (intraoperative)</u>: Restrictive: 6/25 (24%) Liberal: 15/25 (60%) <u>Patients transfused (postoperative, IC)</u>: Restrictive: 11/25 (44%) Liberal: 17/25 (68%)	patients with uncontrolled medical problems such as unstable angina treated with intravenous heparin or nitroglycerin, use of a preoperative intraaortic balloon pump, heart failure with pulmonary or peripheral edema, uncontrolled hypertension, renal insufficiency (creatinine level greater than 140 mmol/L), debilitating systemic diseases, or patients in whom a complex

					physician planning to repeat the complete blood count before transfusing the patient, and the perfusionist being occupied. <u>Loss-to-follow-up</u>: - <u>Incomplete outcome data</u>: -	<u>No. of days in hospital</u> (mean ±sd): Restrictive: 9.0 ± 12 Liberal: 7.0 ± 4	surgery is undertaken (i.e., reoperation, combined valve and coronary artery surgery, multiple valve surgery, left ventricular aneurysmectomy, repair of ventricular septal defect after myocardial infarction, or CABG of diffuse or heavily calcified vessels). A CARE score of 4 is defined as patients with any uncontrolled medical problem and in whom a complex

							surgery is undertaken.
Willems, 2010	Type of study: RCT Setting: tertiary pediatric intensive care units Country: Canada Source of funding: supported, in part, by Grants 84300 and 130770 from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Grant 13904 from the Fonds de la Recherche en Sante´ du Que´bec (FRSQ).	Inclusion criteria: TRIPICU study enrolled stabilized critically ill children from 19 tertiary care pediatric intensive care units (ICUs). Children aged between 3 days and 14 yrs, with at least one hemoglobin concentration of <=95 g/L within the first 7 days after pediatric ICU admission Exclusion criteria: Expected to stay < 24 hours in PICU, lack of approval from the physician, hemodynamically unstable, acute blood loss, weight < 3 Kg , cardiovascular problems, never discharged from neonatal ICU, hemolytic anemia, , enrollment in another study, other causes see figure 1 N total at baseline: Restrictive (I): 63 Liberal (C): 62 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 31.4 ± 38.1* *C: 26.4 ± 39.1* *Sex:* *I: 57% M* *C: 57% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive (haemoglobin <70 g/L)	Describe control (treatment/procedure/test): liberal (haemoglobin <95 g/L)	Length of follow-up: No patients lost to follow-up and adherence to research protocol was excellent Seven patients in the restrictive group and one in the liberal group were suspended temporarily from the transfusion protocol. Length of suspension was comparable (1.1 ± 0.4 days in the restrictive and 1.0 day in the liberal group). During the suspension period, seven red-cell transfusions were given in the restrictive group and one in the liberal group. Incomplete outcome data: -	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): Restrictive: 2/63 (3%) Liberal: 2/62 (3%) Ischemic event: Not reported Nosocomial infections: Restrictive: 12 (19%) Liberal: 12 (19%) Number of transfusions: Restrictive: 13 Liberal: 82 No. of days IC (median): NOTE: different numbers in abstract and table 3. Abstract:	subgroup analysis focused on patients included in the TRIPICU study who had undergone cardiac surgery or catheterization: Leukocyte reduced allogeneic red-cell units

		Groups comparable at baseline? yes				Restrictive: 7.0 ± 5.0 Liberal: 7.4 ± 6.4 Table (total PICU stay after randomisation): I:4,6 ±3,1 C: 4,7±4,6	
Cholette, 2017	Type of study: RCT Setting: hospital Country: USA Source of funding:	Inclusion criteria: congenital heart disease requiring operation, and weight of 10 kg or less for the consistent use of our infant cardiopulmonary bypass (CPB) circuit Exclusion criteria: transition to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) from CPB, Hb greater than 17.5 g/dL, isolated patent ductus arteriosus, or non–English–speaking parent/guardian N total at baseline: 162 Intervention: 82 (53 biventricular, 29 palliative) Control: 80 (52 biventricular, 28 palliative) Important prognostic factors[2]: *Age in days (median (range):* *I:* 84 (2–914) *C:* 43 (1–730) *Male Sex:*	**Conservative** RBC transfusion for a hemoglobin less than 7.0 g/dL for biventricular repairs or less than 9.0 g/dL for palliative procedures plus a clinical indication Red cell transfusion was ordered immediately on breaching the Hb threshold in the liberal arm. In contrast, the combination of both breaching the Hb threshold in conjunction with a clinical indication as determined by the attending physician was required for transfusion in the conservative group. “Clinically indicated” transfusions were based on the judgment of the PCICU attending physician (ie, hypotension, tachycardia).	**Liberal** RBC transfusion for a hemoglobin less than 9.5 g/dL for biventricular repairs or less than 12 g/dL for palliative procedures regardless of clinical indication	Length of follow-up: The transfusion strategy was initiated at admission to the pediatric cardiac intensive care unit (PCICU) and was maintained until 1) transfer from PCICU service, 2) postoperative day (POD) 28, 3) decision to cannulate for ECMO, or 4) death. Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (30 days): not reported. In hospital death: Restrictive: 6 (7%) Liberal: 5 (6%) P=0.97 Thrombosis Restrictive: 7 (9) Liberal: 4 (5) P: 0.37 Myocardinfarct: NR Ischemic event: Restrictive:	Rapporteren ook veel niet benoemde uitkomstmaten (lactaat concentraties, hemoglobine concentraties, avO2diff) Block randomization (block size = 8) divided patients to either a conservative or liberal transfusion strategy (stratified randomization). Patients were further

		I: 40 (49%) *C: 45 (56%)% M* *Weight in KG (median, (range)):* *I:* 4.5 (2.0–10.0) *C:* 4.0 (2.3–9.4) PCICU admission Hb, g/dL I: 11.9 ± 1.4 C: 11.9 ± 1.7 Groups comparable at baseline? yes			Control: N (%) Reasons (describe)	Liberal: Cerebral vascular accident Restrictive: 1 (1) Liberal: 0 P=0.32 <u>Infectious event:</u> NR <u>Clinically significant pulmonary complications:</u> NR <u>Patients transfused</u>: NR <u>Units transfused</u>: Number of RBC transfusions Restrictive: 116 Liberal: 166 Nu. Of RBC transfusions (median (range)): I: 1 (0–10) C: 0 (0–10), p<0.01	divided into two strata based on the type of operation as follows: biventricular repair or palliative (nonseptated) procedure. Palliative procedure is defined as including all cases in which the heart is not septated or in which there continues to be intracardiac mixing. All blood was prestored, leukoreduced, irradiated (CISUS IBL 437 at 2,500 cg),

						No. of days in hospital (median): Restrictive: 13 (4–143) Liberal: 13 (6–133) P=0.42	ABO identical, and Rh matched. A volume-depleted protocol was used except in rare emergent cases when time does not allow for volume depletion methods and citrate-phosphate-dextroseadenine (CPDA)-1 red cells of the patient's blood type are not available. Volume depletion was accomplished by centrifugation to remove additive solution,

							washing with normal saline, or using CPDA-1 red cells that do not have an additive solution. All RBCs were stored for less than 14 days and platelets for 3 to 5 days, and transfusion was initiated within 60 minutes of breaching the Hb threshold.
Mazer, 2017	Nog toevoegen na search				<u>Stroke:</u> Stroke — no./total no. R: (%) 45/2428 (1.9) L: 49/2429 (2.0) HR: 0.92 (0.61–1.38)		

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)
Bracey, 1999	randomly assigned to study and control groups on the basis of the last digit of their medical record number.	likely	unlikely	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely
Carson, 2013	Using an automated telephone system, we implemented a permuted block randomization process stratified by clinical site and clinical diagnosis (acute coronary syndrome or stable coronary artery disease).	likely	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Johnson, 1992	Randomized with the aid of a random numbers and an odd-even (conservative strategy-liberal strategy) designation	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely
Hajjar, 2010	Opaque envelopes arranged using a random-number	unlikely	unlikely	not possible	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	table were prepared by the chief statistician and opened sequentially to determine the patient's treatment group. The research coordinator enrolled the participants and obtained informed consent.							
Murphy, 2015	by means of a secure Internet-based system that concealed assignments and used cohort minimization to balance assignments according to center and type of surgery.	unlikely	unlikely	not possible	not possible	unlikely	unlikely	unlikely
Shehata, 2012	Randomization sequence was created using permuted blocks of four stratified by age and the Cardiac Anesthesia Risk Score (CARE) score.Opaque sequential sealed envelopes were used and opened at the start of surgery. The allocation sequence was generated by an independent	unlikely	unclear	unclear	unclear	unlikely	unclear	unlikely

	statistician at the Ottawa Methods Centre of the Ottawa Hospital Research Institute. The research coordinator enrolled participants and assigned participants to the transfusion strategies.							
Cholette, 2017	Block randomization (block size = 8)	unlikely	Unlikely	Likely (no blinding and treatment was clinically indicated by the treating physician.	Unclear (not blinded)	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.

Zoekverantwoording

Deel 1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline OVID 01-01-2014 tot 18-05-2017	1 *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion*'.ab,ti. or exp *Erythrocyte Transfusion/ or (Erythrocytes/ and transfusion*.ti,ab.) or ((erythrocyte* or red blood cell* or rbc or prbc) adj2 transfus*).ti,ab. (68136) 2 (Restrictive or liberal or conservative or (threshold* or trigger* or indicator*) or (transfusion adj (Regimen* or strateg* or practice* or policy or protocol* or criteri* or standard*))).ti,ab. (778544) 3 1 and 2 (4521) 4 limit 3 to (english language and yr="2014 -Current") (1116) 5 remove duplicates from 4 (1039) 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/)) (326312) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1720899) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2857374) 9 5 and 6 (89) waarvan 83 uniek 10 5 and 7 (259) 11 5 and 8 (515) 12 10 not 9 (195) waarvan 189 uniek 13 11 not (10 or 9) (381) waarvan 378 uniek	783
Embase .com	#1 'blood transfusion'/mj OR 'erythrocyte transfusion'/mj OR 'blood transfusion*':ti,ab OR ('erythrocyte'/exp/mj AND transfusion*:ti,ab) OR ((erythrocyte* OR 'red blood cell*' OR rbc OR prbc) NEAR/2 transfus*):ti,ab 96271 #2 restrictive:ti,ab OR liberal:ti,ab OR conservative:ti,ab OR threshold*:ti,ab OR trigger*:ti,ab OR indicator*:ti,ab OR (transfusion NEXT/1 (regimen* OR strateg* OR practice* OR polic* OR protocol* OR criteri* OR standard*)):ti,ab 947589 #3 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2014-2017)/py 2047 #4 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) 843 #5 '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) 318170 #6 #4 AND #5 70 waarvan 11 uniek #7 '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 1976578 #8 #4 AND #7 231 #9 '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 1689496 #10 #4 AND #9 309 #11 #8 NOT #6 181 waarvan 69 uniek #12 #10 NOT (#6 OR #8) 201 waarvan 89 uniek	

Deel 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1995 – maart 2017	1 exp *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion'.ab,ti. or exp Erythrocyte Transfusion/ (72946) 2 exp *Anemia/ or anemia.ab,ti. or anaemia.ab,ti. (179595) 3 1 and (liberal or restrictive).ab,ti. (645) 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/)) (316382) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1693260) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2798625) 7 limit 3 to (english language and yr="1995-Current") (551) 8 4 and 7 (65) 9 5 and 7 (255) 10 6 and 7 (261)11 8 or 9 or 10 (407) = 407 (378 uniek)	571
Embase (Elsevier)	('blood transfusion'/exp/mj OR 'blood transfusion*':ab,ti OR 'erythrocyte transfusion'/exp) AND (liberal:ab,ti OR restrictive:ab,ti) AND (english)/lim AND (1995-2017)/py *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 = 472 (459 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Brierley, 2014	Protocol, geen resultaten
Murphy, 2007	Pilot study van Murphy 2015 (wel geïncludeerd) met zelfde data
Curley, 2014	Review, andere PICO
Hogervorst, 2016	Cohort study
Galas, 2013	Subgroep analyse van Hajjar, 2010 naar length of hospital stay, niet PICO
Nakamura, 2015	De studie van Nakamura et al., (2015) is een substudie/secundaire analyse van de Transfusion Requirements After Cardiac Surgery (TRACS) RCT waarin patiënten werden gerandomiseerd voor restrictief of liberaal bloedtransfusiebeleid (Hajjar, 2010). In deze subgroepanalyse werden patiënten onderverdeeld in patiënten jonger en ouder dan 60 jaar. De resultaten van de primaire RCT (Hajjar, 2010) zijn reeds geïncludeerd in deze literatuuranalyse (en die van NICE).
Reeves, 2016	Is een uitgebreide beschrijving van de TITRe2 trial (Murphy, 2015) waarbij een kosteneffectiviteitsanalyse is toegevoegd. Beschrijft dezelfde primaire data als Murphy 2015, dus exclusie.
Wang, 2016	Niet gerandomiseerd retrospectief onderzoek
Wilkinson, 2014	Gaat over congenital heart disease, sluit niet aan bij PICO. Tevens ouder dan NICE richtlijn en Cochrane analyse (2016b)
Slight. 2008;95(3):205-10	Exclusie: voldoet niet aan PICO (had ook in NICE en Cochrane moeten zitten)
Carson 2013	Cardiac catheterization is geen operatieve ingreep. Studie wordt tevens meegenomen in de analyses voor patiënten met ACS.
de Gast-Bakker. 2013;39(11):2011-9	Ouder dan NICE en Cochrane en daar zit hij niet in bij de cardiac surgery groep.
Almeida. 2011;15:30	Study design: Case control
Bagate, Intensive Care Medicine. 2013;39:S413.	Study design:: cohort studie
Balzer, Anesthesia and Analgesia. 2016;122(5):S60	Vanwege type design: retrospective study. Cardiac surgery
Costello. Annals of Thoracic Surgery. 2010;89(6):1833-41	Vanwege type design: matched case- control. Focus niet bloedtransfusie maar infectie.
Hogervorst E. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. 2014;18:49-50	Vanwege type design: single centre cohort study. Cardiac surgery
Hogervorst. Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia. 2016;30(2):363-72	Vanwege type design: cohort study (data 1997-2013). Cardiac surgery
Mikroulis. Evidence-Based Medicine. 2011;16(4):107-8	Onduidelijk design.
Wang. Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia. 2016;30(5):1163-6	Vanwege design: retrospective, controlled study
Galas . Cardiothorac Surg. 2013;8:54	Vanwege design: retrospective study
Bhaskar,. Annals of Thoracic Surgery, 2012. **94**(2): p. 460-7	Exclusie: type studie

2.3 Transfusiebeleid voor patiënten chirurgie ondergaan

Uitgangsvraag
Is een liberaal of restrictief transfusiebeleid geïndiceerd bij perioperatieve patiënten?

Inleiding
Perioperatieve anemie heeft twee oorzaken te weten multicausaal veroorzaakte preoperatieve anemie, niet zijnde een acute bloeding en perioperatief "gecontroleerd" bloedverlies met als gevolg per- en postoperatieve anemie. Bloedmanagementprogramma's richten zich op het voorkomen/ beperken van bloedtransfusies tijdens en na de operatie door preoperatieve maatregelen. Dit bloedmanagementbeleid is geen deel van deze uitgangsvraag. In deze module wordt behandeld de perioperatieve anemie ontstaan door "gecontroleerd" bloedverlies. De werkgroep heeft voor gecontroleerd bloedverlies de volgende definitie gekozen: "bloedverlies dat perioperatief plaatsvindt en waarbij over het algemeen door infuus- en transfusietherapie een normovolaemische conditie gehandhaafd wordt"

Van belang is te realiseren dat perioperatief hypothermie, rillen of pijn eerder kunnen leiden tot verhoogde zuurstofbehoefte van de patiënt. Behandelen hiervan is van belang. Het perioperatieve transfusiebeleid bij niet-cardiale chirurgie is de laatste jaren uitgebreid met name retrospectief onderzocht. Hieruit bleek dat anemie associeerde met een slechte uitkomst, maar bloedtransfusie ook. Belangrijk in deze beschreven relaties blijft het risico op "confounding by indication". Het effect van correctie van deze anemie op morbiditeit en mortaliteit kan dus alleen middels RCTs worden onderzocht. Los van de op zich nog niet opgeloste causaliteit van bloedtransfusies met slechte outcome - is het zoveel mogelijk voorkomen van bloedtransfusies door preoperatief bloedmanagement een goede zaak. De laatste tijd is preoperatief bloedmanagement met name gericht op het verhogen van het Hb middels het bestrijden van bij veel patiënten aanwezige ijzerdeficiëntie met iv of oraal ijzer. Als met dergelijke maatregelen het Hb verhoogd wordt is het evident dat de transfusiebehoefte in meer of mindere mate afneemt. Pre-operatieve optimalisatie en bloedbesparende technieken zullen in een andere module (jaar 2) verder worden behandeld.

Reeds jaren gezocht naar optimale patiënt specifieke transfusietriggers ook in de perioperatieve setting. In 2016 bleek uit de in 126 landen dat bij 18% van perioperatief een bloedtransfusie toegediend wordt maar dat in 59 % een transfusie tenminste ten dele was gegeven op basis van fysiologische tekenen van ondervulling en slechts in 8,5% op basis van alléén een Hb trigger (ETPOS-studie). De werkgroep realiseert zich dat in de literatuur geen gerandomiseerde studies gedaan zijn naar fysiologische transfusietriggers of naar een combinatie van Hb-triggers met fysiologische triggers. De werkgroep heeft zich gericht op Hb-triggers (oftewel op liberaal vs restrictief beleid). Natuurlijk geldt ook bij deze patiëntengroep dat alleen de genoemde restricties onderzocht zijn. Derhalve of meer restrictie – dus met nog lagere Hb triggers- mogelijk zijn is onduidelijk en zou ook in deze patientengroep onderwerp van nieuwe RCTs kunnen zijn (Shander, 2014; Carson, 2014). Voor een samenvatting van de fysiologie van zuurstoftransport en de compensatie bij zeer lage Hbs wordt verwezen naar de algemene inleiding van dit hoofdstuk.

Verder vallen buiten deze module:

- *Patiënten die een cardiochirurgische ingeep ondergaan (zie module 2.2 Transfusiebeleid bij patiënten die cardiopulmonale chirurgie ondergaan)*
- *Patiënten met massaal bloedverlies als calamiteit bij een ingreep, zie hoofdstuk bloedingen en bloedbesparende technieken (zal later worden toegevoegd)*

- *Patiënten die post-operatief op de IC belanden zie module 2.1 Transfusiebeleid voor IC-patiënten*

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen): Wat is de klinische effectiviteit van rode bloedcel transfusies bij verschillende hemoglobine concentraties dan wel post-transfusie hemoglobine levels?

- P: volwassenen, kinderen, jongeren met anemie die een operatie moeten ondergaan exclusie: wisseltransfusies en hartoperaties
- I: Lage (restrictieve) hemoglobine drempelwaarde (threshold, trigger) en streefwaarde (target) voor transfusie
- C: Hoge (liberale) hemoglobine drempelwaarde (threshold, trigger) en streefwaarde (target) voor transfusie
- O: Mortaliteit na 30 dagen, kwaliteit van leven (o.a. delier), nieuw cardiaal event, ligduur in het ziekenhuis, infecties zoals longontsteking, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft, aantal units getransfundeerd, acute en vertraagde ernstige bijwerkingen (zoals gerapporteerd in TRALI (transfusion related acute lung injury) en TACO (transfusion associated circulatory overload)).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit, nieuw cerebrovasculair event (myocardinfarct, hartfalen of een herseninfarct), infectie, (verlengde) ligduur en vertraagd herstel (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. Wat betreft infecties werden de vaak vele verschillende infecties gegroepeerd en onderverdeeld in wondinfecties en pneumonie.

Kwaliteit van leven is door de werkgroep gedefinieerd als QOL, en delier. De werkgroep definieerde de overige uitkomstmaten niet a priori, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deze vraag werd de NICE-richtlijn 'blood transfusion' hoofdstuk 10 als uitgangspunt gebruikt. Voor de NICE-richtlijn werd gezocht tot januari 2015. In de NICE-richtlijn zijn de studies over cardiochirurgische ingepen niet apart beschreven. Deze studies zijn voor de huidige zoekvraag geëxcludeerd (dus alleen andere chirurgische ingrepen zijn hier beschreven).

In aanvulling op de NICE-richtlijn werd in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar de meest recente systematic reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 303 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie (restrictief vs. liberaal erytrocyten transfusiebeleid) bij volwassen (>18 jaar), gepubliceerd in Engels, met rapportage van minimaal één van de benoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 88 studies voorgeselecteerd; 23 systematic reviews, 34 RCTs, 31 overige designs. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 83 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 5 studies definitief geselecteerd.

NICE

In de NICE-richtlijn werden voor deze patiëntengroep 8 artikelen opgenomen in de literatuuranalyse. Deze artikelen worden kort beschreven in tabel 1. De studies over cardiochirurgische ingepen zijn, zoals eerder vermeld, geëxcludeerd.

Tabel 1: korte beschrijving studies geïncludeerd in de NICE-richtlijn			
Studie	Populatie (n)	Liberale groep	Restrictieve groep
Carson 1998	Patiënten chirurgische correctie heupfractuur en postoperatieve Hb concentraties<10,0 g/dl (6,2mmol/l) N=84 Liberale groep: n=42 Restrictieve groep: n=42	1 unit "RBC" op moment van randomisatie en daarna zo veel als nodig om het Hb >10g/dl (6,2mmol/l) te houden.	Erytrocytentransfusie voor symptomen van anemie of voor Hb niveau <8,0g/dl (5,0 mmol/l)
Carson 2011	Patiënten ouder dan 50 chirurgische correctie heupfractuur en Hb concentraties<10,0 g/dl (6,2mmol/l) binnen 3 dagen na de ingreep en met cardiovasculaire comorbiditeit dan wel daarvoor evidente risicofactoren N=2016	<10g/dl (6,2 mmol/l)	Erytrocytentransfusie voor symptomen van anemie of voor Hb niveau <8,0g/dl (5,0 mmol/l)
Fan 2014	Patiënten >65 jaar en een electieve THP-implantatie N=186	<10 g/dl (6,2mmol/l)	<8 g/dl (5,0 mmol/l)
Foss 2009	Patiënten chirurgische correctie heupfractuur N=120 Liberale groep: n=60 Restrictieve groep: n=60	< 10.0 g/dl (6,2mmol/l)	< 8.0 g/dl (5,0 mmol/l)
Grover 2006	Patiënten en een electieve TKP- of enkelprothese-implantatie N=260	<10.0 g/dl (6,2mmol/l) Streef Hb 10,0 - 12,0 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l)	< 8.0 g/dl (5,0 mmol/l) Streef Hb 8,0 - 9,5 g/dl (5,0 tot 5,9 mmol/l)
Lotke 1999	Patiënten en een electieve TKP- of THP-implantatie N=152 Liberale groep: n=65; Restrictieve groep: n=62; Beide autologe bloedtransfusies	Direct postoperatief op de verkoeverkamer.	< 9.0 g/dl (5,6 mmol/l)
Markatou 2012	Patiënten en een electieve grote abdominale operatie N=58	<9.9 g/dl (6,1 mmol/l)	<7.7 g/dl (4,8 mmol/l)
So-Osman 2010	Patiënten en een electieve TKP- of THP-implantatie N=619 Liberale groep: 304 Restrictieve groep: 299	Standaard zorg	"Nieuw transfusie beleid"

5

Vijf recente studies zijn toegevoegd aan de NICE-analyses (de Almeida, 2015; Gregersen, 2014, Gruber-Baldini, 2013, Nielsen, 2014; Parker, 2013). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen. Voor de evidence tabellen van de studies in geïncludeerd zijn in de NICE-review wordt verwezen naar de supplements van de NICE.

Samenvatting literatuur

NICE

Er werden acht studies geselecteerd voor deze patiëntengroep. Perioperatieve patiënten betroffen in dit geval patiënten die een operatie ondergingen in verband met een heupfractuur (Carson, 1998, Carson, 2011, Foss 2009), patiënten boven de 65 jaar die een totale heupprothese kregen (Fan, 2014), , patiënten die electieve onderste extremiteiten vervangingschirurgie ondergingen (Grover, 2006), patiënten die een totale knieprothese kregen (Lotke, 1999), patiënten die een grote abdominale operatie ondergingen (Markatou, 2012) en patiënten die een electieve heup- of knievervanging ondergingen (So-Osman, 2010).

Toegevoegde studies

De studie van Almeida (2015) beschrijft volwassen patiënten (n=198) die grote abdominale chirurgie ondergingen voor een oncologisch proces, waarbij vergeleken werd een restrictief (bij hemoglobinewaarde lager dan 9 g/dl; (5,6mmol/L), 1 eenheid erytrocytenconcentraat) (n=101) versus een liberaal (bij hemoglobinewaarde lager dan 7 g/dl (4,3 mmol/L), 1 eenheid erytrocytenconcentraat) (n=97) transfusiebeleid. De primaire uitkomstmaten van deze studie waren mortaliteit en morbiditeit gedurende 30 dagen follow-up. De uitkomsten worden in dit artikel voor veel uitkomstmaten gepresenteerd in percentages. Percentages kunnen niet meegenomen worden in de meta-analyse. Waar voldoende data beschikbaar waren zijn de percentages op basis van het aantal geïncludeerde patiënten in de studie (liberale groep 97 en restrictieve groep 101 patiënten) omgerekend naar absolute getallen. Waar deze omrekening is gedaan wordt dit expliciet gemeld.

De studie van Gregersen (2014) beschrijft patiënten van 65 jaar en ouder (n=184) die geopereerd werden in verband met een heupfractuur. In het artikel staat niet beschreven of ze een kophalsprothese kregen dan wel dat de fractuur gestabiliseerd werd met schroeven. Onderzocht werd restrictief transfusiebeleid (igv Hb< 6 mmol/l ten minst 1 eenheid erytrocytenconcentraat) (n=144) versus een liberaal beleid (streef Hb> 11,3 gr/dl = 7 mmol/l) (n=140) tot 30 dagen postoperatief. Onderzocht werd het verschil in mortaliteit, morbiditeit en herstel met een follow-up van 90 dagen.

De studie van Gruber-Baldini (2013) beschrijft 130 patiënten van 50 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar) die geopereerd werden in verband met een heupfractuur met cardiovasculaire comorbiditeit dan wel daarvoor evidente risicofactoren (waarbij een liberaal beleid (Hb> 10 g/dl = 6,2 mmol/l) versus een restrictief transfusiebeleid (Hb> 8 g/dl = 5 mmol/l) werd vergeleken. Het betrof een aanvullende studie naar delier en ernst van de symptomen binnen de FOCUS-trial (zie ook Carson 1998 in NICE).

De studie van Nielsen (2014) beschrijft 67 patiënten die een revisie-operatie ondergingen van hun geïmplanteerde heupprothese. Onderzocht werd of er verschil was in de mobiliteit middels de “Timed Up and Go-test” (tijd nodig voor opstaan uit de stoel en over een lijn lopen) bij een restrictief beleid (1 eenheid RBC igv Hb< 7,3 g/dl = 4,5 mmol/l) versus een liberaal transfusiebeleid (1 eenheid RBC igv Hb< 8,9 g/dl = 5,5 mmol/l.

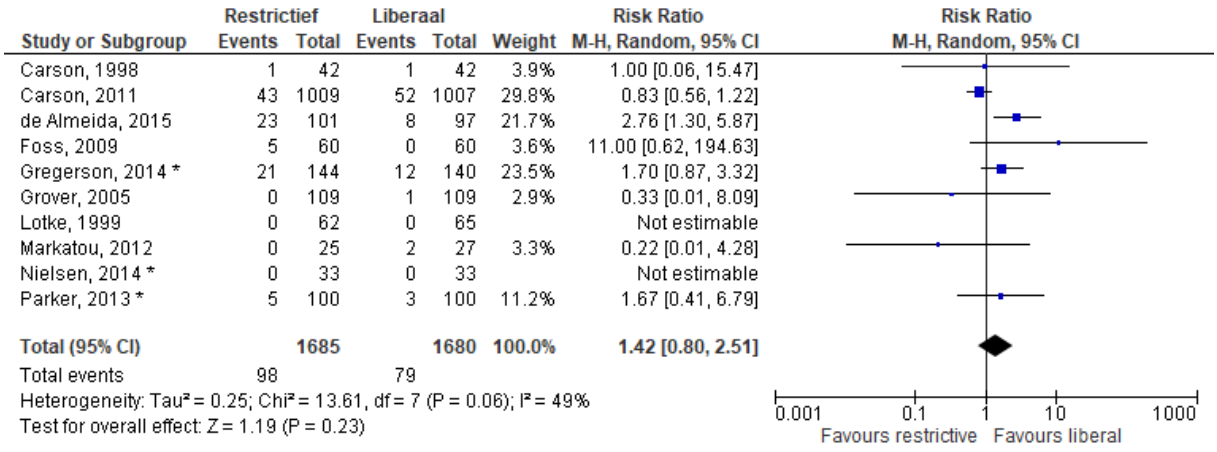
De studie van Parker (2013) beschrijft 200 patiënten die geopereerd werden in verband met een heupfractuur. Patiënten werden op de 1e of 2e dag geïncludeerd indien hun Hb daalde tot 8,0 – 9,5 g/dl (= 5,0-5,9 mmol/l). Patiënten binnen deze Hb-grenzen werden getransfundeerd tot een streef Hb van 10 g/dl (=6,2 mmol/l) in de liberale groep versus geen transfusie tenzij de patiënt klachten die te verklaren waren door de anemie. Onderzocht werd de mortaliteit, morbiditeit en postoperatieve complicaties tot een follow-up van 1 jaar.

Resultaten

Mortaliteit na 30 dagen

Mortaliteit na 30 dagen (zie Figuur 1) werd beschreven in tien studies (restrictief beleid 1584 patiënten, liberaal beleid 1583 patiënten). In de restrictieve groep overleden 98 van 1.685 (5,8%) patiënten in vergelijking met 79 van de 1.680 (4,7%) in de liberale groep. Meta-analyse van deze studies gaf een relatief risico van 1,45=2 [95%CI: 0,80 tot 2,51]. De studie van de Almeida meldt dat de meest gevonden doodsoorzaak septische schok en multi-orgaanfalen (n=24) was, daarna volgde noninfectieuze circulatoire shock (n=3), kanker-gerelateerde complicaties (n=3) en respiratoir falen (n=1).

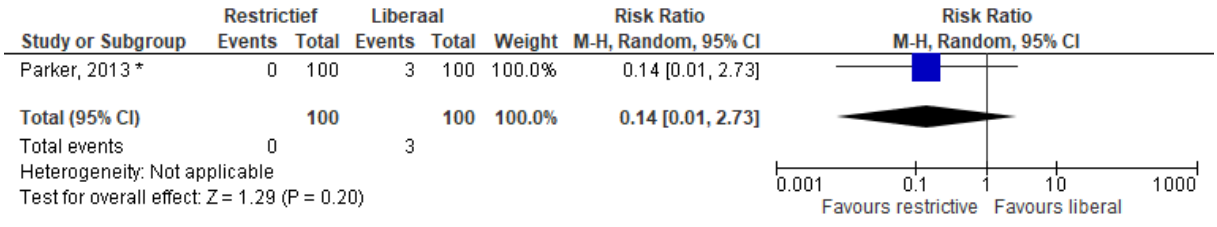
Figuur 1 Meta-analyse uitkomstmaat: mortaliteit na 30 dagen



Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven (Figuur 2) is niet als koepelbegrip beschreven in de studies. Delier is door de werkgroep beschreven als een negatieve factor op kwaliteit van leven. Eén studie (Parker 2013) beschrijft de incidentie van delier: in de restrictieve groep had geen van 100 patiënten (0%) een delier in vergelijking met 3 van de 100 (3%) in de liberale groep (RR 0,14, 95%CI [0,01; 2,73]).

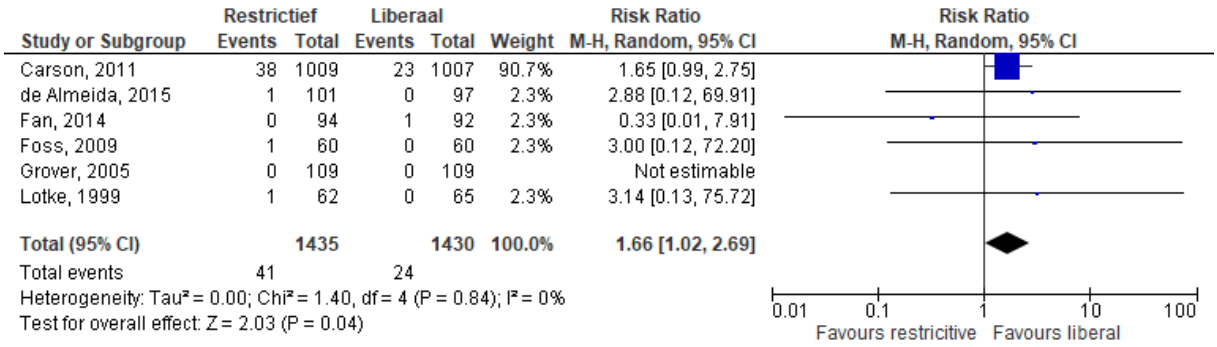
Figuur 2 Meta-analyse uitkomstmaat: kwaliteit van leven



Myocardinfarct

De uitkomstmaat myocardinfarct (Figuur 3) werd beschreven in zes studies (n=2.865). In totaal kregen in de restrictieve groep 41 van 1435 patiënten (2,9%) een nieuw cardiaal event in vergelijking met 24 van 1430 (1,7%) in de liberale groep. De percentages uit de studie van de Almeida werden hier omgerekend naar absolute getallen. Meta-analyse van deze studies gaf een verschil in de incidentie van nieuwe cardiale events wat betreft myocardinfarct (RR 1,66 (95%CI [1,02 tot 2,69]).

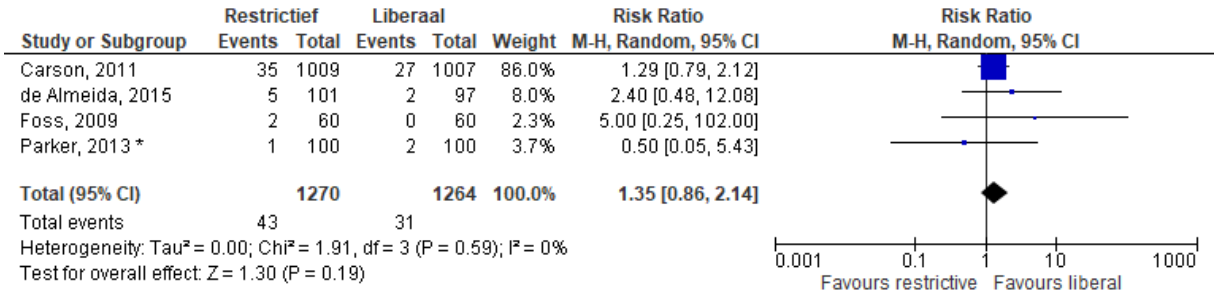
Figuur 3 Meta-analyse uitkomstmaat: myocardinfarct



Congestief hartfalen

De incidentie van congestief hartfalen (Figuur 4) werd beschreven door vier studies. In de restrictieve groep hadden 43 van 1.270 (3.4%) van de patiënten congestief hartfalen in vergelijking met 31 van 1.264 (2,5%) in de liberale groep. De percentages uit de studie van de Almeida werden hier omgerekend naar absolute getallen. Meta-analyse gaf een relatief risico van 1,35 (95%CI [0,86 tot 2,14]).

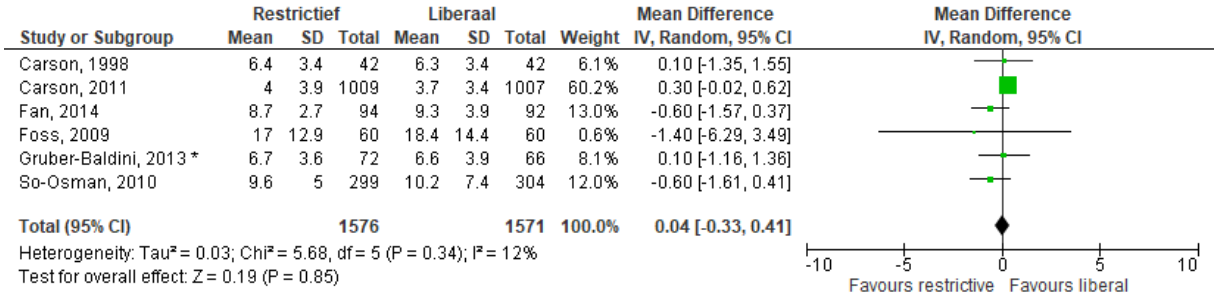
Figuur 4 Meta-analyse uitkomstmaat: congestief hartfalen



Ligduur in het ziekenhuis

De gemiddelde ligduur in het ziekenhuis (Figuur 5) werd gerapporteerd in zes studies (restrictieve groep 1576 patiënten en liberale groep 1571 patiënten). Meta-analyse van deze studies gaf een gemiddeld verschil van 0,04 [-0,33; 0,41] opnamedagen in het ziekenhuis.

Figuur 5 Meta-analyse uitkomstmaat: ligduur in het ziekenhuis



Ook de studies Nielsen 2014, Parker 2013 en de Almeida zeggen iets over ligduur, echter de data is niet op vergelijkbare manier weergegeven en kan derhalve niet gepoold worden meegenomen. Alle drie de studies rapporteren geen significant verschil tussen de restrictieve en liberale strategie, Nielsen 2014 presenteert in beide groepen een mediaan van 8 dagen verblijf in het ziekenhuis (P=0,71). Parker 2013 geeft zonder standaarddeviatie 21,8 dagen verblijf in het ziekenhuis in de transfusie groep versus 23.3 dagen in de groep zonder transfusie (P=0,64). De Almeida rapporteerde een mediane ziekenhuisopname duur van 13 dagen (IQR 10-20) in de liberale groep in vergelijking met 14 dagen (20-22) in de restrictieve groep (p=0,69).

Infecties

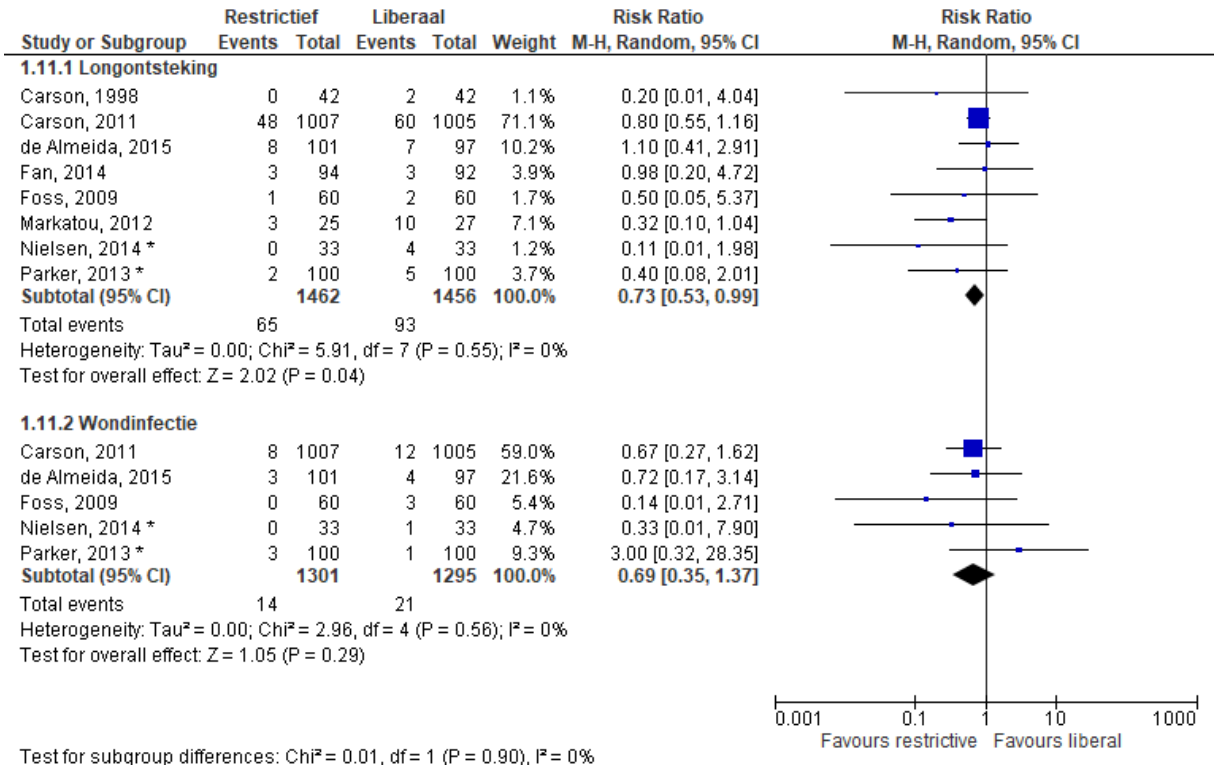
Longontsteking

De uitkomstmaat longontsteking (Figuur 6.1) werd gerapporteerd in acht studies (n=2.918). Er is gekozen om de data uit de primaire studie van Carson te gebruiken en niet de composiet data uit NICE. In de restrictieve groep kregen 65 van 1.462 (4,4%) patiënten een longontsteking in vergelijking met 93 van 1.456 (6,4%) patiënten in de liberale groep. De gerapporteerde percentages in de studie van de Almeida zijn hier omgerekend naar absolute getallen. Meta-analyse van deze studies laat een relatief risico zien van 0,73 [0,53; 0,99] ten faveure van restrictief transfunderen.

Wondinfecties

Het aantal wondinfecties (Figuur 6.1) wordt gerapporteerd in vijf studies (n=2.596). In de restrictieve groep kregen 14 van 1.301 (1,1%) patiënten een wondinfectie in vergelijking met 21 van 1.295 (1,6%) in de liberale groep. Meta-analyse van deze studies laat een relatief risico zien van 0,69 [0,35; 1,37].

Figuur 6.1 Meta-analyse uitkomstmaten: longontsteking en wondinfectie

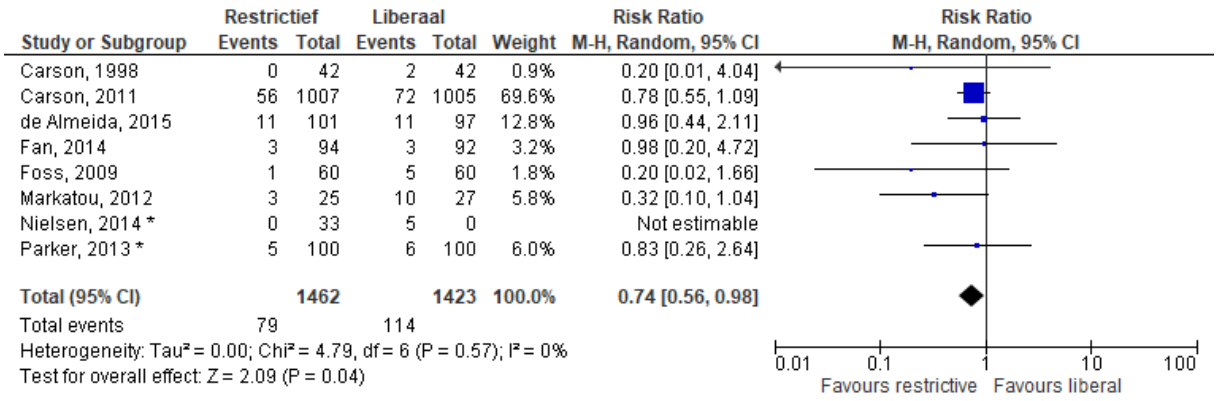


Samengestelde uitkomstmaat infecties

In een aantal studies worden “infecties” (niet nader gespecificeerd) gerapporteerd, of een samengestelde uitkomstmaat voor infecties (incl. longontsteking en wondinfectie). De werkgroep is van mening dat de term infectie (niet nader gespecificeerd) te onduidelijk is en daarmee te weinig informatie geeft (in potentie wordt een hiv-infectie vergeleken met een wondinfectie). Deze getallen zijn daarom niet meegenomen in de meta-analyse.

Meta-analyse van de samengestelde score (longontsteking en wondinfectie) (figuur 6.2) laat een relatief risico van 0,74 (0,56 - 0,98) zien ten faveure van restrictief transfunderen.

Figuur 7.2 Meta-analyse samengestelde uitkomstmaat longontsteking en wondinfectie

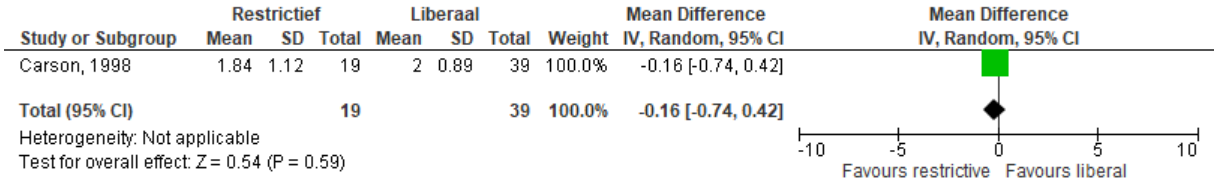


Voor de volledigheid worden deze getallen voor infecties (niet nader gespecificeerd) van de geïncludeerde studies hier wel beschreven:

- Gruber-Baldini: composiet score voor infectie liberaal 3/66 (4,6%), restrictief 3/72 (4,2%)
- Nielsen: cijfers wondinfectie en longontsteking zijn geïncludeerd in meta-analyse. In de tekst wordt daarnaast, aangegeven dat meer complicaties werden gezien bij liberaal beleid, (echter niet significant) en dat de studie niet is ingericht om complicaties te onderzoeken (kijken naar testmoment binnen 3 dagen na operatie).
- Parker: cijfers wondinfectie en longontsteking zijn geïncludeerd in de meta-analyse. In de tekst wordt verder alleen in algemene zin iets beschreven over 'complicaties' (geen significant verschil).

<u>Aantal units getransfundeerd</u>

De meta-analyse in de NICE-richtlijn bevat een studie die past binnen de hier beschreven zoekvraag (perioperatief, zonder hartchirurgie). Het gaat om de studie van Carson uit 1998 waarin geen verschil gezien in het gemiddeld aantal eenheden getransfundeerd per patiënt wordt tussen beide groepen. De aanvullende studies beschrijven de uitkomsten op een andere manier en zijn daarmee niet te poolen in een meta-analyse.



De Almeida 2015 beschrijft met een restrictieve strategie een significante besparing van eenheden per patiënt. Het mediane aantal was 2 units (IQR 1-3) in de liberale groep in vergelijking met 1 (IQR 1-3) in de restrictieve groep (p=0,17). Dit geldt zowel op de IC als na overplaatsing naar de afdeling. Tijdens ziekenhuisverblijf ontvingen meer patiënten in de liberale groep (48,5%) een transfusie dan in de restrictieve groep (32,7%) (p=0,024). Gregerson 2014 en Gruber- Baldini 2013 beschrijven in overeenstemming een besparing van 2 en 3 eenheden door een restrictief beleid. In de laatste studie is door restrictief beleid bij 54,2% geen transfusie nodig in vergelijking van maar 4,5% in de liberale groep. Nielsen 2014 rapporteert eenzelfde maar niet significante trend van respectievelijk 63% t.o.v. 52% patiënten die geen transfusie nodig hebben (p-waarde=0,32).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor mortaliteit na 30 dagen is met 1 niveau verlaagd naar matig door onnauwkeurigheid. Kwaliteit van leven is niet gerapporteerd in de geïncludeerde studies. De werkgroep beschrijft delier als relevante uitkomstmaat omdat dit een negatieve invloed op kwaliteit van leven heeft. Delier is gerapporteerd in 1 studie (Parker 2013) maar de bewijskracht hiervan is met 2 niveaus verlaagd naar laag voor beperkingen in de studieopzet en onvoldoende bewijslast. De bewijskracht voor zowel myocardinfarct als congestief hartfalen is om dezelfde reden verlaagd met 1 niveau. De bewijskracht voor ligduur blijft hoog. De bewijskracht voor infecties is met een niveau verlaagd naar matig in verband met onnauwkeurigheid. De bewijskracht voor het aantal units getransfundeerd is met 1 niveau verlaagd naar matig. Er zijn geen studies die rapporteren over TACO en TRALI.

Conclusies

Mortaliteit na 30 dagen

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat er geen verschil is in mortaliteit bij een restrictief versus een liberaal transfusiebeleid. Carson 1998 en 2011, Foss 2009, Gregerson 2014, Grover 2006, Lotke 1999, Markatou 2012, Nielsen 2014, Parker 2013; de Almeida, 2015

Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Er zijn onvoldoende betrouwbare gegevens om een conclusie te trekken over kwaliteit van leven of de incidentie van delier bij een restrictief versus een liberaal transfusiebeleid. Parker 2013

Myocardinfarct

Matig GRADE	Het risico op een nieuw myocardinfarct is waarschijnlijk lager met een liberaal transfusiebeleid dan met een restrictief transfusiebeleid. Carson 2011, Fan 2014, Foss 2009, Grover 2006, Lotke 1999, de Almeida 2015

Congestief hartfalen

Matig GRADE	Het risico op congestief hartfalen is enigszins lager met een liberaal transfusiebeleid dan met een restrictief transfusiebeleid. Carson 2011, Foss 2009, Parker 2013, de Almeida 2015

Ligduur in het ziekenhuis

Hoog GRADE	Er is geen verschil is in ligduur in het ziekenhuis bij een restrictief versus een liberaal transfusiebeleid. Carson 1998 en 2011, Fan 2014, Foss 2009, Gruber-Baldini 2013, So-Osman 2010, de Almeida 2015

Infecties

Matig GRADE	Infecties als longontsteking en wondinfectie lijken minder vaak voor te komen bij een restrictief versus een liberaal transfusiebeleid. Carson 1998 en 2011, Fan 2014, Foss 2009, Marketou 2012, Nielsen 2014, Parker, 2013, de Almeida 2015

Aantal units getransfundeerd

Matig GRADE	Een restrictief beleid leidt tot minder units bloed ten opzichte van een liberaal beleid. Echter de resultaten in de verschillende studies zijn op verschillende manieren weergegeven wat het trekken van een kwantitatieve conclusie bemoeilijkt. Carson 1998; DeAlmeida 2015; Gregerson 2014; Gruber-Baldini 2013; Nielsen 2014, de Almeida 2015

Overwegingen

Onderzochte triggers in de studies

De transfusie trigger in de onderzochte studies bij perioperatieve patiënten verschilt tussen de studies. De restrictieve arm betreft over het algemeen een Hb trigger van 7-8 g/dL (4,3-5,0 mmol/L). Met een liberale trigger wordt meestal een Hb trigger van 9-10 g/dl (5,6-6,2 mmol/L) bedoeld. Het betreft post- en intra-operatieve bloedtransfusies. In de vorige richtlijn is op basis van de Hebert-studie de 4-5-6-regel geïntroduceerd. Daarin is de 7 g/dl (= 4.3 mmol/l) afgerond naar 4 mmol/l. In de studies zijn de gehanteerde triggers als het omgerekend wordt iets hoger. Voor de zuiverheid van de conclusies van de studies heeft de werkgroep in de aanbevelingen de volgende definities gebruikt:

- Liberale trigger: Hb < 5,6 mmol/l
- Restrictieve trigger: Hb < 4,3 mmol/l.

Algehele overwegingen.

Onze overwegingen berusten op RCTs zoals beschreven onder de samenvatting van de literatuur (Carson 1998 en 2011, Foss 2009, Gregerson 2014, Grover 2006, Lotke 1999, Markatou 2012, Nielsen 2014, Parker 2013; de Almeida, 2015). Deze studies laten met een matige bewijskracht zien dat de mortaliteit en ligduur in het ziekenhuis waarschijnlijk niet verschillend zijn met een liberaal of restrictief beleid. Ook in een 3 jaar follow-up studie van de FOCUS-studie bij heupfracturen werd er geen verschil gezien tussen de restrictieve en liberale groep (Carson 2014). Echter (anders dan bij cardiochirurgie of intensive care) lijkt ter voorkoming van een nieuw myocardinfarct of voorkomen van hartfalen een voordeel voor een liberale trigger te bestaan. Voor patiënten die cardiochirurgie ondergingen, voor patiënten op de intensive care en patiënten met een acuut mocardinfarct wordt verwezen naar de desbetreffende modules. Het over het algemeen goed verdragen van een restrictieve trigger geldt voor patiënten in een stabiele fase. Bij patiënten die nog bloeden kan het zijn dat de tijdelijk een hogere trigger gehanteerd moet worden, dit bijvoorbeeld in verband met het “achterlopen” van de uitslagen van de Hb- en stollingsmetingen. Streef dan perioperatief bij electieve chirurgie en de gecontroleerd bloedende patiënt zonder comorbiditeit in de niet stabiele fase naar een Hb van 4,5 – 5 mmol/l. Daarnaast zal perioperatief gemeten fysiologische parameters, zoals bloeddruk, hartfrequentie en gemeten bloedverlies gebruikt worden als trigger. De in 2016 verrichtte ETPOS studie liet zien dat een Hb-trigger alleen slechts in 8.5% gehanteerd werd, maar dat de combinatie fysiologische trigger (met name hypotensie 55,4% en tachycardie 30,7%), comorbiditeit (cardiovasculair 35,7%), en bloedverlies het meest als indicatie voor het geven van een bloedtransfusie gehanteerd werd (Meier 2016). Het geven van een bloedtransfusie als vulling in plaats van een plasmavervangmiddel werd niet als motief opgegeven.

Leeftijd en comorbiditeit.

Een zorg is dat oudere patiënten een restrictieve trigger niet goed verdragen, door een beperkte fysiologische capaciteit. Dit kan komen door minder mogelijkheden om een laag hemoglobinegehalte te compenseren met bijvoorbeeld toename van de hartfrequentie. Gedacht kan worden aan fysiologische beperkingen als men ouder wordt, dan wel gebruik van medicatie, denk aan beta-blokkers of antihypertensiva, die de compensatiemogelijkheden beperken. Ook zaken zoals langer suf zijn van de narcose, cognitieve dysfunctie of moeite van de patiënt om de klachten goed te benoemen, dienen mee gewogen te worden. Patiënten

met een pre-operatieve anemie zijn mogelijk kwetsbaarder en mogelijk ook patiënten van > 65 jaar. Een exacte leeftijdsgrens is echter moeilijk vast te stellen, omdat er heel veel individuele verschillen zijn. Per patiënt zal individueel het risico moeten worden afgewogen.

Aanbeveling

Voor pre-operatieve optimalisatie van het Hb en bloedbesparende technieken wordt verwezen naar de modules die over dit onderwerp nog worden opgesteld (t.z.t. hyperlink toevoegen).

Voor perioperatieve situaties waarin ongecontroleerd bloedverlies ontstaat wordt verwezen naar de modules die gaan over dit onderwerp (t.z.t. hyperlink toevoegen)

- Transfundeer perioperatief bij electieve chirurgie en de gecontroleerd bloedende patiënt zonder comorbiditeit in de stabiele fase restrictief bij een Hb < 4,3 mmol/l.
- Overweeg op patient specifieke basis een eventueel hogere transfusietrigger van > 5 mmol/l bijvoorbeeld bij:
    - Patiënten met een beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden of tekenen van cardiale ischemie
    - Ouderen (>65 jaar) met pre-operatieve anemie
- Transfundeer 1 unit rode bloedcellen per keer en monitor het resultaat.
- Stem bij overplaatsing van de verkoever naar de verpleegafdeling af of bij de patiënt hetzelfde restrictief beleid gehandhaafd kan worden. Bespreek dit met de operateur

Literatuur

de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. Anesthesiology. 2015;122(1):29

Carson JL, Chen AY. In search of the transfusion trigger. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1998;(357):30-35

Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. New England Journal of Medicine. 2011;365(26):2453-62

Carson JL, Patel MS. Red blood cell transfusion thresholds:can we go even lower? Transfusion. 2014;54:2593-2594.

Fan YX, Liu FF, Jia M, Yang JJ, Shen JC, Zhu GM, et al. Comparison of restrictive and liberal transfusion strategy on postoperative delirium in aged patients following total hip replacement: a preliminary study. Archives of Gerontology & Geriatrics. 2014;59(1):181-5

Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krasheninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. Transfusion. 2009;49(2):227-34

Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. Acta Orthopaedica. 2015;86(3):363-72

Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. Vox Sanguinis. 2006;90(2):105-12

Gruber-Baldini AL, Marcantonio E, Orwig D, Magaziner J, Terrin M, Barr E, et al. Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. Journal of the American Geriatrics Society. 2013;61(8):1286-95

Lotke PA, Barth P, Garino JP, Cook EF. Predonated autologous blood transfusions after total knee arthroplasty: immediate versus delayed administration. Journal of Arthroplasty. 1999;14(6):647-650

Markatou M, Theodoraki K, Rizos D, Fassoulaki A. Targeting perioperative haemoglobin in major abdominal surgery. Journal of Anaesthesia and Clinical Research. 2012; 3(2)

Nielsen K, Johansson PI, Dahl B, Wagner M, Frausing B, Borglum J, et al. Perioperative transfusion threshold and ambulation after hip revision surgery--a randomized trial. BMC Anesthesiology. 2014;14:89

Parker MJ. Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. Injury. 2013;44(12):1916-8

Shander A. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion. Transfusion 2014;54:2688-95.

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I) Liberal	Comparison / control (C) [3] Restrictive	Follow-up	Outcome measures and effect size [4] Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):
de Almeida, 2015	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Brazil Source of funding: Sponsors and Collaborators: University of Sao Paulo	Inclusion criteria: Adult patients with major surgical procedure for abdominal cancer and required postoperative care in the ICU because of physiological instability and had an expected ICU stay of more than 24 h were included Exclusion criteria: all patients with any of the following characteristics: age less than 18 yr, hematological malignancy, a Karnofsky score less than 50, preexisting anemia (defined as a preoperative hemoglobin concentration <9 g/dl), preexisting thrombocytopenia (defined as a platelet count <50,000/mm3), preexisting coagulopathy (defined as a prothrombin time >14.8 s) or anticoagulation therapy, active or uncontrolled bleeding, expected death within 24 h of ICU admission, end-stage renal failure requiring renal replacement therapy, pregnancy, a do-not-resuscitate order,	Liberal strategy: One erythrocyte unit each time their hemoglobin concentration decreased to less than 7 g/dl during ICU stay.	Restrictive strategy: One erythrocyte unit each time their hemoglobin concentration decreased to less than 9 g/dl during ICU stay.	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: 0 Incomplete outcome data: Protocol deviation Liberal: 13 Restrictive: 7	Mortality at 30 days: Liberal vs restrictive % (95% CI), P-Value Liberal: 8 (8.2% (4.2-15.4) Restrictive: 23 (22.8%(15.7-31.9)) the most frequent cause of death was septic shock and multisystem organ failure (24 patients), followed by noninfectious circulatory shock (3 patients), cancer-related complication (3 patients), and respiratory failure (1 patient). Quality of life: Not reported New cardiac event: Cardiovascular complications (defined as acute myocardial infarction, pulmonary embolism, congestive heart failure, cardiac arrest, acute mesenteric ischemia, stroke [including transient ischemic attack], and acute peripheral vascular ischemia), septic shock, AKI requiring renal replacement therapy, ARDS, and reoperation) Liberal vs restrictive % (95% CI), PValue Liberal: 5 (5.2% (2.2–11.5)) Restrictive: 14 (13.9% (8.4–21.9)) 0.038 Myocardic infarction Liberal vs restrictive % (95% CI), PValue 0 (0–3.8) 1.0 (0.2–5.4) 1.00 Congestive heartfailure Liberal vs restrictive % (95% CI), PValue

		inability to receive transfusion of blood components, or refusal to participate in the study. N total at baseline: Liberal: 97 Restrictive: 101 Important prognostic factors[2]: *Age mean (SD):* Liberal: 64 (14) Restrictive: 64 (12) *Sex M (%):* Liberal:55 (57) Restrictive: 55 (55) Units transfunded before randomization: Liberal vs restrictive, total No. (%) 0: 70 (72.2) vs 76 (75.2) =/> 1: 27 (27.8) vs 25 (24.8) PValue 0.622 Groups comparable at baseline?				2.1 (0.6–7.2) 5.0 (2.1–11.1) 0.445 Length of stay: Liberal vs restrictive % (95% CI), PValue 13 (10–20) 14 (10–22) 0.686 Infection: New infection (abdomen, lunc, urinary tract, wound, mediastatinum, bloodstream, unidentified) Liberal vs restrictive % (95% CI), PValue 21.6 (14.6–30.8) 30.7 (22.5–40.3) 0.148 Units transfunded Total no. of units Liberal vs Restrictive: 134 vs 88 Acute and delayed adverse events: Not specified / reported
Gregerson 2014	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Denmark Source of funding:	Inclusion criteria: Patients (aged ≥ 65 years) admitted from nursing homes or sheltered housing facilities for unilateral hip fracture surgery (femoral neck, intertrochanteric or subtrochanteric fracture line) and had postoperative Hb levels between 9.7 g/dL (6 mmol/L) and 11.3 g/dL (7	Liberal strategy: If Hb value was below 11.3 g/dL; 7 mol/L, 1 RBC unit was given initially, prior to further Hb measurement. Measurement was repeated after the transfusion until the Hb target was reached, with no more than 2 units per day being administered. In Denmark, 1 unit of RBCs is approximately 300 mL,	Restrictive strategy: If the Hb value was below 9.7 g/dL on the first day after surgery, the patient was transfused according to the recommendations of the Danish Health and Medicine Authority for elderly hip fracture patients. In 1 RBC unit was given initially, prior to further Hb measurement.	Length of follow-up: 90 days Loss-to-follow-up/incomplete data: Liberal: 4 refused transfusion, 8 deviated from protocol Restrictive: 3 refused transfusion, 1 bleeding ulcer, 8 deviated from protocol	Mortality at 30 days: Intention to treat: Restrictive vs liberal n (%) 21 (14) 12 (8) Hazard ratio (95%0 CI) Pvalue 1.8 (0.7–3.6) 0.1 Per protocol: Restrictive vs liberal n (%) 21 (16) 9 (7) Hazard ratio (95%0 CI) Pvalue 2.4 (1.1–5.2) 0.03

		mmol/L) during the first 6 postoperative days. Exclusion criteria: Active cancer, pathological fractures, inability to understand or speak Danish without an interpreter, refusal of RBC transfusion (e.g. Jehovah's Witness), fluid overload, irregular erythrocyte antibodies, or previous participation in the trial. N total at baseline: Liberal: 140 Restrictive: 144 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* Liberal: 88 *±6.9* Restrictive: 86*±6.8* *Sex:* Liberal: 24 %M Restrictive: 25% M Groups comparable at baseline? YES	with an erythrocyte concentration of ≥ 1.65 g/ dL per unit and a leukocyte content of < 1,200 × 106.	Measurement was repeated after the transfusion until the Hb target was reached, with no more than 2 units per day being administered. In Denmark, 1 unit of RBCs is approximately 300 mL, with an erythrocyte concentration of ≥ 1.65 g/ dL per unit and a leukocyte content of < 1,200 × 106.		Per protocol mortality rate was higher after restrictive transfusion. 30-day mortality but not 90-day mortality after hip fracture surgery was reduced by the liberal RBC transfusion strategy relative to the restrictive strategy Quality of life: Not reported New cardiac event: Not reported Length of stay n: Not reported Infection: Not reported (only as cause of death) Units transfunded The median number of RBC units per patient in the restrictive transfusion group was 1.0 (IQR 1–2) as opposed to 3.0 (IQR 2–5) in the liberal group. 712 transfusions total Acute and delayed adverse events: Not specified / reported
Gruber-Baldini, 2013 Ancillary study to the Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: United States and Canada Source of funding: National Heart, Lung,	Inclusion criteria: Patients ≥50 years , undergoing primary surgical repair of a hip fracture and who had clinical evidence of or risk factors for cardiovascular disease with hemoglobin level of less than 10 g per deciliter within 3 days after surgery. All eligible FOCUS subjects at each participating site were approached for the	Liberal strategy: Received 1 unit of packed red cells and additional blood as needed to maintain a hemoglobin level of 10 g or more per deciliter. An assessment of the hemoglobin level after transfusion was required, and an additional unit of blood was transfused if the patient's hemoglobin level was below 10 g per deciliter.	Restrictive strategy: Permitted to receive transfusions if symptoms or signs of anemia developed or at the discretion of their physicians if the hemoglobin level fell below 8 g per deciliter. Symptoms or signs that were considered indications for transfusion were chest pain that was deemed to	Length of follow-up: 5 days Loss-to-follow-up: none Incomplete outcome data: Liberal: 1 Restrictiv: 1	Mortality at 30 days: Not reported Quality of life: No actual data provided Delirium: All of the observed MDAS differences were smaller than the 2.5 points shown to be clinically meaningful, although the CIs for postrandomization days 2 to 5 include 2.5 in the upper boundary. There were also no significant differences for the presence of delirium as defined using

Repair (FOCUS), Carson 2011	and Blood Institute	ancillary study during this time frame. Exclusion criteria: Individuals were excluded if they had been unable to walk without human assistance before hip fracture, declined blood transfusions, had multiple traumas, had pathological hip fracture, had clinically recognized acute myocardial infarction within 30 days before randomization, had previously participated in the trial, had symptoms associated with anemia (e.g., ischemic chest pain), or were actively bleeding at the time of potential randomization. One additional exclusion criterion for this study was non-English speaking because of the lack of equivalent non-English versions of many cognitive measures. N total at baseline: Liberal, n = 66 Restrictive, n = 72 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* Liberal: 82.4 ±7.4 Restrictive: 80.6 ± 10.4 *Sex (%):* Liberal: 12 (18.2) M Restrictive: 25 (34.7) M Groups comparable at baseline? The liberal	Delirium assessments were performed before randomization (at the time of consent, some before surgery) and multiple times within 5 days after randomization or up to hospital discharge (if hospital stay was shorter). All postsurgical assessments were performed at least 12 hours after surgery to avoid the effects of anesthesia.	be cardiac in origin, congestive heart failure, and unexplained tachycardia or hypotension unresponsive to fluid replacement. Blood was administered 1 unit at a time, and the presence of symptoms or signs was reassessed. Patients with clinically diagnosed dementia received transfusions when the hemoglobin level fell below 8 g per deciliter because they might not be able to report their symptoms. Delirium assessments were performed before randomization (at the time of consent, some before surgery) and multiple times within 5 days after randomization or up to hospital discharge (if hospital stay was shorter). All postsurgical assessments were performed at least 12 hours after surgery to avoid the effects of anesthesia.		CAM (secondary outcome) between the groups at any point or in the trend over time. New cardiac event Not reported Length of stay: Hospital length of stay, days, mean ± SD Liberal:6.6 ± 3.9 Restrictive: 6.7 ± 3.6 Infection: Total n (%) Liberal: 3 (4.6) Restrictive: 3 (4.2) Units transfunded Total units of blood transfused after randomization, n Liberal: 115 Restricitive: 53 Acute and delayed adverse events: Not specified / reported

		group does consist of less men (18 vs 35%)				
Nielsen, 2014	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Denmark Source of funding:	Inclusion criteria: Patients ≥18 years scheduled for hip revision surgery. Exclusion criteria: Disseminated cancer or cardiac disease with functional impairement (NYHA class 2 and above) N total at baseline: Liberal: 33 Restrictive: 33 Important prognostic factors[2]: *age (range):* Liberal: 72 (53-89) Restrictive: 68 (43-86) *Sex:* Liberal: 61%M Restrictive: 48%M Groups comparable at baseline? Yes, despite the liberal group consisting of more men	Liberal strategy: Transfusion at Hb of 8.9 g/dL (5.5 mmol/L) Target above 8.9 g/dL	Restrictive strategy: Transfusion at Hb of 7.3 g/dL (4.5 mmol/L) Target 7.3-8.9 g/dL	Length of follow-up: 30 Loss-to-follow-up: 0 Incomplete outcome data: Liberal: 8 Restrictive: 5	Mortality at 30 days: Liberal: 0 Restrictive : 0 Quality of life: Not reported New cardiac event Not reported Length of stay median (5%-95%): Liberal: 8 (4-38) Restrictive: 8 (4-44) PValue: 0.71 Infection: Pneumonia Liberal:4 Restrictive:0 Surgical site infection Liberal: 1 Restrictive: 0 Units transfunded Total perioperative transfusions of red blood cells, mL Liberal: 245 (0–1225) Restrictive 0 (0 –1470) PValue 0.22 Total # patients transfused, no. (%) Liberal: 16 (48) Restrictive: 11 (37) PValue: 0.32 Acute and delayed adverse events: Total number of postoperative complications Liberal: 57 Restrictive: 34 PValue: 0.01

						Total number of patients experiencing postoperative complications: Liberal: 22 Restrictive: 19 PValue: 0.61
Parker, 2013	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: United Kingdom Source of funding: No external funding	Inclusion criteria: Patients treated at a single centre with a proximal femoral (hip) fracture with haemoglobin level between 8.0 and 9.5 g/dL without definite symptoms of anaemia. Exclusion criteria: <60 years of age, unwilling or unable to provide written informed consent, multiple trauma (more than 2 other fractures), conservative treatment, percutaneous screw fixation, pathological fractures from tumours. N total at baseline: Liberal: 100 Restrictive: 100 Important prognostic factors[2]: *Mean age (range)* Liberal: 84.4 (60-104) Restrictive: 84.2 (60-97) *Sex n= M:* Liberal: 17 Restrictive: 15 Groups comparable at baseline? YES	Liberal strategy: At least one unit of blood to raise haemoglobin level to ≥10.0 g/dL	Restrictive strategy: Only transfused in case of definite symptoms of anaemia (recurrent vaso-vagal episodes on mobilisation, chest pain of cardiac origin, congestive cardiac failure, unexplained tachycardia, hypotension or dyspnoea. Additional criteria were decreased urine output unresponsive to fluid replacement and any other symptoms as indicated and felt appropriate by the medical staff.	Length of follow-up: 1 year Loss-to-follow-up: 0 Incomplete outcome data: Patients died during 1 year follow up. Liberal: 27 Restrictive: 26	Mortality at 30 days: Liberal: 3 Restrictive: 5 P-value: 0.7 Quality of life: Delirium Liberal: 3 Restrictive: 0 New cardiac event: Cerebrovascular accident L, R: 1, 0 Cardiac failure L,R: 2, 1 Cardiac arrhythmia L,R: 0, 1 Length of stay: Liberal: 21.8 Restrictive: 23.3 PValue: 0.64 (-4.8 to 7.9 = 95%CI) Infection: Pneumonia Liberal: 5 Restrictive: 2 Superficial wound infection Liberal 1 Restrictive: 3 Septicaemia with septic shock Liberal: 0 Restrictive: 1 Units transfunded (mean) Liberal: 100%, 1.9 Acute and delayed adverse events: Not specified / reported

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)
de Almeida, 2015	randomized, controlled, parallel-group, double-blind (patients and outcome assessors) superiority trial After consent, the medical staff contacted the study randomization centre to register the patient and to be told which group the patient was allocated to. To avoid loss of concealment, the group to which the patient was allocated could only be accessed after registration in the study randomization centre. Allocation numbers were derived from a random	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	number table prepared by the chief statistician and were placed in opaque envelopes and opened sequentially to determine the treatment group of the patient. The patients and the study investigators who classified outcomes and those who conducted the follow-up telephone assessments were blinded to the study-group assignments and had no access to transfusion data.							
Gregerson 2014	Randomization was provided by an allocation concealment process in the web-based clinical trial support system "TrialPartner" (Public Health and Quality Improvement, Central Denmark	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	Region). This central computer program using permuted block sizes stratified the randomization according to sex and type of residence, and allocated each participant to one of the transfusion strategies. The project manager entered the patient's civil registration number into the computer program, and passed on the randomization result to the electronic patient record (which was available to the hospital staff in the orthopaedic and geriatric wards since they were to administer the transfusions during the intervention period. The participants, their relatives, and the endpoint							

	assessors were blind as to the result of randomization and to information on the patients' Hb levels.							
Gruber-Baldini, 2013	Subjects were randomized using an automated central telephone randomization system to the liberal transfusion arm or restrictive arm. (Carson 2011: We randomly assigned patients to the liberal strategy group or the restrictive-strategy group using an automated telephone randomization system. Staff members at the data coordinating centre prepared randomization schedules for each site using randomly ordered block sizes of two,	Unclear from this publication. When looking at the original study to which this study is ancillary (the FOCUS-trial, see Carson 2011 in NICE), RoB is likely.	Unclear from this publication. When looking at the original study to which this study is ancillary (the FOCUS-trial, see Carson 2011 in NICE), RoB is likely.	Unclear from this publication. When looking at the original study to which this study is ancillary (the FOCUS-trial, see Carson 2011 in NICE), RoB is likely.	Unclear from this publication. When looking at the original study to which this study is ancillary (the FOCUS-trial, see Carson 2011 in NICE), RoB is likely.	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	four, six, or eight. After randomization, clinical-site staff members, clinicians, and patients were aware of study-group assignments) Possible inconsistency: 30 from 206 eligible subjects refused Cognitive Ancillary Study, 37 from 176 subjects were not randomized due to HgB >10g/dl (35), 2 withdrew from main study (2)?							
Nielsen, 2014	The randomization was done preoperatively after informed consent was obtained. A dedicated computer program (Idefix) was used for randomization, only one investigator had access to the program, investigators at the other	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	hospital had to call this investigator to randomize. The allocation was written on a form which was kept in the investigators office and the allocation could only be accessed by the investigator in charge of administering red blood cells.							
Parker, 2013	Randomization was undertaken using numbered, sealed opaque envelopes that were prepared before start of the study. Assessment was undertaken by a nurse who was blinded to the group to which the patients had been allocated.	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Alvarez, 2001	Geen systematische review, methodologische verantwoording voor de geïncludeerde studies mist.
Bagwe, 2017	Search tot feb 2017 Includeren zowel prospectieve als retrospectieve studies. Veel overlap met NICE, includeren wel nieuwere studies dan NICE (ook RCT).
Bennet, 2017	Geen RCT's nieuwer dan NICE.
Brunskill, 2015	Search tot okt 2015 - Carson 1998 (in NICE) - Carson 2011 (in NICE) - Foss 2009 (in NICE) - Gregersen 2015 = nieuwer dan NICE - Palmer 1998 - Parker 2013
Carless, 2010	Review en ouder dan NICE, bovendien is er een nieuwere versie.
Carson, 2012	Review/richtlijn en ouder dan NICE Populatie niet perioperatief ("transfusions in hemodynamically stable adults and children")
Carson, 2016	Richtlijn Populatie niet perioperatief ("transfusions in hemodynamically stable adults and children")
Carson, 2002	Review en ouder dan NICE
Carson, 2016	Veel overlap met NICE, en includeert maar 1 additionele studie. Search tot mei 2016. Verder analyses ook niet volledig separaat voor chirurgische patiënten.
Carson, 2013	Meta-analysis en ouder dan NICE. Patiënten populatie omvat wel perioperatieve patiënten.
Curley, 2014	SR & meta-analysis en ouder dan NICE + 'cardiac'
Goodnough, 2015	Gaat over decision support tool. Onduidelijk of patiënten populatie perioperatief omvat.
Hardy, 2004	Geen systematische review. Onduidelijk of patiënten populatie perioperatief omvat.
Hill, 2002	Niet juiste patiënten populatie.
Holst, 2015	Search tot oktober 2014, ouder dan NICE Perioperatief ook onderdeel van de patientenpopulatie.
Hovaguimian, 2016	Overlap met NICE en minder informatie. Specifiek gericht op infectie. Maken wel onderscheid cardiac surgery en orthopedisch (ook groep Acute). Perioperatief ook onderdeel van de patiëntenpopulatie.
Mirski, 2015	Geen systematische review.
Patel, 2015	Review, geen additionele data ten opzichte van NICE. Cardiac surgery, bevat ook studies en informatie over non-cardiac operations. Alle chirurgische artikelen zijn al geincludeerd.
Rohde, 2014	Slechts klein deel geïncludeerde studies gericht op per en post operatieve transfusie. Geen additionele studies t.o.v. NICE.
Spah, 2015	Niet perioperatief, populatie high risk patients progressive anemia

Stanworth, 2015	Narrative review, geen systematic review.
Teng, 2015	Includeren zelfde studies al NICE richtlijn. Alleen de studie: Gruber-Baldini, A. L. et al. Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. J. Am. Geriatr. Soc. 61, 1286–1295 (20130), die hebben we zelf ook gevonden en geselecteerd.
Wilkinson, 2014	'Cardiac' maar ouder dan NICE en Cochrane analyse (Carson, 2016b)
Blumberg, 2014	Abstract, geen volledig artikel gepubliceerd. (Special Issue: Abstract Presentations from the AABB Annual Meeting). Meta-analyses of randomized trials.
Brierley, 2014	Study protocol
Carson, 2013	Cardiac catheterization is geen operatieve ingreep.
Carson, 2015	Aanvullende studie Carson, 2011. Geïncludeerd in NICE richtlijn.
Carson, 2011	Geïncludeerd in NICE richtlijn. Transfusie is onderdeel van de ziekte episode, dus valt onder per en post operatief.
Chen, 2009	Populatie niet perioperatief
Cholette, 2011	Populatie niet perioperatief
Cholette, 2017	Cardiac surgery, niet perioperatief.
de Gast-Bakker, 2013	Cardiac surgery, niet perioperatief.
Fominskiy, 2015	Meta-analyses of randomized trials, data tot maart 2015
Foss, 2009	Geïncludeerd in NICE richtlijn.
Garcia-Erce, 2006	Andere uitgangsvraag: perioperative administration of intravenous iron, with or without erythropoietin.
Gregersen, 2016	Gregersen, 2015 Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. Acta Orthopaedica. 2015;86(3):363-72 geïncludeerd.
Gregerson, 2015	Gregersen, 2015 Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. Acta Orthopaedica. 2015;86(3):363-72 geïncludeerd.
Gregersen, 2015	Gregersen, 2015 Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. Acta Orthopaedica. 2015;86(3):363-72 geïncludeerd.
Gregersen, 2015	Gregersen, 2015 Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. Acta Orthopaedica. 2015;86(3):363-72 geïncludeerd.
Grover, 2006	Geïncludeerd in NICE richtlijn.
Haijar, 2010	Geïncludeerd in NICE richtlijn (cardiac surgery).
Murphy, 2015	Geïncludeerd in NICE richtlijn (cardiac surgery).
Nakamura, 2015	Cardiac surgery
Nielsen, 2012	Outcome: subcutaneous oxygen tension
Reeves, 2016	Cardiac surgery
Rouette, 2010	Al ouder dan NICE, uit eerdere update.
Shehata, 2012	Geïncludeerd in NICE richtlijn (cardiac surgery).
Slight, 2008	Cardiac surgery
So-Osman, 2013	Geïncludeerd in NICE: post hoc analyse bij So-Osman 2010.
So-Osman, 2010	Geïncludeerd in NICE richtlijn.
Theodoraki, 2014	Main outcome inflammatory mediators.
Willems, 2010	Cardiac surgery

Almeida, 2011	Case-control propensity score (cardiac surgery).
Bagate, 2013	Type design: cohort study (cardiac surgery).
Balzer, 2017	Type design: retrospective study (cardiac surgery).
Bolton, 2015	Type design: retrospective cohort.
Chan, 2016	Type design: prospective study, niet perioperatief.
Clausen, 2014	Type design: retrospective study.
Costello, 2010	Type design: matched case- control.
DeLeon, 2016	Type design: retrospective study.
Ejaz, 2014	Type design: prospective study. Focus niet patiënt uitkomsten maar verschillen tussen artsen
Fan, 2014	Geïncludeerd in NICE richtlijn
Fischer, 2014	Geïncludeerd in NICE richtlijn
Foss, 2008	Geïncludeerd in NICE richtlijn
Fusaro, 2017	Type design: retrospective study (decision tree/model analysis). Main outcome: cost
Gombotz, 2016	Type design: post hoc multicentre cohort study.
Goodnough, 2014	Type design: retrospective study. Gaat overdecision support and education.
Hogervorst, 2014	Cardiac surgery
Hogervorst, 2016	Cardiac surgery
Mikroulis, 2011	Cardiac surgery, onduidelijk design. Abstract ontbreekt
Mullis, 2015	Type design: retrospective case study. Transfusie versus anemie niet restrictive versus liberal Outcome: complications of severe anemia
Nielsen, 2012	Type design: observational study.
Pull ter Gunne, 2010	Type design: retrospective study.
Roubinian, 2015	Onduidelijk design, abstract ontbreekt.
Roubinian, 2014	Type design: retrospective cohort study.
Smilowitz, 2016	Type design: retrospective study.
Szpila, 2015	Type design: retrospective, historical control analysis. Vergelijking voor na introductie restrictief beleid, gebruik bloedproducten en kosten.
Goodnough, 2016	Gaat over clinical decision support tool.
Van Der HIlst, 2010	Type design: prospective study. Niet als artikel beschikbaar, het is een boek.
Wang, 2016	Cardiac surgery
Wehry, 2015	Type design: cohort study.
Yerrabothala, 2014	Gaat om clinical decision support tool (computerized order auditing).
Galas, 2013	Cardiac surgery

2.4 Transfusiebeleid bij anemie op basis van beenmergfalen bij hemato-oncologische aandoeningen

Uitgangsvraag

Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd bij patiënten met een anemie op basis van hemato-oncologische aandoeningen?

Inleiding

Circa 20% tot 30% van de rode bloedceltransfusies in Europa zijn bestemd voor patiënten met beenmerginsufficiëntie ten gevolge van hematologische ziektebeelden, hetzij primair door beenmergfalen zoals bij aplastische anemie of myelodysplastisch syndroom (MDS), hetzij secundair door aplasie-inducerende behandelingen (Bruun, 2016; Tinegate, 2016). De impact van deze patiëntencategorie op het transfusiebestand is dus groot. In de praktijk wordt nu volgens de richtlijn 2011 gevarieerd op de gemodificeerde 4-5-6 regel. Deze patiëntengroep heeft echter specifieke kenmerken waaronder een vaak diepe trombocytopenie, waardoor voor hemostase mogelijk een hoger Hb gewenst is. In deze nieuwe richtlijn is opnieuw gekeken naar de optimale transfusietrigger bij deze patiënten.

Zoeken en selecteren

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

P: volwassenen, kinderen, jongeren exclusie: exchange transfusies;
I: lage (restrictieve) hemoglobine drempelwaarde/streefwaarde voor transfusie;
C: hoge (liberale) hemoglobine drempelwaarde/streefwaarde voor transfusie;
O: mortaliteit na 30 dagen, kwaliteit van leven, nieuw cardiaal event, ligduur in het ziekenhuis, infecties zoals longontsteking, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft, aantal units getransfundeerd, acute en vertraagde ernstige bijwerkingen zoals gerapporteerd in TRALI (transfusion related acute lung injury) en TACO (transfusion associated circulatory overload), bloedingsrisico.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit, ernstige bijwerkingen zoals TRALI en TACO, bloedingsrisico, en nieuwe cardiovasculaire events voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en kwaliteit van leven, ligduur in het ziekenhuis, aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft en het aantal units dat getransfundeerd werd voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deze vraag werd de NICE-richtlijn bloodtransfusion hoofdstuk 10 als uitgangspunt genomen (NICE, 2015). Daarnaast werd in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library met relevante zoektermen gezocht naar de meest recente studies die een liberaal bloedtransfusiebeleid vergeleken met een restrictief dan wel conservatief beleid bij patiënten die chemotherapie dan wel stamcelbehandeling ondergingen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1354 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, betrof patiënten die chemotherapie

dan wel stamcelbehandeling ondergingen, vergelijking van een restrictief met een liberaal of conventioneel beleid. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeventien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vijftien studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden twee studies geïncludeerd in de literatuuranalyse, deze vonden plaats op de oncologie afdeling (DeZern, 2016; Webert, 2008).

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.

DeZern (2016) includeerde 90 patiënten met acute leukemie. In deze gerandomiseerde studie werd een restrictieve (7 g/dL=4,3 mmol/L) met een liberale transfusiestrategie (8 g/dL=5,0 mmol/L) vergeleken. De uitkomsten die gerapporteerd werden waren mortaliteit na 60 dagen, ischemische events, aantal units getransfundeerd, de ligduur in het ziekenhuis en het optreden van bloedingen.

Webert (2008) includeerde 60 patiënten met acute leukemie die inductie chemotherapie of stamceltransplantatie ondergingen. Deze patiënten werden verdeeld over twee behandelgroepen: standaard transfusie strategie (transfusie van 2 units rode bloedcellen wanneer het Hb minder was dan 8 g/dL (5,0 mmol/L) of eenzelfde transfusiestrategie wanneer het Hb niveau minder was dan 12 g/L (7,4 mmol/L). De gerapporteerde uitkomst was het aantal patiënten dat getransfundeerd werd en het optreden van bloedingen.

Resultaten

<u>Mortaliteit na 30 dagen</u>

De uitkomstmaat mortaliteit werd gerapporteerd in een studie (DeZern, 2016). In de groep met een restrictief transfusiebeleid overleden 3 van de 59 patiënten in vergelijking met 3 van de 30 patiënten in de groep met een liberaal transfusiebeleid (RR 0.51 (0.11, 2.37), p=0,39).

<u>Kwaliteit van leven</u>

Dit werd niet gerapporteerd in de geselecteerde studies.

<u>Nieuw cardiaal event</u>

In de studie van DeZern (2016) betrof dit een ischemic event. In de groep met restrictief transfusiebeleid kreeg 1 van de 59 patiënten een ischemisch event in vergelijking met geen van de patiënten in de groep met liberaal transfusiebeleid.

<u>Ligduur in het ziekenhuis</u>

Er werd geen verschil gezien in ligduur in het ziekenhuis tussen een restrictief en een liberaal beleid (mediane opnameduur 35.5 versus 36 dagen) (DeZern, 2016).

Infecties zoals longontsteking
Niet gerapporteerd.

Aantal units getransfundeerd
De uitkomstmaat aantal units getransfundeerd werd gerapporteerd in een studie (n=89) (DeZern, 2016). Het gemiddelde aantal units dat werd getransfundeerd in de restrictieve transfusiebeleidgroep was 8.0 (95%-CI: 6,9 tot 9,1) in vergelijking met 11.7 (95%-CI 10,1 tot 13,2) in de liberale groep (p=0,0003*).* Ook werden het mediane aantal trombocytentransfusie-episodes gerapporteerd: 9 (IQR 5.5 tot 12.5) in de restrictieve groep in vergelijking met 9 (IQR: 7 tot 12) in de liberale groep (p=0.81)

In de studie van Webert worden niet het aantal units, maar het aantal patiënten dat een erytrocytentransfusie ontving gerapporteerd: 26 van de 29 patiënten (89,7%) in de restrictieve in vergelijking met 29 van de 31 (93,5% patiënten in de liberale transfusiegroep. Het aantal patiënten dat een trombocytentransfusie kreeg in de restrictieve groep was 26 (89,7%) van de 29 in vergelijking met 27 van de 31 (87,1%) in de liberale groep.

Acute en vertraagde ernstige bijwerkingen zoals TRALI en TACO
Dit werd niet gerapporteerd voor deze patiëntengroep.

Bloedingsrisico
In de studie van Webert werden bloedingen als uitkomstmaat beschreven.

Een klinisch significante bloeding (WHO-graad 2 of hoger) trad in de restrictieve groep op in 22 van de 29 patiënten (75,9%) in vergelijking met 22 van de 31 patiënten (71,0%) in de liberale groep (p=0.774).

In de studie van DeZern wordt het optreden van een bloeding (gegradeerd met de CTCAE-versie 4.03) gerapporteerd. Bij 19 van 59 (32%) van de patiënten in de restrictieve groep trad een bloeding op (elke mate van ernst) in vergelijking met 11 van 30 patiënten (37%) in de liberale groep (p=0,82) (Erratum, 2016). Indien alleen wordt gekeken naar bloedingen van graad 2 of hoger (CTCAE-gradering) dan trad dit op bij 9 van de 59 patiënten (15,3%) in de restrictieve groep in vergelijking met 5 van de 30 (16,6%) in de liberale groep (geen p-waarde gerapporteerd).

Tevens wordt vermeld dat de verdeling van de bloedingen naar ernst niet significant verschilde tussen de groepen.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor mortaliteit en ligduur in het ziekenhuis werd gegradeerd als redelijk wegens imprecisie (klein aantal patiënten en events). De bewijskracht voor nieuw cardiaal event werd met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien ernstige imprecisie (zeer klein aantal events en klein aantal patiënten). De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingen werd verlaagd met een niveau naar redelijk in verband met imprecisie (klein aantal patiënten en events).

Conclusies

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in mortaliteit voor een restrictief in vergelijking met een liberaalbloedtransfusiebeleid voor patiënten die chemotherapie of stamceltherapie ondergaan. *Bronnen (DeZern, 2016)*

Cardiale events

Laag GRADE	Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van een cardiaal event bij een restrictief in vergelijking met liberaal bloedtransfusiebeleid bij patiënten die chemotherapie en stamceltherapie ondergaan. *Bronnen (DeZern, 2016)*

Ligduur in het ziekenhuis

Redelijk GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in de ligduur in het ziekenhuis voor een restrictief in vergelijking met een liberaalbloedtransfusiebeleid voor patiënten die chemotherapie of stamceltherapie ondergaan. *Bronnen (DeZern, 2016)*

Redelijk GRADE	Er lijkt geen verschil in het risico op bloedingen (alle graderingen samen) bij een restrictief in vergelijking met een liberaal bloedtransfusiebeleid. *Bronnen (Webert, 2008; DeZern, 2016)*

Overwegingen

Veel patiënten met hematologische aandoeningen zijn kortere of langere tijd afhankelijk van rode bloedceltransfusies. Desondanks is maar weinig bekend over de optimale transfusietriggers bij deze patiëntengroep. Tot nu toe zijn 2 RCTs gepubliceerd (Webert 2008, DeZern 2016), echter met niet overlappende transfusietriggers (8 versus 12 g/dL; 5,0 vs 7.5 mmol/L (Webert 2008) en 7 versus 8 g/L; 4,3 vs 5,0 mmol/L (DeZern 2016)). Bij beide RCTS wordt geen verschil gezien in uitkomsten tussen een restrictief beleid bij hematologische patiënten zonder vitale symptomen en een liberaal transfusiebeleid. Dit is ook de conclusie van 2 recente systemische reviews over dit onderwerp (Estcourt 2017, Hoeks 2017) en de retrospectieve studie uit 2003 (Janssen 2003) die bij de CBO 2011 richtlijn Bloedtransfusie als referentie is gebruikt. Daarnaast zijn in 2016 de eerste resultaten gepubliceerd van een nieuwe gerandomiseerde trial waarin 300 patiënten die een allogene of autologe stamceltransplantatie ondergingen, werden gerandomiseerd tussen een liberale (9g/dl; 5,6 mmol/L) of een restrictieve transfusietrigger (7 g/dl; 4,3 mmol/L)) (Tay, 2016, abstract Trist study). Ook hierin werd geen verschil gevonden tussen mortaliteit, ligduur, of bloedingsrisico. Anders dan bij de eerdere RCTs werd in deze studie ook kwaliteit van leven geëvalueerd (FACT-BMT) waarbij geen verschil tussen beide armen werd gevonden. In alle studies werd een lager verbruik van rode bloedcelproducten aangetoond bij een restrictieve trigger geassocieerd met minder druk op het donorbestand en lagere kosten. Al met al is een restrictief beleid bij deze

patiëntencategorie waarschijnlijk even veilig en in ieder geval kosten-reducerend. Op basis van de beperkte evidence is geen handvat voor een trigger te geven. Bij vitale symptomen moet uiteraard altijd worden getransfundeerd. Een mogelijk aparte categorie vormen patiënten met primair beenmergfalen (MDS, myelofibrose, AA). Ook bij deze patiënten wordt over het algemeen een restrictief beleid nagestreefd vanwege een verhoogd risico op ijzerstapeling en allo-antistofvorming bij langdurige transfusie-afhankelijkheid. Dit heeft echter een negatieve impact op de kwaliteit van leven (Pinchon, 2009). Er zijn tot nu toe geen gerandomiseerde studies verricht naar transfusiebeleid bij deze patiëntencategorie. Ook een systemische review (Gu, 2015) concludeerde dat er onvoldoende evidence is voor een transfusie-strategie aanbeveling. Sinds kort lopen echter 2 gerandomiseerde studies die het effect op kwaliteit van leven vergelijken van een restrictief versus liberaal transfusiebeleid bij MDS (8.5 tot 10 g/dl versus11 tot 12 g/dl (EnhanceRBC, REDDS)). Mogelijk kan meer gezegd worden over de optimale triggers bij MDS als de resultaten van deze studies bekend zijn. Vooralsnog lijkt het het beste om bij MDS te streven naar een Hb dat voor de individuele patiënt gepaard gaat met een acceptabele kwaliteit van leven.

Aanbevelingen

Overweeg bij hematologische patiënten met anemie zonder vitale symptomen een restrictief transfusiebeleid.

In afwachting van grote studies is bij zeer langdurig bestaande anemie (bijvoorbeeld bij MDS) op basis van gepercipieerde kwaliteit van leven per patiënt een liberaler beleid te verdedigen.

Literatuur

DeZern AE, Williams K, Zahurak M, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. Transfusion. 2016;56(7):1750-7. Erratum in: Transfusion. 2016 ;56(12):3150. PubMed PMID: 27198129.

Erratum. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study Volume 56, 2016;Issue(7):,1750–1757, Article first published online.

Jansen AJG, Essink-Bot ML, Hop, WCJ, et al. Transfusiebeleid en kwaliteit van leven. Ned Tijdschr Klin Chem. 2003;28: 280-284.

Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, et al. Transfusion of red cells in hematopoietic stem cell transplantation (TRIST): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2011;12:207. PubMed PMID: 21936907.

Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. Transfusion. 2008;48(1):81-91. PubMed PMID: 17894791.

Evidence-tabellen

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
DeZern, 2016	Type of study: RCT Setting: tertiary referral center for oncology, specifically patients with acute leukemias Country: USA Source of funding: a grant from the Society for the Advancement of Blood Management (SABM) sponsored by Haemonetics Corp. (Braintree, MA; to AED)	Inclusion criteria: all acute leukemia patients (acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, acute promyelocytic leukemia (APL), treatment-related myeloid neoplasm, high-grade myelodysplastic syndrome) more than 18 years of age admitted to the inpatient leukemia services with plans for inpatient myelosuppressive chemotherapy with standard of care or clinical protocol regimens Exclusion criteria: acute coronary syndrome (as defined by active chest pain, dynamic electrocardiogram changes, troponin greater than 2.5), known active blood loss with hemodynamic instability, receiving	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive (LOW) hemoglobin (Hb) trigger (7 g/dL)	Describe control (treatment/procedure/test): Higher (HIGH) Hb trigger (8 g/dL)	Length of follow-up: 60 days Protocol deviations: Two protocol deviations, one per arm, where patients were transfused before having reached their preset trigger accidentally Loss-to-follow-up: Intervention: N (%)10 (17%) Reasons (describe) Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality (60 days): Restrictive: 3/59=5% Liberal: 3/30=10% Ischemic event (cardiac): Restrictive: 1/59 Liberal: 0/30 Units transfused (mean): Restrictive: 8.2 ± 4.2 Liberal: 11.3 ± 5.4	

		erythropoietin-stimulating agents before admission, or a documented wish against transfusion for personal or religious beliefs <u>N total at baseline</u>: Intervention: 59 Control: 30 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age ± SD:* *I: 56 (45.5-67)* *C: 62.5 (55.2-67.8)* *Sex:* *I: 46% M* *C: 47% M* Groups comparable at baseline? yes			N (%)4 (13%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data</u>: - Crossover I: 7/59 (11.9%; 95% CI, 4.91%-22.93%) C: 2/30 (6.7%; 95% CI, 0.82%-22.07%) (chi-square, p=0.44).	No. of days in hospital (median): Restrictive: 35.5 (31.2 – 43.8) Liberal: 36 (29.2-44)	
Webert, 2008	Type of study: RCT (pilot) Setting: four tertiary hematology centres Country: Canada Source of funding: a grant from Canadian Blood Services and a CIHR Canada	<u>Inclusion criteria</u>: adult patients (age >16 years) with acute leukemia admitted for induction or reinduction chemotherapy or adult patients admitted to receive conditioning for HLA antigen–matched myeloablative allogeneic SCT for a hematologic malignancy <u>Exclusion criteria</u>: acute promyelocytic leukemia (French-American British M3); aplastic anemia; history	Describe intervention (treatment/procedure/test): augmented transfusion group were transfused 2 units of RBCs when their Hb concentration was less than 120 g per L	Describe control (treatment/procedure/test): standard transfusion strategy group received a transfusion of 2 units of RBCs when their Hb (measured daily) concentration was less than 80 g per L	<u>Length of follow-up (mean ± SD)</u>: I: 24 days ± 10 days C: 26 days ± 8 days <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Mortality (30 days):</u> - <u>Myocardinfarct:</u> -	blood components were leukoreduced before storage (white blood cell count of <5 ¥ 109/L) by the blood collection agency

	Research Chair. KEW was supported by a Canadian Blood Services/Novo Nordisk Research Fellowship in Hemostasis. RJC is a Canada Research Chair	of myocardial infarction or angina in the past 6 months; refusal to receive blood transfusions; history of inherited or acquired coagulation disorders; known hemolytic disease; international normalized ratio (INR) of greater than 1.5 (uncorrected by the administration of vitamin K); evidence of significant acute bleeding during the first 12 hours after admission to the hospital (defined as evidence of ongoing blood loss accompanied by a decrease in the Hb concentration of at least 30 g/L during the first 12 hr after admission or a requirement of at least 3 units of RBCs during the same period); presence of an alloantibody that could limit compatible blood supply; previous enrollment in this trial; and unwillingness or inability to give informed consent <u>N total at baseline</u>: Intervention: 31 Control:29 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age ± SD:*			Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Ischemic event:</u> - <u>Infectious event:</u> - <u>Clinically significant pulmonary complications:</u> - <u>Patients RBC transfusion</u>: Restrictive: 26/29 Liberal: 29/31 Patients PLT transfusion: Restrictive: 26/29 Liberal: 27/31 <u>Units transfused</u>: - No. of days in hospital (median): -	

		I: 45.3 ± 16.8 *C: 50.8 ± 15.3* *Sex:* *I: 45% M* *C: 62% M* Groups comparable at baseline?					

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
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)
DeZern, 2016	The random-number sequence was generated using computer software. Blocking was used to specify a 2:1 ratio, for the LOW:HIGH Hb trigger groups,	unlikely	likely	unclear	unclear	unlikely	unlikely	unlikely

	respectively, of treatment groups for each group of 18 consecutive patients. Sealed opaque sequentially numbered envelopes were opened upon determination of inclusion for each patient in the trial.							

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.

Zoekverantwoording

Deel 1

Database	Zoektermen	Totaal
Medline OVID 01-01-2014 tot 18-05-2017	1 *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion*'.ab,ti. or exp *Erythrocyte Transfusion/ or (Erythrocytes/ and transfusion*.ti,ab.) or ((erythrocyte* or red blood cell* or rbc or prbc) adj2 transfus*).ti,ab. (68136) 2 (Restrictive or liberal or conservative or (threshold* or trigger* or indicator*) or (transfusion adj (Regimen* or strateg* or practice* or policy or protocol* or criteri* or standard*))).ti,ab. (778544) 3 1 and 2 (4521) 4 limit 3 to (english language and yr="2014 -Current") (1116) 5 remove duplicates from 4 (1039) 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/)) (326312) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1720899) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2857374) 9 5 and 6 (89) waarvan 83 uniek 10 5 and 7 (259) 11 5 and 8 (515) 12 10 not 9 (195) waarvan 189 uniek 13 11 not (10 or 9) (381) waarvan 378 uniek	783
Embase .com	#1 'blood transfusion'/mj OR 'erythrocyte transfusion'/mj OR 'blood transfusion*':ti,ab OR ('erythrocyte'/exp/mj AND transfusion*:ti,ab) OR ((erythrocyte* OR 'red blood cell*' OR rbc OR prbc) NEAR/2 transfus*):ti,ab 96271 #2 restrictive:ti,ab OR liberal:ti,ab OR conservative:ti,ab OR threshold*:ti,ab OR trigger*:ti,ab OR indicator*:ti,ab OR (transfusion NEXT/1 (regimen* OR strateg* OR practice* OR polic* OR protocol* OR criteri* OR standard*)):ti,ab 947589 #3 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2014-2017)/py 2047 #4 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) 843 #5 '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) 318170 #6 #4 AND #5 70 waarvan 11 uniek #7 '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 1976578 #8 #4 AND #7 231 #9 '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 1689496 #10 #4 AND #9 309 #11 #8 NOT #6 181 waarvan 69 uniek #12 #10 NOT (#6 OR #8) 201 waarvan 89 uniek	

5

Deel 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1995 – maart 2017	1 exp *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion'.ab,ti. or exp Erythrocyte Transfusion/ (72946) 2 exp *Anemia/ or anemia.ab,ti. or anaemia.ab,ti. (179595) 3 1 and (liberal or restrictive).ab,ti. (645) 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/)) (316382) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1693260) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2798625) 7 limit 3 to (english language and yr="1995-Current") (551) 8 4 and 7 (65) 9 5 and 7 (255) 10 6 and 7 (261) 11 8 or 9 or 10 (407) = 407 (378 uniek)	571
Embase (Elsevier)	('blood transfusion'/exp/mj OR 'blood transfusion*':ab,ti OR 'erythrocyte transfusion'/exp) AND (liberal:ab,ti OR restrictive:ab,ti) AND (english)/lim AND (1995-2017)/py *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 = 472 (459 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Almeida, 2015	Dit betreft patiënten die niet eerst chemo hebben gehad (of onbekend) = andere patiëntencategorie
Bergamin	Dit betreft patiënten die niet eerst chemo hebben gehad (of onbekend) = andere patiëntencategorie
Boone, 2014	Retrospectief statusonderzoek
Carson, 2014	Narrative review
Chantepie, 2015	Protocol
Estcourt, 2017	Cochrane review
Jansen, 2004	Retrospectieve studie
Gu, 2015	Cochrane review die alleen 1 abstract had geïncludeerd
Holst, 2015	Systematic review en meta-analyse van veel bredere doelgroep
Liu, 2015	Narrative review
Park, 2006	Other outcomes measured than outcomes of interest
Prescott	Review that is less strict with inclusion than this review
Roubinian, 2014	Retrospectieve cohortstudie
Robitaille, 2013	Dit betreft een trial die vroegtijdig werd gestopt, slechts 6 kinderen werden geïncludeerd.
Shah, 2015	Narrative review
Tay, 2011	Protocol
Temple, 2004	Dit betreft alleen een abstract

2.5 Erytrocytentransfusiebeleid bij patiënten met anemie en acuut coronair syndroom (ACS)

Uitgangsvraag
Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij (niet-bloedende) patiënten met acuut coronair syndroom (ACS)?

Inleiding
Gezien dat zowel anemie als transfusie geassocieerd is met een slechte uitkomst, is het hanteren van een optimale transfusietrigger van groot belang. In het veld wordt tot op heden voor patiënten met beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden c.q. risicofactoren volgens de richtlijn 2011 gevarieerd op de 4-5-6 regel. In de literatuur zijn voor deze patiëntengroep tot op heden vrijwel geen RCT-studies met duidelijke conclusies en aanbevelingen verschenen. Veelal betreft het systematische reviews en talrijke observationele studies, waarbij de groep van ACS-patiënten slechts een onderdeel van de totale onderzoekspopulatie is. De NICE-richtlijn heeft gekozen zich te baseren op één RCT-studie en voor patiënten met ACS een transfusietrigger van 8,0 g/dL (4,9 mmol/l) te overwegen.

Wat wordt behandeld in deze sectie?
Patiënten met acuut coronair syndroom. Onder patiënten met acuut coronair syndroom wordt verstaan: opname met instabiele angina pectoris en myocardinfarct (zowel non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI) als ST-segment-elevation myocardial infarction, STEMI). Al deze aandoeningen worden veroorzaakt door een plotselinge reductie van bloedtoevoer naar het hart, meestal veroorzaakt door een ruptuur van een atherosclerotische plaque in de wand van de coronaire arteriën, en de formatie van trombo-embolie (NICE, 2015). De specifieke vraag van deze sectie is of en bij welke ernst van een concurrente anemie – het samengaan van een diepe anemie en ACS is natuurlijk ongewoon - het transfunderen bijdraagt aan een verbetering van outcome.

Wat wordt niet behandeld in deze sectie?
ACS-patiënten op de intensive care worden beschreven in de uitgangsvraag: Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd voor correctie van anemie bij (niet-bloedende) IC-patiënten?

Niet behandeld worden patiënten met een PCI/CAG/ICD ingreep, patiënten met thoraxchirurgie in de voorgeschiedenis, of patiënten met artherosclerose of hartfalen verstaan. Deze patiënten worden niet onder de categorie ACS geschaard.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat is de klinische effectiviteit van erytrocytentransfusie bij verschillende hemoglobine concentraties als transfusietrigger bij volwassenen met ACS?

P: volwassenen met ACS;
I: Lage (restrictieve) hemoglobine drempelwaarde en/of streefwaarde voor transfusie;
C: Hoge (liberale) hemoglobine drempelwaarde en/of streefwaarde voor transfusie;
O: Mortaliteit na 30 dagen;
- Kwaliteit van leven;
- Nieuw cardiaal event;
- Ligduur in het ziekenhuis;
- (wond)infecties;
- Aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft;
- Aantal units getransfundeerd.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en infecties voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en ligduur en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag werd in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library met relevante zoektermen gezocht naar studies waarin een restrictief erytrocytentransfusiebeleid werd vergeleken met een liberaal beleid, of waarin verschillende targets en tresholds met elkaar werden vergeleken. Op basis van titel en abstract werden de studies over patiënten met ACS gegroepeerd. Voor deze artikelen werd de selectie gedaan. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel gerandomiseerd vergelijkend onderzoek, ACS-patiënten maakten (gedeeltelijk) onderdeel uit van de onderzoekspopulatie, vergelijking tussen restrictief en conventioneel of liberaal beleid. De NICE-richtlijn is gebaseerd op een systematische literatuuranalyse voor het beantwoorden van deze PICO en wordt voor deze analyse als uitgangspunt genomen. Tevens zijn studies die na de zoekdatum van deze systematische literatuuranalyse zijn gepubliceerd meegenomen in de analyses. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie (bredere search voor meerdere patiëntengroepen) leverde in totaal 783 treffers op, waarvan er voor ACS 41 op basis van titel en abstract werden geïncludeerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 39 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies (reeds in NICE-richtlijn) definitief geselecteerd.

In de NICE-richtlijn werden voor de ACS-patiëntengroep 2 artikelen opgenomen in de literatuuranalyse (Carson, 2013; Cooper, 2011). In de aanvullende search werden geen gerandomiseerde vergelijkende studies gevonden die na de zoekdatum van de NICE-richtlijn waren gepubliceerd. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de NICE-richtlijn zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

In de Cochrane analyse van Carson, werden lopende trials over dit onderwerp opgezocht en benoemd (Carson, 2016b):

- NCT02619136 {unpublished data only} NCT02619136. Myocardial ischemia and transfusion

(MINT) (Myocardial ischemia and transfusion: a pilot, multi–centre, open–label randomized controlled trial of two commonly used transfusion strategies in patients with myocardial infarction). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02619136 2015 (accessed 9/9/16).

- NCT02648113 {unpublished data only} NCT02648113. Cost-effectiveness and cost-utility of liberal vs restrictive red blood cell transfusion strategies in patients with acute myocardial infarction and anaemia (REALITY). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02648113 2016 (accessed 9/9/16).

Beide studies zijn nog niet gepubliceerd.

Samenvatting literatuur

In de NICE-richtlijn zijn twee gerandomiseerde studies geïncludeerd die restrictieve erytrocytentransfusiesbeleid vergelijken met liberaal beleid voor patiënten met ACS (Carson, 2013; Cooper, 2011). In de studie van Carson werden 110 patiënten met acuut coronair syndroom of stabiele angina, die cardiale katheterisatie ondergingen en een hemoglobine van <10g/dl (<6 mmol/L) hadden, geïncludeerd. Patiënten in de liberale transfusiegroep kregen één of meerdere units bloed om de hemoglobine naar≥10g/dl te doen stijgen. In de restrictieve groep mochten patiënten bloed ontvangen bij hemoglobinewaarden van <8g/dl (<4,9 mmol/L). In de studie van Cooper werden 45 patiënten met acuut myocardinfarct en een hematocriet <30% geïncludeerd. Patiënten in de liberale groep werden getransfundeerd bij een hematocriet <30% (om hematocriet tussen 30% en 33% te behouden). Patiënten in de restrictieve groep werden getransfundeerd bij een hematocriet <24% (om waarden tussen de 24% en 27% de behouden).

<u>Mortaliteit na 30 dagen</u>

De mortaliteit werd gerapporteerd in twee studies (n=154). In totaal overleden in de groep met liberaal transfusiebeleid 2 van 76 patiënten (2,6%) in vergelijking met 9 van 78 (11,5%) in de restrictieve transfusiebeleid groep (RR: 0,26 (95%-BI 0,06-1,22)).

In de studie van Cooper wordt beschreven dat in de restrictieve groep er twee patiënten overleden, één door linker ventrikel ruptuur en één door sepsis. In de liberale groep overleed één patiënt vanwege progressieve cardiogene shock. In de studie van Carson wordt gemeld dat alle overlijdens een cardiale oorzaak hadden.

<u>Kwaliteit van leven</u>

De uitkomstmaat kwaliteit van leven werd in geen van de gevonden studies gerapporteerd.

<u>Nieuw cardiaal event</u>

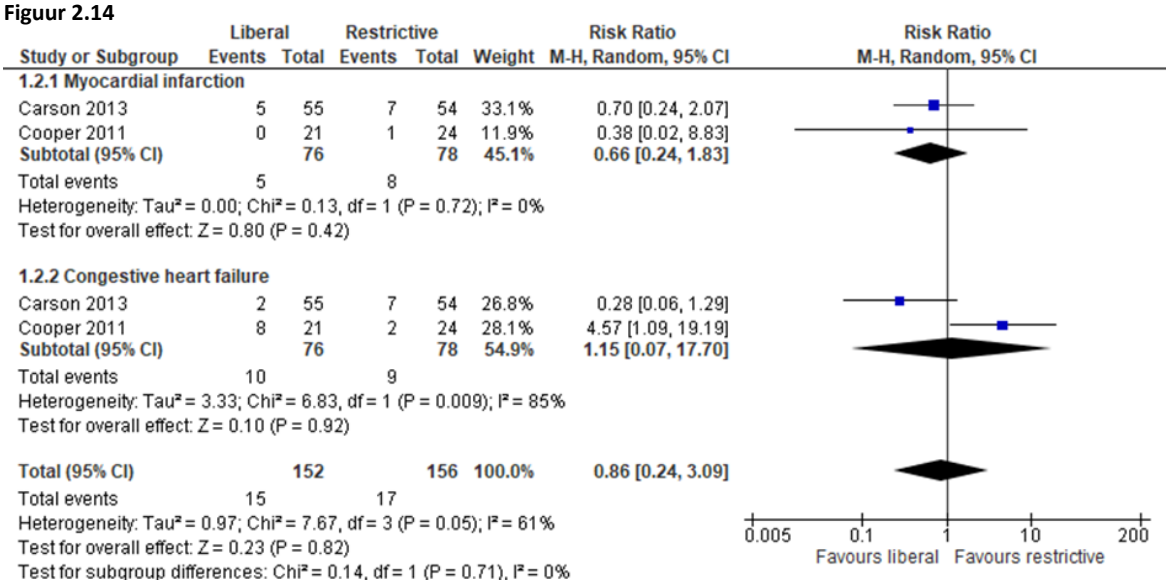
Het optreden van een nieuw cardiaal event wordt in de studie van Cooper wel gerapporteerd, echter op onduidelijke wijze (uitkomstmaat overlijden, overlijden en/of (verergerend) myocardinfact). De data voor deze uitkomstmaat zijn hierdoor niet meegenomen in de meta-analyse van de NICE-richtlijn. De data zijn echter uit de tekst wel te herleiden, en zijn daarom toegevoegd aan de analyse voor deze richtlijn.

Het aantal patiënten met een nieuw myocardinfarct werd gerapporteerd in 2 studies. In totaal hadden in de groep met liberaal transfusiebeleid 5 van 76 patiënten (6,6%) een

nieuwmyocardinfarct in vergelijking met 8 van 78 patiënten (10,3%) in de restrictieve groep (RR: 0,66 (0,24-1,83), zie figuur 2.14)

Het aantal patiënten met hartfalen na 6 maanden (Carson, 2013) of verergerd hartfalen na 30- dagen (Cooper, 2011) werd gerapporteerd in twee studies. In totaal hadden in de liberaal transfusiebeleidsgroep 10 van 76 (13,2%) patiënten hartfalen in vergelijking met 9 van 78 (11,5%) in de restrictieve groep (RR 1,15 (0,07-17,70)).

Figuur 2.14



Ligduur in het ziekenhuis

De gemiddelde ligduur in het ziekenhuis werd gerapporteerd in een studie (n=45) (Cooper, 2011). In de groep met liberaal transfusiebeleid was de gemiddelde ligduur 10,4 dagen (sd 7,2) in vergelijking met 8,5 dagen (sd 5,6) in de restrictieve transfusiebeleid groep (p=0,3).

Infecties zoals longontsteking

Infecties binnen 30 dagen werd gerapporteerd in de studie van Carson (n=110). In de liberale groep had geen van 55 patiënten (0%) een infectie in vergelijking met 2 van 54 (3,7%) in de restrictieve groep (beide longontsteking) (p= 0,24).

Aantal units getransfundeerd

Het gemiddelde aantal units getransfundeerd werd beschreven in twee studies (Carson, 2013; Cooper, 2011). In de studie van Carson werden in 6 maanden gemiddeld 1,58 erytrocyten units per patiënt (sd 1,14) getranfundeerd in de groep met liberaal transfusiebeleid in vergelijking met 0,49 units per patiënt (sd 1,03) in de restrictieve groep. In de studie van Cooper was het aantal units erytrocyten 30 dagen na de start van het verblijf in het ziekenhuis 2,5 (sd 1,3) in de groep met liberaal transfusiebeleid versus 1,6 (sd 2) units (p=0,07) in de groep met restrictief transfusiebeleid.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht op basis van de twee geselecteerde RCTs voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag in verband met beperkingen in de studieopzet, heterogeniteit (inconsistentie) en ernstige imprecisie (kleine studies en

weinig events). De bewijskracht voor de uitkomstmaat myocardinfarct en hartfalen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onder andere onduidelijke definitie van verergering van hartfalen in de studie van Cooper) en imprecisie (klein aantal patiënten en zeer klein aantal events en voor hartfalen tevens inconsistentie (tegengesteld effect tussen studies). De bewijskracht voor de uitkomstmaten ligduur in het ziekenhuis en infecties is met twee niveaus verlaagd naar het niveau laag in verband met beperkingen in de studieopzet (onduidelijke procedure randomisatie) en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal units getransfundeerd is met één niveau verlaagd naar matig gezien beperkingen in de studieopzet.

Conclusies

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	Het risico op overlijden voor patiënten met acuut coronair syndroom is mogelijk lager bij een liberaal erytrocytentransfusiebeleid in vergelijking met een restrictief beleid. *Bronnen (Carson, 2013; Cooper, 2011)*

Nieuw cardiaal event: myocardinfarct of hartfalen

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op een nieuw cardiaal event zoals myocardinfarct of hartfalen bij patiënten met een ACS na een liberaal erytrocytentransfusiebeleid verschilt ten opzichte van restrictief erytrocytentransfusiebeleid. *Bronnen (Carson, 2013; Cooper, 2011)*

Ligduur in het ziekenhuis

Laag GRADE	Het is onduidelijk of de gemiddelde ligduur in het ziekenhuis bij patiënten met acuut coronair syndroom verschilt met liberaal- of restrictief erytrocytentransfusiebeleid. *Bronnen (Cooper, 2011)*

Infecties (zoals longontsteking)

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op een infectie bij patiënten met acuut coronair syndroom met liberaal- of restrictief erytrocytentransfusiebeleid verschillend is. *Bronnen (Carson, 2013)*

Aantal units getransfundeerd

Redelijk GRADE	Het gemiddeld aantal getransfundeerde units bij patiënten met acuut coronair syndroom bij een liberaal erytrocytentransfusiebeleid ongeveer 1 unit per patiënt hoger in vergelijking met een restrictief beleid. *Bronnen (Carson, 2013; Cooper, 2011)*

Overwegingen

Bewijs uit de gerandomiseerde studies suggereert een voordeel voor liberale thresholds in vergelijking met restrictieve thresholds als het gaat om de uitkomstmaat mortaliteit. Voor de uitkomstmaat opnameduur in het ziekenhuis wordt er een voordeel gesuggereerd voor restrictief beleid. De bewijskracht was zeer laag.

In tegenstelling tot de in de literatuuranalyse geïncludeerde RCT's, laten vele observationele en qua patiënt aantallen omvangrijkere studies geen toename in mortaliteit zien. In 2013 werd door Chatterjee et al., een systematische review gepubliceerd van studies (1966 tot 2012) waarin bloedtransfusie werd vergeleken met geen bloedtransfusie, of waarin een liberale transfusiestrategie werd vergeleken met een restrictief beleid voor patiënten met myocardinfarct. In deze review worden zowel een gerandomiseerde studie als prospectieve en retrospectieve observationele studies (n=9) meegenomen. In totaal worden 203.665 patiënten geïncludeerd. In een meta-analyse worden de transfusiegroep en liberale groep samen vergeleken met de geen-transfusie of restrictieve groep. Opvallend is dat de resultaten tegengesteld zijn aan de resultaten zoals die getrokken zijn uit de systematische literatuuranalyse voor deze richtlijn: de mortaliteit is hoger in de liberale en transfusiegroep in vergelijking met de restrictieve en niet transfusiegroep (RR: 2,91 (95%BI: 2,45-3,44)). Dit effect bleef aanwezig in een multivariabele analyse waarin werd gecorrigeerd voor follow-up periode, geschiedenis van bloedingen, baseline creatinine, baseline hemoglobine, "nadir of hemoglobin" level, en wijziging in hemoglobine niveau tijdens ziekenhuisopname en het gebruik van trombolytica/plaatjesremmers. Er kon niet worden gecorrigeerd voor patiëntkarakteristieken omdat deze niet beschikbaar waren in de database. Wanneer alleen patiënten met STEMI (RR 2,89 (95%-BI 0,54 tot 15,58)) of patiënten met een baseline hematocriet van minder dan 30% (RR 1,75 (95%-BI (0,39 tot 7,63) werden geanalyseerd was het verschil tussen liberaal en restrictief niet langer statistisch significant verschillend. Ook het risico op een myocardinfact was verhoogd in de groep met liberaal transfusiebeleid (RR 2,84 91,06 tot 3,93)).

Probleem met resultaten van observationele studies is dat het risico op confounding by indication groot is: patiënten in observationele studies die liberaal transfusies kregen kunnen zeer wel patiënten zijn met de meest ernstige ziekte en het hoogste risico op overlijden (onafhankelijk van de interventie). De NICE-richtlijn heeft daarom bewust gekozen om aanbevelingen slechts op de RCT's te baseren en beveelt aan liberaler transfusietrigger van 8,0 g/dl (4,9 mmol/L) te overwegen bij deze patiënten met beperkte cardiale compensatiemogelijkheden. De aanbeveling voor deze trigger is echter gebaseerd op zeer lage tot lage bewijskracht.

Onze literatuurzoektocht heeft zich gericht op acuut coronair syndroom. Patiënten met chronisch coronair lijden zijn in het algemeen minder risicovolle patiënten dan patiënten met acuut coronair lijden, maar wel risicovoller dan patiënten zonder coronair lijden. Omdat patiënten met chronisch coronair lijden at risk zijn voor acuut coronair lijden, overweegt de werkgroep daarom veiligheidshalve om ook voor patiënten met chronisch coronair lijden dezelfde triggers en streefwaarden aan te houden als voor patiënten met acuut coronair syndroom, des temeer omdat het in de praktijk zeer moeilijk is om onderscheid te maken. Voor patiënten met chronisch coronair lijden stelt de NICE-richtlijn dat klinische beoordeling van een transfusie op individuele patiënt basis, bv. door het empirisch vaststellen van effect op bloeddruk en hartslag noodzakelijk is. Zo is op meer

individueel niveau beter te beoordelen of er een hogere transfusie-threshold bij zo'n patient gerechtvaardigd is dan bij patiënten, zonder coronair lijden, waar een restrictieve transfusie-threshold (van 4,3 mmol/L) wordt aanbevolen.

Voor patiënten met acuut coronair syndroom is de werkgroep van mening dat er fysiologische redenen zijn dat anemie minder goed getolereerd wordt en dat vise versa het hart meer afhankelijk is van een toename van coronaire bloedtoevoer voor de behoefte aan zuurstof dan andere organen. De werkgroep neemt ook in de overwegingen mee de resultaten van de studie van Murphy (2015) in patiënten die hartchirurgie ondergaan en lagere mortaliteit hebben in de liberale groep. Hoewel die patiëntpopulatie anders is, vindt de werkgroep deze resultaten wel relevant bijdragen aan deze sectie. Dit overziend is de werkgroep van mening dat conform de NICE-richtlijn hogere transfusie thresholds van 8,0 g/L (4,9 mmol/L) moeten worden aangehouden voor patiënten met acuut coronair syndroom.

Aanbevelingen

Overweeg 1 unit rode bloedcellen bij patiënten met een acuut coronair syndroom met een Hb van 4,9 mmol/L of lager.

Overweeg transfusie met 1 unit rode bloedcellen bij patiënten met een chronisch coronair syndroom met een Hb van 4,9 mmol/L of lager.

Literatuur

Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;10:CD002042.

Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). American Journal of Cardiology. 2011;108(8):1108-1111.

Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. American Heart Journal. 2013;165(6):964-971.

Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a metaanalysis and diversity-adjusted study sequential analysis. JAMA Internal Medicine 2013;173(2):132–9.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
NICE, 2015 individual study characteristics deduced from (1st author, year of publication	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to (month/year)* **A**: Carson, 2013 **B**: Cooper, 2011 Study design: RCT Setting and Country: **A: -** **B:** hospital, USA Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria SR: RCT, SR, Exclusion criteria SR: Trauma patients Patients receiving exchange transfusions, Patients with haemoglobinopathies *2 studies included* Important patient characteristics at baseline: N= **A**: 110 **B**: 45 Age (mean (sd): I versus C	**Restrictive** **A**: Restrictive transfusion group- Patients received blood for symptoms of anaemia or for a Hb of <8 g/dl versus (n=55) **B**: Restrictive-transfuse when haematocrit <24% to maintain 24% to 27% (n=24) Target range levels of haematocrit compared are 24%-27% (restrictive) In the 2 groups leukocyte depleted packed RBCs were transfused 1 U at a time and haematocrit was measured again 1 hour later.	**Liberal** **A**: Liberal transfusion group- Patients received one or more units of blood to raise the Hb level of Hb >10 g/dl (n=55) **B**: Liberal –transfuse when haematocrit to maintain 30%-33% <30% (n=21) Target range levels of haematocrit compared are 30%-35% (liberal)	End-point of follow-up: Not described For how many participants were no complete outcome data available? Not described	**Number of units transfused A:(at 6 months(mean(sd))** Restrictive: 0.49 (1.03) versus Liberal 1.58 (1.13) B: at 30 days Restrictive 1.6 (SD 2)versus Liberal 2.5 (SD 1.3) (p=0,07) **Mortality at 30 days (all-cause):** A: Restrictive: 7/54 versus Liberal: 1/55 B: restrictive 2/24 versus liberal 1/21 **Infections within 30 days** A: Restrictive: 2/54 versus Liberal: 0/55, p=0.24 B: NR **Acute and delayed serious adverse events (TACO and TRALI, iron overload at end of follow-up)** Stroke at 6 months: restrictive 0/54 versus Liberal: 1/55	Facultative: Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question

		A: 74.3 (11.1) versus 67.3 (13.6) **B:** 70.3 (14.3) versus 76.4 (13.5) *Ethnicity (%-white)* Restrictive 54% versus liberal 76% Groups comparable at baseline?				DVT or PE at 6 months: restrictive 0/54 versus liberal 1/55 **New cardiac event** Myocardial infarction at 6 months: A: restrictive: 7/54 versus liberal 5/55 B: 1/24 versus 0/21 Congestive heart failure at 6 months A: 7/54 versus 2/55 B: 2/24 versus 8/21 **Length of hospital stay (at 30 days)** **A: NR** **B:** Restrictive 8.5 days (SD 5.6) versus liberal 10.4 days (SD 7.2)	Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)

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
Nice, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

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 (for example Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
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.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline OVID	1 *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion*'.ab,ti. or exp *Erythrocyte Transfusion/ or (Erythrocytes/ and transfusion*.ti,ab.) or ((erythrocyte* or red blood cell* or rbc or prbc) adj2 transfus*).ti,ab. (68136) 2 (Restrictive or liberal or conservative or (threshold* or trigger* or indicator*) or (transfusion adj (Regimen* or strateg* or practice* or policy or protocol* or criteri* or standard*))).ti,ab. (778544) 3 1 and 2 (4521) 4 limit 3 to (english language and yr="2014 -Current") (1116) 5 remove duplicates from 4 (1039) 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/)) (326312) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1720899) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2857374) 9 5 and 6 (89) waarvan 83 uniek 10 5 and 7 (259) 11 5 and 8 (515) 12 10 not 9 (195) waarvan 189 uniek 13 11 not (10 or 9) (381) waarvan 378 uniek	783
Embase .com	#1 'blood transfusion'/mj OR 'erythrocyte transfusion'/mj OR 'blood transfusion*':ti,ab OR ('erythrocyte'/exp/mj AND transfusion*:ti,ab) OR ((erythrocyte* OR 'red blood cell*' OR rbc OR prbc) NEAR/2 transfus*):ti,ab 96271 #2 restrictive:ti,ab OR liberal:ti,ab OR conservative:ti,ab OR threshold*:ti,ab OR trigger*:ti,ab OR indicator*:ti,ab OR (transfusion NEXT/1 (regimen* OR strateg* OR practice* OR polic* OR protocol* OR criteri* OR standard*)):ti,ab 947589 #3 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2014-2017)/py 2047 #4 #3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) 843 #5 '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) 318170 #6 #4 AND #5 70 waarvan 11 uniek #7 '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 1976578 #8 #4 AND #7 231 #9 '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 1689496 #10 #4 AND #9 309 #11 #8 NOT #6 181 waarvan 69 uniek #12 #10 NOT (#6 OR #8) 201 waarvan 89 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Carson, Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane 2016	Geen additionele studies ten opzichte van NICE-richtlijn
Carson Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB* 2012b	Geen additionele studies ten opzichte van NICE-richtlijn
Spahn, 2015 Evidence Base for Restrictive Transfusion Triggers in High-Risk Patients	Review, geen additionele informatie tov NICE en geen adequate subgroepanalyses.
Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, Vincent JL, Holmes DR, Jr. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. Critical Care (London, England). 2015;19:202	Niet systematische review.
Mirski, 2017 Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice	Niet systematische review, geen additionele studies t.o.v. NICE richtlijn.
Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.(	Richtlijn, ouder dan andere geïncludeerde richtlijnen en reviews
Kougias P, Bechara CF, Bakaeen F, Chu D, Lin PH. Impact of transfusion policy on acute coronary syndrome after major vascular reconstruction. American Journal of Surgery. 2010;200(5):606	Niet juiste studieopzet: case control.
Kougias, 2013	Niet juiste PICO (operatieve patiënten)
Hogshire, 2013	Niet systematische review. Geen additionele studies t.o.v. NICE richtlijn.
Hill, 2002 Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review)	Systematische review (Cochrane), geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Carson 2013b. The evidence base for red blood cell transfusions	Geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Carson, Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB* 2013	Geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Carson. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane 2013	Oudere versie van Cochrane review Carson 2016
Carson, 2013 Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease	Primaire studie, geïncludeerd (reeds in NICE-richtlijn)
Carson, 2015 Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial	Exclusie: lange termijn resultaten van Carson 2013. Maken alleen geen onderscheid tussen de verschillende subgroepen. Dus kunnen we geen data uit gebruiken voor ACS-patiënten specifiek.
Carson 2016 Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage	Geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Chatterjee, 2013. Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction	Exclusie: systematische review van observationele studies (exclusie vanwege studie design)
Docherty, 2016	Includeren alle studies met cardiovasculair events: ACS, acute pulmonary oedema, peripheral ischaemia, thrombotic events. Rapporteren niet separaat voor ACS.
Holst, 2015	Geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Graham LG, Parce P, Precopio T, Popovsky MA, Thurer RL. Transfusion practice in patients with ischemic heart	Is een analyse van de huidige praktijk. Geen klinische studie.

disease: An analysis of 48,488 patients. Transfusion. 2014;54:186A	
Kansagara, 2015	Systematische review, breder dan ACS. Includeert over ACS zelfde artikelen als NICE (Carson, Cooper)
Karrowni, 216	Studieopzet: retrospectieve cohort.
Kwok, 2015 Blood Transfusion After Percutaneous Coronary Intervention and Risk of Subsequent Adverse Outcomes	Niet juiste PICO: vergelijking (review) tussen transfusie en geen transfusie.
Melchor, 2016	Geen additionele studies t.o.v. NICE-richtlijn.
Rohde, 2014 Health Care–Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion:	Gaat over infecties bij restrictie versus liberaal, niet specifiek voor ACS.
Wang, 2017	Niet juiste patiëntpopulatie: coronary artery disease.
Weisz G, Almagor Y, Butnaru A, Farkash R, Gotleib S, Klutstein M, et al. The long-term impact of blood transfusion after percutaneous coronary intervention. European Heart Journal. 2015;36:131	Geen gerandomiseerd vergelijkend onderzoek.

2.6 Erytrocytentransfusiebeleid bij (premature) neonaten met anemie

Uitgangsvraag

Is een liberaal of restrictief beleid geïndiceerd bij (premature)neonaten met anemie?

Inleiding

Neonatale anemie is een veel voorkomend probleem, in het bijzonder bij (extreem) premature neonaten. Bij premature neonaten spelen een lager Hb bij de geboorte, de fysiologische daling in het Hb, lage erythropoetinespiegels, een verminderde erytropoëse en iatrogeen bloedverlies (frequente bloedafname ten behoeve van laboratoriumdiagnostiek) hierbij een rol (Jopling, 2009). Deze combinatie van factoren leidt samen met algemeen zieke zijn tot de zogenaamde “anaemia of prematurity”.

Er zijn twee belangrijke strategieën om deze anemie bij de (premature) neonaat te verminderen en daarmee het aantal bloedtransfusies te reduceren, namelijk laat afnavelen bij de geboorte (delayed cord clamping) en het beperken van het aantal bloedafnames.

Uit verschillende meta-analyses is gebleken dat laat afnavelen (van minimaal 30 seconden tot maximaal 2 à 3 minuten na de geboorte) bijdraagt aan de reductie van anemie en transfusiebehoefte, zowel bij premature als bij à terme neonaten (Hutton, 2007; Rabe, 2012). Bij premature neonaten leidt laat afnavelen verder tot een reductie in mortaliteit (RR 0,68 (95%-CI (0,52-0,90)) (Fogerty 2017).

Jaarlijks worden in Nederland 3000 kinderen geboren na een zwangerschapsduur minder dan 32 weken. 50% van deze kinderen ontvangt een of meer bloedtransfusies tijdens de neonatale periode. De noodzaak tot een bloedtransfusie is afhankelijk van de zwangerschapsduur; <28 weken 90%, 28-30 weken 40 tot 60% en >30 weken 20% (von Lindern, 2009). De hemoglobine(Hb) grenswaarde (trigger) verschilt internationaal en tussen de 10 neonatale intensive care units (NICU’s) in Nederland. Evaluatie van de lokale transfusie richtlijnen van de 10 NICU’s toont aan dat de CBO-richtlijn uit 2011 met betrekking tot transfusietrigger en product keuze niet altijd (meer) wordt gevolgd. Een aantal afdelingen volgt al een restrictiever transfusie beleid gebaseerd op de Cochrane analyse van Whyte & Kirpalani (2011). Dit vormt de aanleiding om opnieuw te kijken naar het transfusiebeleid m.b.t. anaemia bij (premature) neonaten.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de klinische effectiviteit van rode bloedcel transfusies bij verschillende Hb-triggers?

P: (premature) pasgeborene – zuigeling - NICU populatie;

- Er is geen onderscheid gemaakt naar zwangerschapsduur/ post-conceptionele leeftijd en geboortegewicht.
- Exclusie : exchange transfusion.

I: rode Bloed C el -transfusie in verband met anemie;
C: hoge (liberale) versus lage (restrictieve) Hb drempelwaarde voor transfusie;
O: mortaliteit en morbiditeit (bronchopulmonale dysplasie (BPD) , retinopathy of prematurity (ROP), necrotiserende enterocolitis (NEC) , inta/ periventriculaire bloeding (IVH)/ periventriculaire leucomalacie(PVL) bij ontslag en psychomotore ontwikkeling.

Tevens werd gekeken naar een aantal bijzondere situaties:

- Chirurgie
- Massale bloedtransfusie

Hemolytische ziekte van de pasgeborene, foetale (intra-uteriene) bloedtransfusies en wisseltransfusie werden niet meegenomen in deze analyse.

Voor het beleid met betrekking tot hemolytische ziekte van de pasgeborene en wisseltransfusie wordt verwezen naar www.babyzietgeel.nl en de richtlijn ”Hyperbilirubinemie, preventie, diagnostiek en behandeling bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken”. Ook bloed sparende maatregelen en medicatie (erytropoetine, ferro-suppletie et cetera) maken geen deel uit van deze richtlijn.

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

Relevante uitkomstmaten
Mortaliteit en morbiditeit (BPD, NEC, ROP, PVH/ PVL) bij ontslag en psychomotore ontwikkeling vormden voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over een restrictief danwel liberaal beleid ten aanzien van bloedtransfusie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 571 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betrekking hebbend op neonaten (new-born- premature- preterm- extremely preterm- low birth weight- very low birth weight- extremely low birth weight), design bij voorkeur RCTs, restrictief beleid in vergelijking met een liberaal of conservatief beleid en betrekking hebbend op rode bloedcellen, liberaal versus restrictief danwel conservatief transfusiebeleid threshold / high versus low transfusion trigger.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd: (Ransome,1989; Bank, 1984; Brooks, 1999; Connelly, 1998; Mukhopadhyay,2004; Bell, 2005; Kirpalani, 2006; Chen, 2009) Na raadpleging van de volledige tekst, werd vier studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd: Connelly (1999) Bell (2005), Kirpalani, (2006) en Chen (2009). Deze vier RCTs werden geïncludeerd in de meta-analyse van Whyte (2015). Alleen de studies van Bell (IOWA-studie) en Kirpalani (PINT-studie) kennen follow-up met betrekking tot psychomotore ontwikkeling (Nopoulos, 2011; McCoy, 2011; Whyte, 2009).

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.

Tevens werd gekeken naar drie recente internationale richtlijnen (Canadadian Position Statement van de Canadian Paediatric Society, CPS, 2015 Whyte (2015), National Blood Authority , Australia (2016), en uit de UK New (2016).

Bij de literatuursearch werden verder nog twee lopende multicenter studies geïdentificeerd waarvan de uitkomsten niet op korte termijn te verwachten zijn:

- TOP trail- Kirpalani. USA (PUBMED, trial register: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01702805)
  Vraagstelling: Does a Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy Improve Neurologically-Intact Survival of Extremely-Low-Birth-Weight Infants as Compared to a Restrictive Strategy?
  Estimated Study Completion Date: December 2019.
- ETTNO trial-Franz. Germany (PUBMED)
  Vraagstelling: The 'Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants.
  Estimated Study Completion Date: April 2017.

Samenvatting literatuur

De vier beschreven studies (Connelly, 1998; Bell, 2005; Kirpalani, 2006; Chen, 2009) (zie tabel 2.15) hebben in totaal 614 patiënten geïncludeerd. De PINT-trial levert met 73% van de geïncludeerde patiënten de grootste bijdrage. De studies verschillen in patiëntenpopulatie (zwangerschapsduur premature neonaten) en methodologie. De triggers voor een restrictief beleid komen overeen i.t.t. de triggers voor een liberaal beleid en de na te streven transfusie opbrengst.

Tabel 2.15 Transfusietriggers in de besproken studies (Connelly, 1998; Bell, 2005; Kirpalani, 2006; Chen, 2009.

Study	Population	High threshold mmol/l	Low threshold	Number
Connelly (1999)*	Infants < 1500 g - Post-natal age	Week I 8.1 Week II + resp.support 6.8 Week III 5.0	Week I 6.8 Week II+ resp. support 5.6 Week III 5.0	N= 24
Bell (2005) IOWA	Infants < 1300 g 500-750 751-1000 1001-1300 - Respiratory status	Ventilation 8.4 O2/ CPAP 6.9 Room air 5.4	Ventilation 6.2 O2/ CPAP 5.0 Room air 4.4	N= 103
Kirpalani (2006) PINT	Birth weight < 1000 g up to 48 hrs. of birth - respiratory status - post-natal age	resp.support Week I 8.4 Week II 7.5 Week III 6.2 No resp.support Week I 7.5 Week II 6.2 Week III 5.3	resp.support Week I 7.1 Week II 6.2 Week III 5.3 No resp. support Week I 6.2 Week II 5.3 Week III 4.7	N= 451
Chen (2009)	Preterms, birth weight< 1500 g - respiratory status	Ventilation 9.1 CPAP 8.3 Spontaneously 6.2	Ventilation 7.2 CPAP 6.2 Spontaneously 4.5	N=36

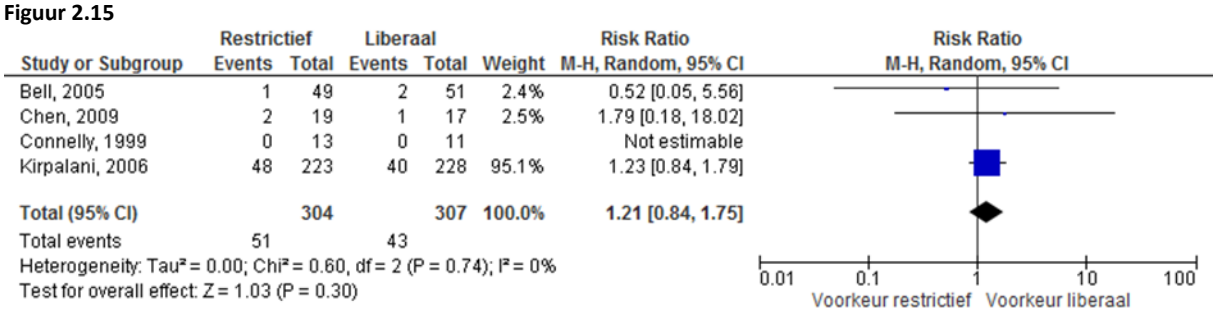
Zowel de IOWA-studie (Bell, 2005) als PINT trial (Kirpalani, 2006) kennen follow-up met betrekking tot psychomotore ontwikkeling en cognitie op de leeftijd van 18 tot 21 maanden. Er kan echter geen uitspraak gedaan worden daar de data van de verschillende follow-up studies tegenstrijdig zijn (Nopoulos, 2011; McCoy, 2011; Whyte, 2009). Verder onderzoek is nodig.

Resultaten

Mortaliteit

Er werd geen verschil gezien in mortaliteit bij een restrictief- in vergelijking met een liberaal erytrocytentransfusiebeleid, RR 1,21 (95%CI (0,84 tot 1,75)).

Figuur 2.15

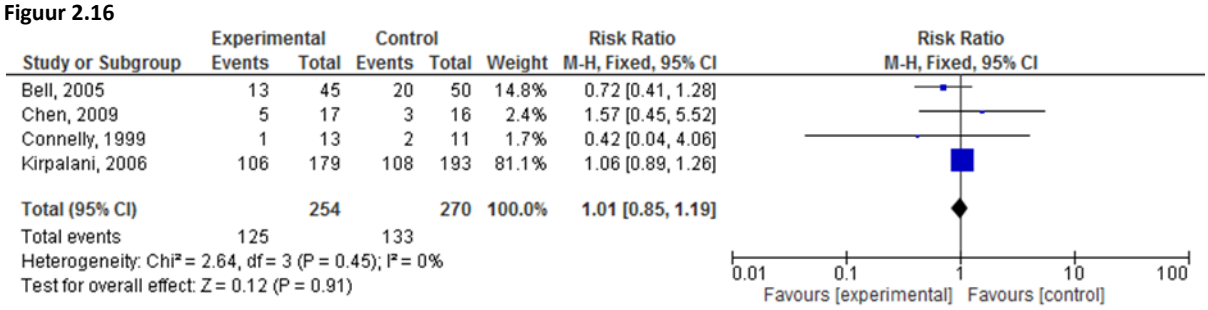


Morbiditeit

Bronchopulmonaire dysplasie (BPD)

Er werd geen verschil gezien in het optreden van bronchopulmonaire dysplasie bij een restrictief- in vergelijking met liberaal erytrocytentransfusie beleid, RR 1,01 (95%CI (0,85 tot 1,19)).

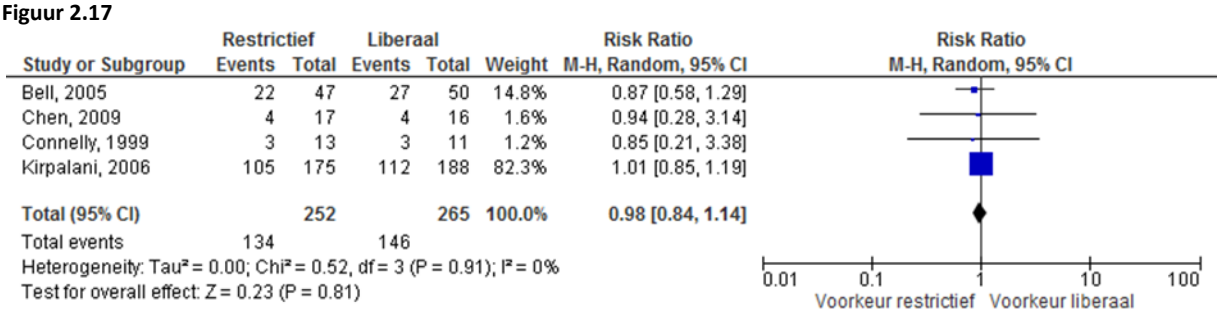
Figuur 2.16



Retinopathy of prematurity (ROP)

Er werd geen verschil gezien in het optreden van retinopathy of prematurity graad 3 bij een restrictief- in vergelijking met liberaal erytrocytentransfusie beleid, RR 0,98 (95%CI (0,84 tot 1,14)).

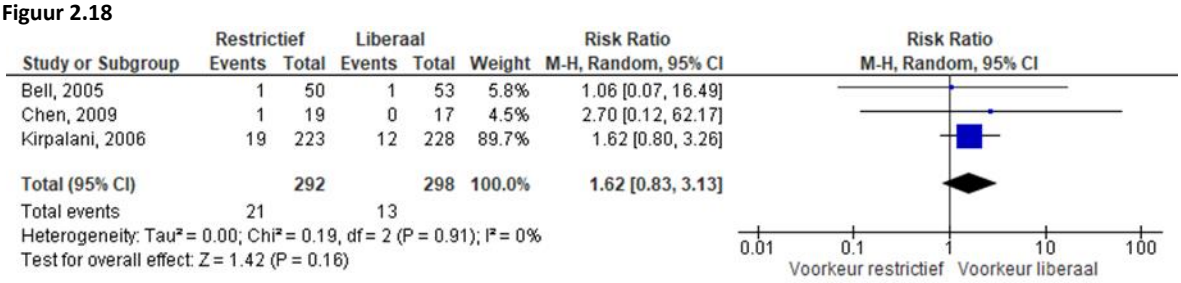
Figuur 2.17



Necrotiserende enterocolitis (NEC)

Er werd geen verschil gezien in het optreden van necrotiserende enterocolitis bij restrictief- in vergelijking met liberaal erytrocytentransfusie beleid, RR 1,62 (95%CI (0,83 tot 3,13)).

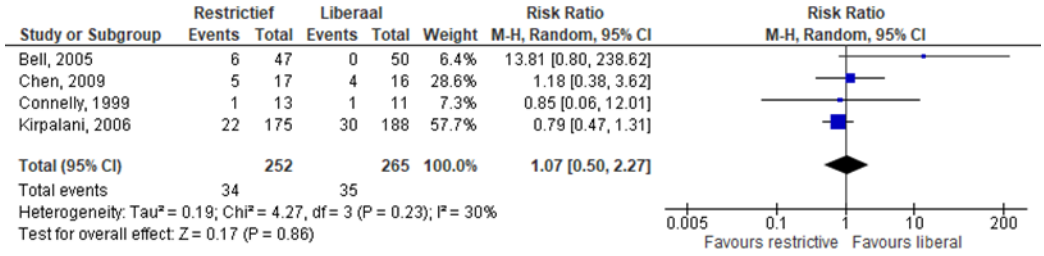
Figuur 2.18



Neurologische schade (intraventriculaire/ periventriculaire bloedingen IVH/ periventriculaire leucomalacie) op cerebrale echo bij ontslag

Er werd geen verschil gevonden in het optreden van PVH-graad III- IV, ventrikeldilatatie of PVl bij een restrictief- in vergelijking met liberaal erytrocytentransfusie beleid, RR 1,02 (95% CI (0,81 tot 1,55)).

Figuur 2.19



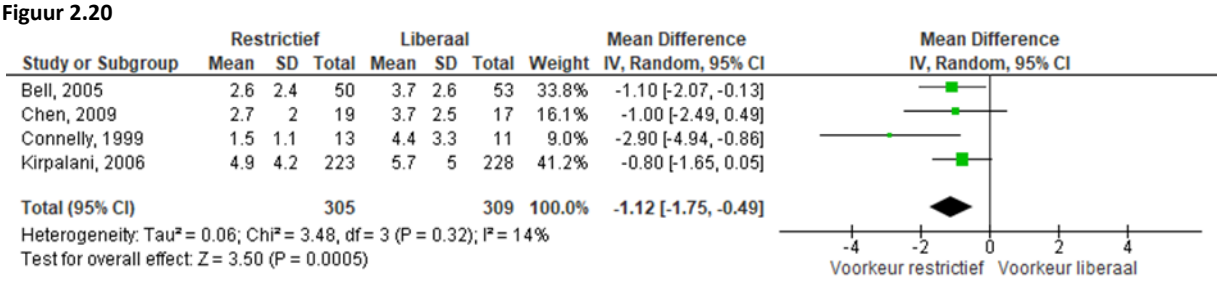
Psychomotore ontwikkeling

Zowel de IOWA-studie (Bell, 2005) als PINT studie (Kirpalani, 2006) kennen follow-up met betrekking tot psychomotore ontwikkeling (Nopoulos, 2011; McCoy, 2011; Whyte, 2009). De uitkomsten zijn echter tegenstrijdig. In de IOWA-studie heeft de liberale groep bij follow-up een reductie in hersenvolume bij MRI (Nopoulos, 2011) en slechtere leerprestaties (McCoy, 2011). In de PINT studie rapporteert Kirpalani een statistisch significante ongunstiger neurocognitieve uitkomst op de leeftijd 18 tot 21 maanden in de post-hoc analyse voor de restrictieve groep (Whyte, 2009).

Aantal units getransfundeerd en aantal neonaten getransfundeerd

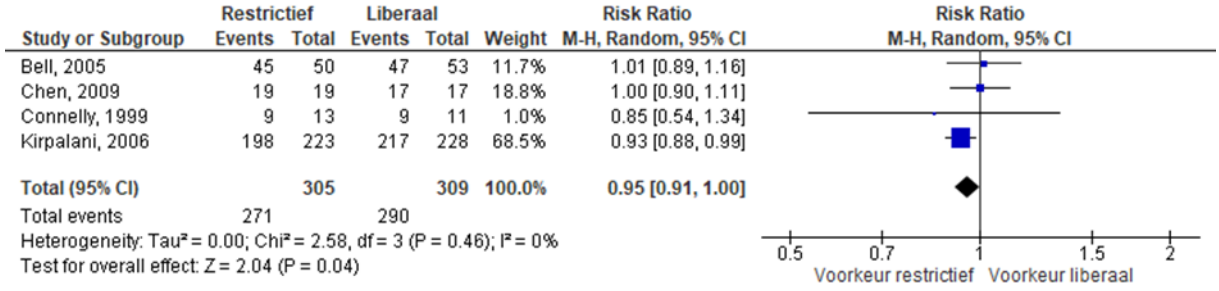
Er was een geringe reductie in het gemiddelde aantal bloedtransfusies per neonaat in de restrictieve groep (RR -1,12; 95% CI -1,75; -0,49) en daarmee in donorexpositie.

Figuur 2.20



Er was een geringe reductie in het aantal neonaten dat getransfundeerd werd in de restrictieve groep (RR 0,95; 95% CI -0,91; 1,00).

Figuur 2.21



Acute en vertraagde ernstige bijwerkingen

Bijwerkingen anders dan de genoemde uitkomst maten worden niet gerapporteerd in deze studies en genoemde systematische review.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor een RCT start hoog, maar deze werd verlaagd naar matig wegens beperkingen in de studieopzet (beperkingen in de blindering). Voor de uitkomstmaat mortaliteit werd tevens met een niveau verlaagd naar laag gezien imprecisie (klein aantal events en betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een positief als negatief effect).

Conclusies

Mortaliteit

Redelijk GRADE	Er werd bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) geen statistisch significant verschil gevonden in mortaliteit bij een restrictief erytrocytentransfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid. Het betrouwbaarheidsinterval is echter breed. *Bronnen (Bell, 2005; Chen, 2009; Connelly ,1998; Kirpalani, 2006)*

Bronchoplumonaire dysplasia (BPD)

Redelijk GRADE	Bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) werd geen statistisch significant verschil gevonden in bronchopulmonaire dysplasie bij een restrictief transfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid. *Bronnen (Bell, 2005; Chen, 2009; Connelly ,1998; Kirpalani, 2006)*

Retinopathy of prematurity (ROP)

Redelijk GRADE	Bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) werd geen statistisch significant verschil gevonden in retinopathy of prematurity bij een restrictief transfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid. *Bronnen (Bell, 2005; Chen, 2009; Connelly ,1998; Kirpalani, 2006)*

Necrotiserende enterocolitis

Redelijk GRADE	Bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) werd geen statistisch significant verschil gevonden in necrotiserende enterocolitis bij een restrictief transfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid. *Bronnen (Bell, 2005; Chen, 2009; Kirpalani, 2006)*

Mortaliteit en ernstige morbiditeit

Redelijk GRADE	Bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) werd geen statistisch significant verschil gevonden in mortaliteit en ernstige morbiditeit bij een restrictief transfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid. *Bronnen (Connelly, 1998; Kirpalani, 2006; Chen, 2009)*

Psychomotore ontwikkeling en cognitieve ontwikkeling

Redelijk GRADE	Bij very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) is het lange termijneffect van een restrictief transfusiebeleid in vergelijking met een liberaal beleid met betrekking tot psychomotore ontwikkeling en cognitieve ontwikkeling onbekend *Bronnen (Nopoulos, 2011; McCoy, 2011; Whyte, 2009)*

Aantal neonaten dat getransfundeerd werd en aantal transfusies per neonaat

Redelijk GRADE	Een restrictieve transfusie trigger leidt bij very low birth-weight infants (geboortegewicht<1500 gram) tot een geringe reductie in het aantal bloedtransfusies per neonaat en het aantal neonaten dat getransfundeerd werd en daarmee in donor expositie. *Bronnen (Bell, 2005; Chen, 2009; Connelly ,1998; Kirpalani, 2006)*

Overwegingen

De hemoglobine (Hb) grenswaarde (trigger) waarop men besluit tot bloedtransfusie varieert internationaal. Er zijn weinig RCT's verricht naar de optimale transfusie grenzen bij premature neonaten, en deze studies zijn vaak moeilijk met elkaar te vergelijken gezien de verschillen in patiëntenpopulatie (zwangerschapsduur) en methodologische benaderingen. Studies bij a terme neonaten en late prematuren (≥32 weken zwangerschapsduur) ontbreken. De studies (Connelly, 1998; Bell, 2005; Kirpalani, 2006; Chen, 2009), en een op deze studies gebaseerde Cochrane-analyse (Whyte & Kirpalani, 2011) tonen geen verschil in mortaliteit en morbiditeit en een gering reductie in het aantal bloedtransfusies en de daarmee samenhangende donorexpositie.

Een steeds terugkerend punt van discussie in de literatuur is de relatie tussen erytrocytentransfusie en het optreden van necrotiserende enterocolitis (transfusiegeassocieerde NEC of TANEC). Alhoewel in observationele studies een relatie tussen erytrocyten transfusie en het optreden van NEC wordt gezien wordt deze causaliteit in RCT's niet gevonden. Een recente systematische review van Hay (2016) kan

geen associatie aantonen tussen erytrocytentransfusie en NEC (Grade: laag-zeer laag) (Hay, 2016).

Op grond van bovenstaande resultaten kan, in afwachting van de nog lopende studies, geconcludeerd worden dat een restrictief transfusiebeleid leidt tot een gering afname in het aantal transfusies en de daarmee samenhangende donorexpositie en dat dit beleid niet leidt tot een toename in mortaliteit en ernstige morbiditeit. Dit leidt tot de onderstaande aanbevelingen.

Productkeuze; Hier zal een hyperlink worden toegevoegd naar teksten over productkeuze.

Transfusie volume en snelheid

De meeste bloedtransfusies bij (extreem) premature neonaten betreffen zogenaamde "top-uo" transfusies in verband met "anaemia of prematury". Het transfusie volume varieert hierbij van 10 tot 20 ml/kg. Er is weinig literatuur met betrekking tot het optimale transfusievolume.

Twee kleine pilotstudies (Paul, 2002; Wong, 2005) vergelijken een standaard volume (10 respectievelijk 15 ml/kg) met een hoog transfusie volume (20 ml/kg). Beide studies tonen aan dat een hoger transfusie volume resulteert in een hoger hb/ht zonder negatieve effecten voor de patiënt. In de studie van Wong leidt dit echter niet tot afname van het aantal transfusies. Voor de studie van Paul is dit niet bekend.

Een grote observationele studie van Khodabux (2009) vergelijkt het transfusiebeleid tussen twee Nederlandse NICU's. Deze afdelingen, onderling vergelijkbaar in patiëntenpopulatie en transfusiebeleid, hanteren verschillende transfusie volumes; 15 ml/kg versus 20 mg/kg. Bij analyse van de uitkomsten blijken echter toch verschillen te bestaan in de transfusietrigger voor prematuren geboren na een zwangerschapsduur tussen 28+0 en 31+6 weken. De unit met een transfusievolume van 15 ml/kg geeft in de praktijk minder bloedtransfusies dan de unit met een transfusievolume van 20 ml/kg (59 versus 77%). Dit verschil in aantal transfusies wordt niet gevonden voor de groep prematuren met zwangerschapsduur tussen 24 +0 en 27+6 weken. In deze groep wordt bij een hoger transfusie volume echter geen afname gezien in het aantal transfusies. Iatrogeen bloedverlies verklaart mogelijk dit effect. Wel leidt een hoger transfusievolume tot een verlenging van het interval tussen twee transfusies. Er was geen verschil in mortaliteit en morbiditeit (ROP, BPD, IVH). Ook bij follow-up op de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden wordt geen verschil gevonden in late mortaliteit en handicaps (von Lindern 2014). Op grond van deze studie kan geconcludeerd worden dat een hoger transfusievolume geen voordelen biedt. Een volume van 15 ml/kg reduceert het totale transfusievolume en daarmee donor expositie. Verder onderzoek is nodig.

Er zijn geen studies met betrekking tot transfusiesnelheid.

Bijzondere situaties

Chirurgie

Er zijn geen studies met betrekking tot transfusietriggers bij neonatale chirurgie. Er is derhalve geen evidence voor de door de Sectie Kinderanesthesiologie (SKA) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) en van de Werkgroep Neonatale

Neurologie (WNN) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie (NVKC) voorgestelde transfusiegrenzen in de landelijke aanbevelingen voor anesthesie bij neonaten (2016). De Engelse richtlijn adviseert om voor chirurgie de onder anemie genoemde transfusiegrenzen te hanteren (New, 2016). De Australische richtlijn adviseert om naast de genoemde transfusiegrenzen ook rekening te houden met de onderliggende pathologie, klinische conditie en de response op eventuele eerdere bloedtransfusies (National Blood Authority, 2016). De richtlijn "Management of severe perioperative bleeding: guidelines of the European Society of Anaesthesiology" adviseert voor kinderen, uitgezonderd premature neonaten en cyanotische pasgeborenen een Hb tussen 4.3 en 5.7 mmol/l (7-9 g/l) (Kozek-Langenecker, 2017). In navolging van de Engelse richtlijn wordt geadviseerd om bovenstaande triggers ook te gebruiken voor neonatale chirurgie (zie onder aanbevelingen). In individuele gevallen kan op basis van pathofysiologie en klinische conditie gedocumenteerd worden afgeweken van deze transfusietrigger.

Acuut bloedverlies/ massale transfusies

Er zijn geen studies met betrekking tot de transfusietrigger bij acuut bloedverlies bij neonaten. In eerste instantie dient te worden over gegaan tot het toedienen van vaatvulling om de circulatie te herstellen. Aansluitend zal beoordeeld moeten worden of een bloedtransfusie geïndiceerd is. Indicaties zijn onder andere meer 20% bloedverlies, 10 tot 20% geschat bloedverlies met aanwijzingen voor weefselhypoxie (metabole acidose, lactaat acidose) en persisterend bloedverlies. (Ohls, 2017 https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusions-in-the-newborn).

Tijdens de eerste opvang van een pasgeborene met een zeer ernstige anemie op basis van acute verbloeding kan men middels een partiële wisseltransfusie met ongekruiste O-RhD-negatieve erytrocyten direct postpartum het Hb verhogen zonder volume belasting te veroorzaken (Naulaers G, 1999).

Van massale transfusie bij neonaten wordt gesproken bij transfusies van >80 ml/kg <24 uur, > 40 ml/kg in 3 uur of bij een transfusiesnelheid van > 5 ml/kg/uur. Massale transfusie wordt onder andere gegeven bij een wisseltransfusie, priming van het ECMO-systeem en bij hartchirurgie ter correctie van congenitale hartafwijkingen. Vanwege de hoge kaliumconcentratie en de lage 2,3-DPG-concentratie in langer bewaard bloed, wordt geadviseerd om in deze situaties erytrocyten met een maximale bewaarduur van 5 dagen te gebruiken (Vraets, 2014).

Aanbevelingen

Doelgroep: pasgeborenen, ongeacht zwangerschapsduur en gewicht, jonger dan 1 maand post-terme leeftijd.

Voor very low birth-weight infants (geboortegewicht <1500 gram) worden de onderstaande restrictieve transfusiegrenzen geadviseerd. Bij het ontbreken van studie met betrekking tot à terme neonaten en late-prematuren (zwangerschapsduur ≥32 weken) worden deze grenzen ook voor deze groepen gehanteerd.

Een transfusietrigger onder de aangeven grenswaarden moet, uit oogpunt van patiëntveiligheid, voorkomen worden bij het ontbreken van studies hiernaar.

Leeftijd in weken	Cardiopulmonale pathologie met respiratoire ondersteuning (beademing/CPAP/NIMV/ flow/O_2) Hb in mmol/l	Geen ondersteuning Hb in mmol/l
Week 1	7.5	6.5
Week 2	6.5	5.5
Week ≥ 3	5.5.	4.5

Transfundeer met 15 ml/kg met een transfusiesnelheid van 5 ml/kg/uur.

Selecteer bij massale transfusies (>80 mL/kg/ <24 uur of toedieningssnelheid > 5mL/kg/uur) aan neonaten erytrocyten <5 dagen oud.

Literatuur

Bassler D, Weiz M, Bialkowski A, et al. Restrictive Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategies for Preterm Infants: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Current Pediatric Reviews 2008;4(3):143-150 http://dx.doi.org./10.2714/157339608785855983.

Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm InfantsPediatrics. 2005;115(6):1685.PMID: 1593023.

Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J MD; et all. The role of RBC transfusion in the premature infant. AJDC. 1984;138. PMID: 6206718.

Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. Pediatrics 1999;104:514–518,PMID: 10469778.

CBO. Richtlijn bloedtransfusie. 2011.

Chen HL, Tseng HI, Lu CC, et al. Effect of Blood Transfusions on the Outcome of Very Low Body Weight Preterm Infants under Two Different Transfusion Criteria. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):110-116. PMID: 19579757.

Connelly RJ, Stone SH, Whyte RK. Early versuslate red cell transfusion in low birth weight infants. Pediatric research. 1998;43(4):170A. (abstract).

ETTNO study group. The 'Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants (ETTNO)' Study: Background, Aims, and Study Protocol. Neonatology. 2012;101:301–305. PMID: 22298226.

Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed versusearly umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017. (Epub ahead of print). PMID: 29097178.

Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, et al. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. Semin Perinatol. 2017;41(1):80-91.PMID: 27866662.

Hutton EK, Hassan ES. Late versus early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. JAMA. 2007;297(11):1241-52. PMID: 17374818.

Ibrahim M. Ho SKY, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. J Paediatr Child Health. 2014;50(2):122-30.PMID: 24118127.

Jopling J, Henry E, Wiedmeijer SE, et al. Reference Ranges for Hematocrit and Blood Hemoglobin Concentration During the Neonatal Period: Data From a Multihospital Health Care System. Pediatrics 2009;123(2):e333-337. PMID: 19171584.

Keir A, Pal S, Trivella M, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates a systematic review and meta-analysis. Transfusion 2016;56(11):2773-2780. PMID: 27600435

Khodabux CM1, Hack KE, von Lindern JS, et al. A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres. Transfus Med. 2009;19(4):195-201. PMID: 19706136.

Kirpalani H, Bell E , D'Angio C , et al. Transfusion of Prematures (TOP) Trial: Does a Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy Improve neurologically-Intact Survival of Extremely-Low-Birth-Weight Infants as Compared to a Restrictive Strategy? https://www.nichd.nih.gov/about/Documents/TOP_Protocol.pdf. 2012.

Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT)study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants .J Pediatr 2006;149(3):301-307. PMID: 16939737

Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. “Management of severe perioperative bleeding: guidelines of the European Society of Anaesthesiology”. Eur J Anaesthesiol. 2017;34: 332-395.PMID: 28459785.

Kreuger A. Adenine metabolism during and after exchange transfusions in newborn infants with CPD-adenine blood. Transfusion. 1976;16(3):249-52. PMID: 945624.

Mukhopadhyay K, Gosh PS, Narang A, et al. Cut of level for RBC transfusion in sick preterm neonataes. Pediatric research 2004;55:298A. (abstract).

National Blood Authority 2016. Australian Government and National Health and Medical Research Counsel. Update 2017. Patient blood management guidelines: model 6. Neonatal and Paediatrics. https://www.blood.gov.au/pbm-module.

Naulaers G, Barten S, Vanhole C, et al. Management of severe neonatal anaemia due to fetomaternal transfusion. Am J Perinatol. 1999;16(4):193-6. PMID: 10458533. NCT02535208. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02535208.

New HV , Berryman J, Bolton-Maggs PHB , et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. BJH 2016:175;784-828. PMID: 27861734.

New HV , Stanworth SJ, . Engelfriet CP, et al. Neonatal transfusions. Vox Sanguinis , 2009;96: 62–85. PMID: 19121200.

OhlsR. Red blood cell transfusions in the newborn. Uptodate, 2017. https://www.uptodate.com/contents/ red-blood-cell-transfusions-in-the-newborn.

Paul DA, Leef KH, Locke RG, et al.Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 ml/kg J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(1):43-6. PMID: 11902739.

Peg C, Nopoulos MD; Amy L. et al. Long-term Outcome of Brain Structure in Premature Infants: Effects of Liberal vs Restricted Red Blood Cell Transfusions. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(5):443-450. PMID: 21360360.

Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(8). PMID: 22895933.

Ransome OJ, Moosa EA, Mothebe FM, et al. Are regular ‘top-up” transfusions necessary in otherwise well growing premature infants. South African medical Journal 1989;75(4):165-6. PUBMED 2645662.

Sean M, Bailey A. Pilot Randomized Trial of Restrictive Red Blood Cell Transfusion Guidelines Used in Combination With Near-infrared Spectroscopy Splanchnic-cerebral Oxygenation Ratio Evaluations Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Guidelines in Preterm Infants.

Task force “Postoperatieve hersenschade bij kinderen op jonge leeftijd’ van de Sectie Kinderanesthesiologie (SKA) van de NVA en van de Werkgroep Neonatale Neurologie (WNN) van de NVK in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie (NVKC).Aanbevelingen “Perioperatieve zorg voor neonaten. ”. 2016.

Thomasin E, McCoy AL, Conrad LC. Et al. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. Child Neuropsychology 2011(17):347-367. PMID: 21360360.

Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al.The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol. 2012;158(3):370-85. PMID: 22639894.

von Lindern JS, Khodabux CM, Hack KE, et al. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. BMC Pediatr. 2011;11:48. doi: 10.1186/1471-2431-11-48. PMID: 2161967.

Vraets A, Lin Y, Callum JL.Transfusion-Associated Hyperkalemia. Transfus Med Rev. 2011;25(3):184-96. PMID: 21498041.

Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for bloodtransfusion. Pediatrics. 2009;123(1):207-13. PMID: 19117884.

Wong H, Connelly R, Day A, et al. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infantsActa Paediatr. 2005;94(5):624-5. PMID: 16188753.

Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews November 2011. PMID: 22071798.

Whyte RK, Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. Paediatr Child Health. 2014;19(4):213-22.PMID:2485541.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Bell, 2005	Type of study: RCT Setting: university hospital Country: USA Source of funding: supported by National Institutes of Health grants P01 HL46925 and M01 RR00059	Inclusion criteria: preterm infants with birth weight between 500 and 1300 g Exclusion criteria: alloimmune hemolytic disease, congenital heart disease (including significant patent ductus arteriosus), other major birth defect requiring surgery, or a chromosomal abnormality; thought to face imminent death, their parents expressed strong philosophical or religious objections to transfusion, or they had received >2 transfusions before they could be enrolled.	Describe intervention (treatment/procedure/test): restrictive While tracheally intubated for assisted ventilation (phase 1), infants in the restrictive-transfusion groups received an RBC transfusion if their haematocrit levels fell to <34%. While receiving nasal continuous positive airway pressure or supplemental oxygen (phase 2), their haematocrit levels were kept at >28%, and if requiring neither positive pressure nor oxygen (phase 3), they were kept at >22%.	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal While tracheally intubated for assisted ventilation (phase 1), infants in the liberal transfusion groups received an RBC transfusion if their haematocrit levels fell to <46%. While receiving nasal continuous positive airway pressure or supplemental oxygen (phase 2), their haematocrit levels were kept at >38%, and if requiring neither positive pressure nor oxygen (phase 3), they were kept at >30%.	Length of follow-up: till discharge Loss-to-follow-up: Intervention: 1 N (%) Reasons (describe) died Control: 2 N (%) Reasons (describe): died Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Number of transfusions (mean): I: 2.6 (SD 2.4) C: 3.7 (SD 2.6) Aantal neonaten dat getransfundeerd werd: I: 45 C: 47 Mortality: I: 1 C: 2 Morbidity: Bronchopulmonary dysplasia at 36 w: I: 13/45 (29%) C: 20/50 (40%) Patent ductus arteriosus: I: 15 (31%) C:20 (39%)	

		N total at baseline: Intervention: 49 Control: 51 Important prognostic factors[2]: Gestational age ± SD: I: 27.7 ± 1.7 C: 27.8 ± 2.1 Sex: I: 61% M C: 41% M Groups comparable at baseline? Yes, but not with respect to sex				Severe intraventricular Haemorrhage: I: 6 (12%) C: 0 ROP: I: 22/47 (51%) C: 27/56 (60%) NEC (necrotiserende enterocolitis) I:1 C: 1 Neurodevelopmental outcome: Parenchymal brain haemorrhage I: 4 C: 0 Periventricular leukomalacia: I: 4 C: 0	
Chen, 2009	Type of study: RCT Setting: neonatal intensive care unit Country: Taiwan	Inclusion criteria: Premature infants with birth weight less than 1500 g who were admitted to the NICU of Kaohsiung Medical University Hospital (KMUH) between July 2005 and June	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive: Haematocrit should be maintained at more than 35% in infants with assisted ventilation, more than 30% in infants with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) support, and	Describe control (treatment/procedure/test): Liberal: haematocrit should be kept at more than 45% in infants with assisted ventilation, more than 40% in infants with nasal CPAP support, and more than 30% in	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Number of transfusions (day 30): I: 2.7 (SD 2) C: 3.7 (SD 2.5)	

	Source of funding: Premature Baby Foundation of Taiwan (Grant no. 9501)	2006 were enrolled. Exclusion criteria: major birth defects or chromosomal abnormality N total at baseline: Intervention: 19 Control: 17 Important prognostic factors[2]: *Gestational age ± SD:* *I: 29.1 ± 3.0* *C: 29.1 ± 2.7* *Sex:* *I: 63% M* *C: 53% M* Groups comparable at baseline? yes	more than 22% in infants breathing spontaneously	infants breathing spontaneously. The volume of each transfusion was 10 mL/kg.	-	Patients transfused: I: 19/19 C: 17/17 Mortality: Intervention: 2 died because of intraventricular haemorrhage and massive pulmonary hemorrhage Control: 1 tension pneumothorax Morbidity Bronchopulmonary dysplasia at 36 w: I: 5/17 C: 3/16 severe intraventricular haemorrhage I: 5 C: 4 ROP I: 4/17 C: 4/16 Chronic lung disease I: 9 C: 4	

						NEC (necrotiserende enterocolitis) I:1 C: 0 neurodevelopmental outcome	
Kirpalani, 2006	Type of study: RCT Setting: University hospital Country: Canada Source of funding: Canadian Institutes Health Research (FR No. 41549) 2000-2004.	<u>Inclusion criteria</u>: Eligible babies were required to be of birth weight <1000 g, gestational age <31 weeks, and to be <48 hours old at the time of enrollment. <u>Exclusion criteria</u>: Infants deemed non-viable by the attending physician were excluded, as were those with cyanotic heart disease, congenital anemia, acute shock, transfusion after 6 hours of age, or known parental opposition to transfusions, a family history of anemia and hemolytic disease, or where the attending physician	Describe intervention (treatment/procedure/test): Low transfusion threshold as described in table 1	Describe control (treatment/procedure/test): High transfusion threshold as described in table 1	<u>Length of follow-up</u>: median 12 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: - <u>Incomplete outcome data</u>: -	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Number of transfusions (mean):</u> I: 4.9 (SD 4.2) C: 5.7 (SD 5.0) <u>Patients transfused:</u> I: 198/223 C: 217/228 <u>Mortality:</u> I: 48 (21.5%) C: 40 (17.5%) <u>Morbidity</u> Bronchopulmonary dysplasia at 36 w: I: 106/179 C: 108/193 respiratory distress syndrome I: C:	

		anticipated using erythropoietin. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 223 Control: 228 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SD:* *I:* *C:* *Sex:* *I: % M* *C: % M* Groups comparable at baseline?				ROP I: 105/175 C: 112/188 NEC (necrotiserende enterocolitis) I: 19/223 C: 12/228 Head ultrasound brain injury: I: 22/175 (12.6%) C: 30/188 (16.0%)	
Connelly, 1998	Type of study: RCT Setting: Country: Canada Source of funding: unknown	<u>Inclusion criteria</u>: Viable infants < 1500 g birth weight up to 72 hours of age. <u>Exclusion criteria</u>: Infants who had been transfused were not included <u>N total at baseline</u>: Intervention: 13 Control: 11 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Restrictive Packed red blood cell transfusions were administered at threshold central blood haemoglobin levels: for infants in postnatal week one these were 110 g/l. For infants in postnatal week two, the thresholds depended on respiratory status: those requiring > 40% oxygen maintained week one thresholds, while those not requiring this level of oxygen support used thresholds of 90 g/l. After week two the trial ended, with all	Describe control (treatment/procedure/test): Packed red blood cell transfusions were administered at threshold central blood haemoglobin levels: for infants in postnatal week one these were 130 g/l. For infants in postnatal week two, the thresholds depended on respiratory status: those requiring > 40% oxygen maintained week one thresholds, while those not requiring this level of oxygen support used thresholds of 100 g/l. After week two the trial ended, with all infants transfused at 80 g/l.	<u>Length of follow-up</u>: <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Protocol violations</u>:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): mortality, I:0 C:0 morbidity Bronchopulmonary dysplasia at 36 w: I: 1/13 C: 2/11 ROP: I: 3/13 C: 3/11	Outcomes reported: Transfusion and hematological outcomes: • infants ever transfused (i.e. transfused once or more); • transfusions per infant from study start to study end (Primary

		age ± SD: *I:* *C:* *Sex:* *I: % M* *C: % M* Groups comparable at baseline?	infants transfused at 80 g/l. When capillary rather than central blood was sampled, thresholds were 4% higher Infants were transfused to the same targets, being 150 g/l in postnatal week one, 130 g/l in week two and 120 g/l in week three. Physicians were permitted to give additional transfusions in case of shock, severe sepsis, coagulation defects, surgery or unanticipated emergencies.	When capillary rather than central blood was sampled, thresholds were 4% higher Infants were transfused to the same targets, being 150 g/l in postnatal week one, 130 g/l in week two and 120 g/l in week three. Physicians were permitted to give additional transfusions in case of shock, severe sepsis, coagulation defects, surgery or unanticipated emergencies	Two transfusions in the liberal group and none in the restrictive group were given before the thresholds were reached and were therefore violations. Seven transfusions were given before the 80 g/l haemoglobin threshold was met in the liberal group versus four in the restrictive group in the later weeks when the threshold was the same for all infants. There were no violations of failure to transfuse at threshold.	Number of transfusions (day 30): I: 1.5 (SD 1.1) C: 4.4 (SD 3.3) Patients transfused: I: 9/13 C: 9/11 Mortality: Intervention: 2 died because of intraventricular haemorrhage and massive pulmonary hemorrhage Control: 1 tension pneumothorax	outcome of this study); • postnatal age at first transfusion; and • haemoglobin levels at weeks 1 to 4 in survivors, and at discharge

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)
Bell, 2005	Adequate fromrandomnumber tableswith concealed allocation by numbered, sealed envelopes.	unlikely	unlikely	likely	likely	likely	unlikely	unlikely
Chen, 2009	Allocationwas by computer randomallocation, concealed and committed (information from author)	unlikely	unlikely	unlikely	unclear	unclear	Unlikely	Unlikely
Connelly, 1999	Adequate, by sealed envelope and logging of eligible patients	unlikely	unlikely	likely	likely	unclear	unlikely	unlikely
Kirpalani, 2006	Adequate, by centralised concealed computer allocation.	unlikely	likely	likely	likely	unclear	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.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1995 – maart 2017	1 exp *Blood Transfusion/ or 'blood transfusion'.ab,ti. or exp Erythrocyte Transfusion/ (72946) 2 exp *Anemia/ or anemia.ab,ti. or anaemia.ab,ti. (179595) 3 1 and (liberal or restrictive).ab,ti. (645) 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/)) (316382) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1693260) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2798625) 7 limit 3 to (english language and yr="1995-Current") (551) 8 4 and 7 (65) 9 5 and 7 (255) 10 6 and 7 (261) 11 8 or 9 or 10 (407) = 407 (378 uniek)	571
Embase (Elsevier)	('blood transfusion'/exp/mj OR 'blood transfusion*':ab,ti OR 'erythrocyte transfusion'/exp) AND (liberal:ab,ti OR restrictive:ab,ti) AND (english)/lim AND (1995-2017)/py *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 = 472 (459 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Artikel	Reden van exclusie
Mukhopadhyay (2004)	uitsluitend beschikbaar als abstract, geen data gepubliceerd, waardoor risk of bias assessment niet mogelijk was
Ransome (1989)	studie had betrekking op relatief gezonde kinderen en inclusie vond relatief laat plaats. Weinig gedetailleerde rapportage.
Bank (1984)	gerandomiseerde single centre studie. Inclusie op basis van geboortegewicht (< 1500 gram), geen gegevens m.b.t. zwangerschapsduur. In de low threshold groep was "clinical symptomatic"een reden voor transfusie. Uitkomst maten corresponderen niet met vraagstelling van bovengenoemde literatuur search.
Brooks (1999)	gerandomiseerde single centre studie. Inclusie op dag 29 op basis van geboortegewicht (< 1500 gram), geen gegevens m.b.t. zwangerschapsduur. In de low threshold groep was naast de trigger "clinical symptomatic" een reden voor transfusie. Uitkomst maten corresponderen niet met vraagstelling van bovengenoemde literatuur

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Blank, 1984	In de low tresholdgroep is "clinical symptomatic "een reden voor transfusie.
Bassler, 2008	Review uit 2008 met search t/m 09/2007, nieuwere review beschikbaar
Brooks, 1999	In de low tresholdgroep was "clinical symptomatic "een reden voor transfusie.
Canadian position statement, 2015	Verwijst naar Whyte Cochrane 2011, includeert geen extra studies mbt restrictive versus liberal blood transfusion
Ibrahim ,2013	Zelfde studies geïncludeerd als in Cochrane analyse Whyte, 2011
Keir, 2016	Inclusie veel breder dan PICO
Mukhopadhyay (2004)	data uitsluitend beschikbaar in de Cochrane analyse maar niet gepubliceerd
National Blood Authority 2016; Australian guideline	Verwijst naar Whyte Cochrane 2011, includeert geen extra studies mbt restrictive versus liberal blood transfusion
New (2016)	Verwijst naar Whyte Cochrane 2011, includeert geen extra studies mbt restrictive versus liberal blood transfusion
Venkatesh, 2012	Narrative review, zoekstrategie niet beschreven

Dwarsverbanden en links naar andere richtlijnen

www.babyzietgeel.nl

Hyperbilirubinemie bij pasgeborenen (>35 wk) https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hyperbilirubinemie_bij_pasgeborenen_geboren_na_35_weken/hyperbilirubinemie_-_korte_beschrijving.html

Hoofdstuk 3 Trombocytentransfusies

Uitgangsvragen

3.1 Is een profylactische trombocytentransfusie geïndiceerd bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie (trombocytenaantal <10*109/L door een tijdelijke aanmaakstoornis?

3.2 Welke afkapwaarde moet gehanteerd worden voor een profylactische trombocytentransfusie bij volwassenen met een trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TAR's) of therapeutische antistolling (vitamine-K antagonist, direct oraal anticoagulans (DOAC) of laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH)?

3.3 Welke grens trombocytenwaarde moet worden aangehouden voor trombocytentransfusie bij een (hoog risico of laag risico) ingreep bij volwassenen/kinderen met een trombocytopenie?

3.4 Wat is het beste beleid bij een bloeding (WHO-graad >2) bij kinderen en volwassen patiënten met een trombocytopenie?

3.5 Wat is het optimale transfusieproduct voor een profylactische trombocytentransfusie bij premature neonaten (amenorroeduur (AD) <32 weken) met een trombocytopenie?

3.6 Voor patiënten met een tijdelijke aanmaakstoornis (chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie) of patiënten met een chronische aanmaakstoornis (beenmergziekte):

3.6.1 Wat zijn de alternatieven voor trombocytentransfusies?

3.6.2 Welke bijdragen hebben antifibrinolytica als additieve behandeling bij profylactische trombocytentransfusies?

Inleiding

De teksten voor het hoofdstuk trombocytentransfusies zijn in dit project opgesteld door de werkgroep trombocytentransfusies. In de loop van 1,5 jaar heeft de werkgroep gewerkt aan de geprioriteerde vragen.

De vragen die geen prioriteit kregen zullen worden omgezet naar modules (vraag – onderbouwing – antwoordstructuur) en inhoudelijk ongewijzigd worden toegevoegd aan de nieuwe modules op de richtlijnendatabase. Een aantal onderwerpen wil de werkgroep echter expliciet melden:

- Voor het transfusiebeleid bij patiënten met ITP, TTP en congenitale trombocytopathie/penie wordt verwezen naar de richtlijnen voor deze aandoeningen. Er zullen in de herziene richtlijn bloedtransfusiebeleid dus geen aanbevelingen worden gedaan over deze aandoeningen.
- De modules over contra-indicaties (uit de oude richtlijn) zijn onverminderd van toepassing en zullen inhoudelijk ongewijzigd worden toegevoegd aan de richtlijn op de richtlijnendatabase. Hoewel uitermate van belang om te noemen, zijn contra-indicaties geen onderwerp geweest van literatuur reviews.
- In de volgende commentaarronde (zie algemene inleiding) zullen nog een aantal modules over trombocytentransfusiebeleid bij neonaten worden toegevoegd. Voor dit onderwerp heeft de werkgroep besloten te wachten op een belangrijke publicatie die verwacht wordt in 2018.

3.1 profylactisch trombocytentransfusie beleid bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie door een tijdelijke aanmaakstoornis

Uitgangsvraag

Is een profylactische trombocytentransfusie geïndiceerd bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie (trombocytenaantal $<10*10^9$/L door een tijdelijke aanmaakstoornis?

Inleiding

Trombocytopenie kan leiden tot bloedingen variërend van milde (bijvoorbeeld huidbloedingen) tot levensbedreigende (bijvoorbeeld cerebrale) bloedingen. Een profylactisch trombocytentransfusiebeleid wordt op dit moment aanbevolen bij patiënten met een verworven aanmaakstoornis, zoals bij chemotherapie, met een trombocyten aantal van $<10*10^9$/L.

Trombocytentransfusies kunnen schadelijke transfusiereacties veroorzaken. Milde tot matige reacties op trombocytentransfusies zijn koude rillingen, koorts en urticaria (Crighton, 2015). Deze reacties zijn veelal niet levensbedreigend maar kunnen extreem stressvol zijn voor de patiënt. Meer zeldzaam maar ernstiger zijn: anafylactische reacties, transfusie overdraagbare infecties, Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) en volumeoverbelasting door transfusie (TACO= Transfusion Associated Circulatory Overload). Elke strategie die veilig het aantal profylactische trombocytentransfusies kan verlagen zal belangrijke logistieke en financiële implicaties hebben als ook de bloostelling aan de risico's van trombocytentransfusies voor patiënten verlagen.

Het is de vraag of een therapeutisch trombocytentransfusie beleid (transfusie wanneer de patiënt bloedt) even effectief en veilig is als een profylactische trombocytentransfusie beleid (transfusie aan de patiënt om bloeden te voorkomen, meestal gegeven wanneer het aantal trombocyten onder een bepaalde trigger valt) bij patiënten met trombocytopenie.

Zoeken en selecteren

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

Is een profylactische trombocytentransfusie geïndiceerd bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie (trombocytenaantal $<10*10^9$/L door een tijdelijke aanmaakstoornis?

P: volwassenen en kinderen met een trombocytopenie (aantal $<10*10^9$/L) door een tijdelijke aanmaakstoornis (bijvoorbeeld chemotherapie geïnduceerd);
I: geen profylactisch trombocytentransfusie beleid (therapeutische TT);
C: profylactisch trombocytentransfusie beleid;
O: mortaliteit, infecties, bloedingen (kritisch: WHO-bloeding graad ≥ 2 en bloeding graad 3 tot 4), kwaliteit van leven, adverse events, duur ziekenhuisopname, aantal patiënten dat een TT nodig had, aantal units getransfundeerd.

De NICE-richtlijn van 2015 (paragraaf 12.2) is als uitgangspunt gebruikt (NICE, 2015). In een aanvullende search is naar de meest recente literatuur gezocht.

Relevante uitkomstmaten

In de NICE-richtlijn werden de volgende uitkomstmaten benoemd als kritische uitkomstmaten: all-cause mortaliteit na 30 dagen, infecties, bloedingen (voorkomen van bloeding), kwaliteit van leven en ernstige adverse events zoals gedefinieerd in de studies. Duur van ziekenhuisopname, aantal patiënten dat een trombocytentransfusie nodig had en aantal units getransfundeerd werden benoemd als belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep sluit zich aan bij deze benoemde uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De NICE-richtlijn van 2015 (paragraaf 12.2) is als uitgangspunt gebruikt (NICE, 2015). In een aanvullende search is naar de meest recente (vanaf de zoekdatum van de NICE-richtlijn: januari 2015) literatuur gezocht.

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar reviews en gerandomiseerde studies (RCT) waarin een profylactisch trombocytentransfusie beleid wordt vergeleken met een therapeutisch trombocytentransfusie beleid in het Engels of Nederlands. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 343 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie (profylactisch versus therapeutisch trombocytentransfusiebeleid) bij volwassen (>18 jaar) en pediatrische patiënten met trombocytopenie, gepubliceerd in Engels of Nederlands, met rapportage van minimaal één van de benoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studies definitief geselecteerd. De literatuuranalyse uitgevoerd voor de NICE-richtlijn zal daarom worden overgenomen voor deze richtlijn.

Samenvatting literatuur

De NICE-richtlijn (hoofdstuk 12.2) werd voor de uitwerking van deze uitgangsvraag als uitgangspunt genomen. Er zijn ook andere recente systematische reviews (Estcourt; Kumar) die deze uitgangsvraag beantwoorden (en dezelfde studies includeren). De uitkomstmaten die in de NICE-richtlijn werden meegenomen sluiten echter beter aan bij de door de werkgroep gedefinieerde relevante uitkomstmaten en is daarom als uitgangspunt genomen. In aanvulling op de NICE-richtlijn is tot maart 2017 gezocht naar de meest recente literatuur, er werden echter geen aanvullende studies gevonden. Er werden in de NICE-review zeven RCT's geïncludeerd (Diedrich, 2005; Heckman, 1997; Rebulla, 1997; Stanworth, 2013; Zumberg, 2002; Wandt, 2012; Murphy, 1982). In alle studies werd een lage transfusie trigger vergeleken met een hoge trigger (Diedrich, 2005; Heckman, 1997; Rebulla, 1997; Zumberg, 2002) of profylactisch met therapeutisch trombocytentransfusie beleid (Stanworth, 2013; Wandt, 2012; Murphy, 1982) (zie tabel 3.1). Voor de evidence-tabellen wordt verwezen naar appendix H, tabel H.4.1 (pagina

366); GRADE-tabellen naar appendix J, tabel J.4 (pagina 543); en Forest plots naar appendix K, sectie 5.4, tabellen 99 van de NICE-richtlijn.

Tabel 3.1 Geïncludeerde studies

Studie	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten
Lage versus hoge treshold				
Diedrich, 2005	Volwassenen en kinderen <18 jaar die een allogene hematopoietische stamceltransplantatie ondergaan	Profylactische trombocytentransfusie bij ≤10*109 trombocyten per liter	Profylactische trombocytentransfusie bij ≤30*109 trombocyten per liter	• Mortaliteit (all-cause) (3 jaar) • Aantal patiënten met bloeding • Transfusie gerelateerde mortaliteit • Bacteriemie
Heckman, 1997	Patiënten >17 jaar met inductietherapie voor acute leukemie	Profylactische trombocytentransfusie bij ≤10*109 trombocyten per liter	Profylactische trombocytentransfusie bij ≤20*109 trombocyten per liter	• Ziekenhuis-opnameduur (mediane waarden) • Aantal patiënten dat TT nodig heeft • Aantal patiënten met bloeding • All-cause mortaliteit • Aantal units getransfundeerd per patiënt • Adverse events
Rebulla, 1997	Adolescenten en volwassenen (16 tot 70 jaar) met acute myeloide leukemie (AML, exclusief APL) opgenomen in het ziekenhuis voor eerste remissie inductie chemotherapie	Profylactische trombocytentransfusie bij: ≤109 trombocyten per liter Of 10 tot 20*109 trombocyten per liter bij temperatuur ≥38 graden, bij bloedingen of bij invasieve procedures	Profylactische trombocytentransfusie ≤20*109 trombocyten per liter	• Mortaliteit (all-cause) • Aantal patiënten met majeure bloedingsepisode • Aantal trombocyten per patiënt
Zumberg, 2002	Patiënten >2 jaar met allogene, matched unrelated donor (MUD), syngene of autologe beenmergtransplantatie (BMT)	Profylactische trombocytentransfusie bij ochtend platelet count <10*109 trombocyten per liter	Profylactische trombocytentransfusie bij ochtend platelet count <20*109 trombocyten per liter	• All-cause mortaliteit • Bloeding • Aantal units rode bloedcellen getransfundeerd • Ziekenhuis-opnameduur • Aantal trombocytentransfusies
Geen profylactische versus profylactische trombocytentransfusie				
Stanworth, 2013	Patiënten ≥16 jaar met chemotherapie of stamceltransplantatie en die een trombocytopenie hadden of naar verwachting zouden krijgen	Geen profylactische trombocytentrans-fusie bij <10*109 trombocyten per liter = therapeutisch trombocyten transfusie beleid	Profylactische trombocytentrans-fusie bij <10*109 trombocyten per liter	• Aantal patiënten met bloeding • Aantal patiënten met majeure bloeding • Aantal patiënten dat trombocytentransfusie nodig had • Aantal units trombocyten getransfundeerd /patiënt • Ziekenhuis-opnameduur

				• Ernstige adverse events • Transfusie gerelateerde adverse events
Wandt, 2012	Patiënten 16 tot 80 jaar met intensieve chemotherapie voor acute myeloide leukemie of autologe stamcel transplantatie voor hematologische maligniteiten	Therapeutische trombocytentrans-fusie (bij bloeding)	Profylactische trombocytentrans-fusie bij ≤10*109 trombocyten per liter	• Mortaliteit • Aantal bloedingsepisodes (who graad 2 of hoger) • Ziekenhuis-opnameduur • Bijwerkingen van transfusie
Murphy, 1982	Kinderen met eerder onbehandelde acute leukemie	Therapeutische trombocytentrans-fusie (bij significante bloeding)	Profylactische trombocytentrans-fusie <20*109 trombocyten per liter onafhankelijk van klinische events	• Aantal patiënten met bloeding • Mortaliteit (all-cause) • Mortaliteit door bloeding

In de studies verschilden de schalen voor het beoordelen van bloedingen. De meeste studies gebruiken het WHO-scoringssysteem, echter de studie van Murphy (1982) gebruikte de aangepaste GIMEMA-criteria en Heckman (1997) gebruikte een gestandaardiseerde toxiciteitsschaal (geen details gerapporteerd). In de NICE-review hebben ze geprobeerd om de bloedingscriteria van de andere schalen te relateren aan de WHO-criteria.

In de NICE-richtlijn werden volwassen patiënten gedefinieerd als patiënten ouder dan 18 jaar; jongvolwassenen als 16 tot 18 jaar en kinderen jonger dan 16 jaar. In een aantal studies werden zowel volwassenen als adolescenten en kinderen geïncludeerd, maar werden de resultaten voor deze groepen niet apart beschreven (Diedrich, 2005; Zumberg 2002) en in één studie werden alleen kinderen geïncludeerd (Murphy, 1982). De data voor kinderen en volwassenen wordt in deze studies niet apart gerapporteerd, daarom is er in de NICE-richtlijn gekozen om deze data in de analyses voor volwassen patiënten te includeren. De studie van Stanworth (2013) includeerde adolescenten en volwassenen boven de 16 jaar; ook deze studieresultaten werden niet apart gerapporteerd voor de leeftijdsgroepen en werden in de analyses meegenomen bij de volwassen populatie.

Profylactische versus therapeutisch trombocytentransfusie beleid bij volwassen patiënten

Aantal patiënten met een bloeding (WHO-graad 2 of hoger)

De uitkomstmaat "aantal patiënten met een bloeding" werd in twee studies (totaal 991 patiënten: 391 in Wandt, 600 in Stanworth) gerapporteerd (Wandt, 2012; Stanworth, 2013). In de groep die profylactische trombocytentransfusies kreeg hadden 193 van 493 patiënten een bloeding (39,1%). In de groep die geen profylactische transfusies kregen waren dit 278 van de 498 (55,8%) patiënten (RR 0,7 (95%-CI: 0,61 tot 0,9)).

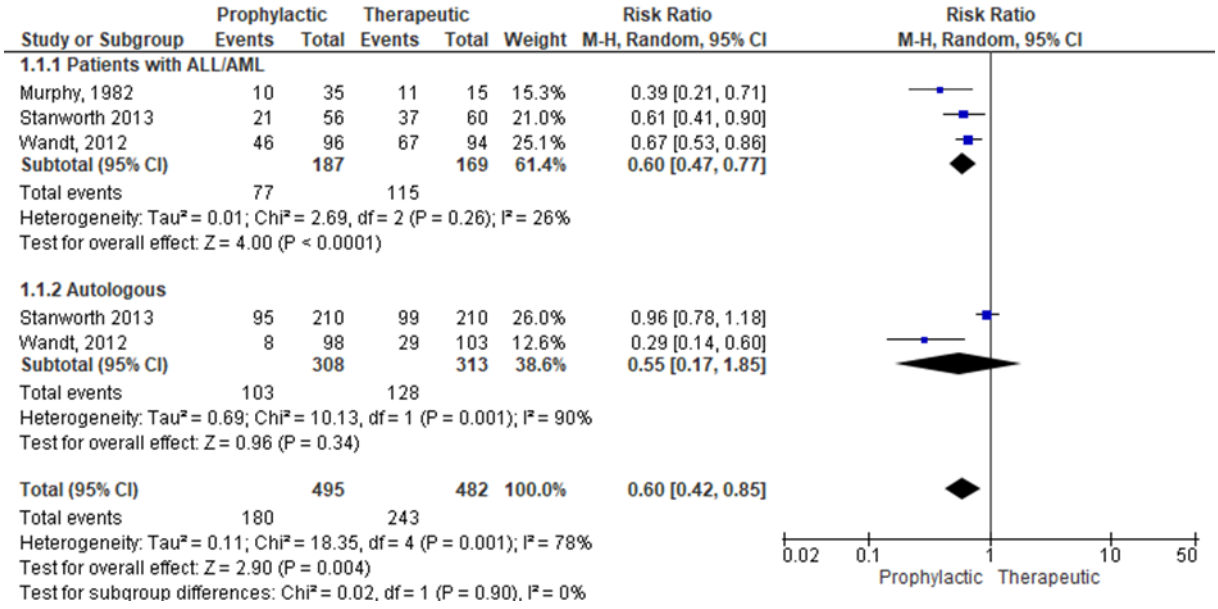
Aantal patiënten met een ernstige bloeding (WHO 3 of 4)

De uitkomstmaat aantal patiënten met een ernstige bloeding werd in twee studies (totaal 991 patiënten) gerapporteerd (Wandt, 2012; Stanworth, 2013). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg hadden 8 van 493 patiënten een bloeding (1,6%) in vergelijking met 27 van 498 (5,4%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 0,3 (95%-CI: 0,14 tot 0,65)).

Subgroepanalyse

In de NICE-richtlijn zijn geen subgroepanalyses gedaan. In de review van Kumar (waar dezelfde studies zijn geïncludeerd) zijn echter wel subgroepanalyses gedaan voor patiënten met ALL/AML en autologe stamceltransplantatie. De data voor deze analyses zijn overgenomen en de analyse is opnieuw uitgevoerd om het relatief risico te berekenen (zie figuur 3.2). Ten aanzien van bloedingen graad 2 en hoger bestaat er een significant voordeel voor het profylactische transfusiebeleid (RR 0.60, CI95 0.42 tot 0.85). Voor patiënten met een acute leukemie lijkt er een significant voordeel te bestaan voor een profylactisch trombocyten transfusie beleid. Voor patiënten met een autologe stamceltransplantatie lijkt er geen significant verschil te zijn tussen beide strategieën.

Figuur 3.2 Subgroepanalyse patiënten met ALL/AML en autologe stamceltransplantatie



Serious adverse events (SAE)

De uitkomstmaat “SAE” werd in één studie (598 patiënten) gerapporteerd (Stanworth, 2013). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg hadden 20 van 298 patiënten een SAE (6,7%) in vergelijking met 18 van 300 (6%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 1,12 (95%-CI: 0,6 tot 2,07)).

Transfusie gerelateerde adverse events

De uitkomstmaat “transfusie gerelateerde adverse events” werd in één studie (600 patiënten) gerapporteerd (Stanworth, 2013). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg, had 1 van 299 patiënten een transfusie gerelateerd adverse event (0,33%) in vergelijking met 0 van 301 (0%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 3,02 (95%-CI: 0,12 tot 73,84)). Hoewel geëxcludeerd in de NICE vanwege het ontbreken van definities laat ook de studie van Wandt geen verschil zien in het optreden van transfusie gerelateerde adverse events (Wandt, 2012).

Aantal patiënten die trombocyten transfusie nodig heeft

De uitkomstmaat “aantal patiënten die trombocytentransfusie nodig heeft” werd gerapporteerd in één studie (600 patiënten) (Stanworth, 2013). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg had 266 van 299 patiënten een transfusie

(89%) in vergelijking met 176 van 301 (58,5%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 1,52 (95%-CI: 1,37 tot 1,69)).

Aantal eenheden trombocyten per patiënt

De uitkomstmaat aantal eenheden trombocyten per patiënt werd gerapporteerd in één studie (600 patiënten) (Stanworth, 2013). Het gemiddelde aantal units per patiënt was 3,2 (sd 3,6) in de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg in vergelijking met 1,9 (sd 3,3) in de groep die geen profylactische trombocytentransfusie kreeg (1,3 eenheid hoger (95%-CI 0,75 tot 1,85 hoger)). De Cochrane meta-analyse, waarbij de studie van Wandt (2012) wel werd meegenomen, liet een reductie van 0,5 trombocyten transfusies per patiënt zien (95%-CI 0,37 tot 0,63).

Bloedingsgerelaterde mortaliteit

De bloedingsgerelateerde mortaliteit wordt in de review onduidelijk gerapporteerd. Tevens valt op dat tussen verschillende reviews over dit onderwerp bij dezelfde studies andere getallen worden gerapporteerd. De getallen hier gerapporteerd zijn daarom afkomstig uit de originele publicaties. De studie van Wandt (2012) rapporteert een bloedingsgerelateerde mortaliteit van 2 op 194 (1,0%) patiënten in de therapeutische groep in vergelijking met 0 op 194 patiënten in de controlegroep. In de studie van Stanworth (2013) was er geen bloedingsgerelateerde mortaliteit.

Bijwerkingen van transfusie (niet nader gespecificeerd)

De uitkomstmaat “bijwerkingen van transfusie” werd gerapporteerd in één studie (391 patiënten) (Wandt, 2012). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg hadden 25 van 194 patiënten een bijwerking (12,9%) in vergelijking met 27 van 197 (13,7%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 0,94 (95%-CI: 0,57 tot 1,56)).

Infecties

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de uitkomstmaat infecties rapporteren.

Kwaliteit van leven

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de uitkomstmaat kwaliteit van leven rapporteren.

Ziekenhuisopnameduur

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de uitkomstmaat ziekenhuisopnameduur rapporteren.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingsevent is met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet, ernstige inconsistentie (I^2=92) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat de grens voor minimale klinische relevantie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten met een ernstige bloeding is met een niveau verlaagd naar matig gezien beperkingen in de studieopzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige adverse events is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat transfusiegerelateerde adverse events is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de

uitkomstmaten aantal patiënten die een trombocytentransfusie nodig hebben en aantal units getransfundeerd per patiënt is met één niveau verlaagd naar matig gezien beperkingen in de studieopzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd naar laag in verband met onduidelijke rapportage en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen van transfusie is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag in verband met beperkingen in de studie opzet (passive reporting, wat de betrouwbaarheid van aantal meldingen verlaagt) indirectheid (geen vooraf gespecificeerde definitie van bijwerkingen) en imprecisie.

Conclusies

Bloedingsevent (WHO-graad 2 of hoger)

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat het aantal patiënten met een bloedingsevent (WHO-graad 2 of hoger) lager is bij patiënten met trombocytopenie met een profylactisch trombocyten transfusiebeleid in vergelijking met een therapeutisch-trombocyten transfusiebeleid (<$10*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Aantal patiënten met een ernstige bloeding (WHO-graad 3 of 4

Redelijk GRADE	Er zijn waarschijnlijk minder ernstige (WHO- graad 3 of 4) bloedingen bij patiënten met trombocytopenie met een profylactisch trombocyten transfusiebeleid in vergelijking met therapeutisch trombocyten transfusiebeleid (<$10*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Serious adverse events en transfusie gerelateerde adverse events

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende betrouwbare gegevens om een conclusie te trekken over het voorkomen van serious adverse events en tranfusiegerelateerde adverse events bij profylactisch versus therapeutisch trombocytentransfusiebeleid (<$10*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Aantal patiënten die een trombocytentransfusie nodig hebben

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat meer patiënten een trombocytentransfusie nodig hebben bij profylactisch trombocyten transfusiebeleid in vergelijking met een therapeutisch trombocyten transfusiebeleid (<$10*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Aantal units getransfundeerd per patiënt

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat het aantal eenheden trombocyten per patiënt hoger is bij profylactisch trombocyten transfusiebeleid in vergelijking met een therapeutisch trombocyten transfusiebeleid (<$10*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Bloedingsgerelateerde mortaliteit

Laag GRADE	Er zijn te weinig gegevens om een conclusie te kunnen trekken over bloedingsgerelateerde mortaliteit bij profylactisch versus therapeutisch trombocyten transfusiebeleid (<10*10^9/L). *NICE, 2015*

Infecties, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnameduur

- GRADE	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de uitkomstmaten infecties, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnameduur rapporteren bij profylactisch trombocytentransfusiebeleid in vergelijking met een therapeutisch trombocytentransfusiebeleid (<10*10^9/L).

Profylactisch trombocytentransfusiebeleid versus therapeutisch trombocytentransfusiebeleid bij kinderen

Aantal patiënten met een ernstige bloeding

De uitkomstmaat aantal patiënten met een ernstige bloeding werd gerapporteerd in één studie (56 patiënten) (Murphy, 1982). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg hadden 10 van 35 patiënten een bloeding (28,6%) in vergelijking met 11 van 21 (52,4%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 0,55 (95%-CI: 0,28 tot 1,06)).

Mortaliteit (all-cause)

De uitkomstmaat mortaliteit werd gerapporteerd in één studie (56 patiënten) (Murphy, 1982). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg overleed 12 van 35 patiënten (34,3%) in vergelijking met 7 van 21 (33,3%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 1,03 (95%-CI: 0,48 tot 2,2)).

Mortaliteit door bloeding

De uitkomstmaat mortaliteit werd gerapporteerd in een één studie (56 patiënten) (Murphy, 1982). In de groep die profylactische trombocytentransfusie kreeg overleed 1 van 35 patiënten (2,9%) in vergelijking met 2 van de 21 (9,5%) in de groep waar patiënten geen profylactische transfusie kregen (RR 0,3 (95%-CI: 0,03 tot 3,11)).

Overige uitkomstmaten

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de uitkomstmaten infecties, kwaliteit van leven, ernstige adverse events, aantal patiënten die en transfusie nodig hadden, aantal units getransfundeerd en lengte van ziekenhuisopname rapporteren.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal patiënten met ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat de grens voor klinische relevantie of geen effect). De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit (all-cause) en mortaliteit door bloeding is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studie opzet,

indirectheid (mortaliteit beoordeeld na 3 jaar, in het protocol werd de uitkomstmaat mortaliteit gedefinieerd na 30 dagen) en ernstige imprecisie.

Conclusies

Aantal patiënten met een ernstige bloeding

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het aantal patiënten met een bloeding lager is bij een profylactisch trombocytentransfusiebeleid in vergelijking met therapeutisch trombocytentransfusiebeleid bij kinderen. *Bronnen (NICE, 2015)*

Mortaliteit (alle oorzaken)

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de mortaliteit (alle oorzaken) bij een profylactisch trombocytentransfusiebeleid in vergelijking met therapeutisch trombocytentransfusiebeleid bij kinderen. *Bronnen (NICE, 2015)*

Mortaliteit door bloeding

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de mortaliteit (door bloeding) bij een profylactisch trombocytentransfusiebeleid in vergelijking met therapeutisch trombocytentransfusiebeleid bij kinderen. *Bronnen (NICE, 2015)*

Lage versus hoge trigger

Er werden vier studies gevonden waarin een lage trigger (profylactische trombocytentransfusie bij ≤$10*10^9$ /L) werd vergeleken met een hoge trigger (Diedrich: ≤$30*10^9$ /L; Heckman, Rebulla, Zumberg: ≤$20*10^9$/L).

Er werden geen studies gevonden waarin alleen kinderen werden geïncludeerd. In de studie van Zumberg worden patiënten vanaf 2 jaar geïncludeerd (Zumberg, 2002). De resultaten worden echter niet voor kinderen en volwassenen apart beschreven.

Mortaliteit

De uitkomstmaat mortaliteit werd gerapporteerd in vier studies (658 patiënten). In de groep die bij een lage trigger transfusie kregen overleden 83 van 329 (25,2%) in vergelijking met 77 van 329 (23,4%) in de groep met hoge trigger (RR 1,14 (0,9 tot 1,45)).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit werd met twee niveaus verlaagd naar laag door beperkingen in de studie-opzet en imprecisie.

Subgroep chemotherapie

De mortaliteit in de subgroep patiënten die chemotherapie ondergingen werd gerapporteerd in 2 studies (333 patiënten). Met lage versus hoge trigger overleden

respectievelijk 25% (43 van 172) versus 23,6% (38 van 161) van de patiënten (RR 1,17 (0,85 tot 1,6)). De bewijskracht is laag gezien beperkingen in de studieopzet en inconsistentie.

Subgroep stamceltransplantaties

In de subgroep patiënten met een stamceltransplantatie (2 studies, 325 patiënten) was de mortaliteit met lage versus hoge trigger respectievelijk 25,5% (40 van 157) versus 23,2% (39 van 168) (RR 1,12 (0,78 tot 1,6)). De bewijskracht is laag gezien beperkingen in de studieopzet en inconsistentie.

Bloeding (WHO-graad 2 of hoger)

Het aantal patiënten met een bloedingsevent (WHO-graad 2 of hoger) werd gerapporteerd in twee studies (325 patiënten). In de analyse van de NICE-richtlijn lijkt een fout te zitten: daar wordt in de analyses meegenomen dat in de lage trigger groep 14 van 79 patiënten een bloeding kregen (correct) versus 13 van 0 patiënten in de hoge trigger groep (incorrect: moet 13 van 87 zijn). Met deze gegevens wordt de analyse: 88 van 157 (56,1%) patiënten in de lage thresholdgroep kregen een bloeding in vergelijking met 92 van 168 (54,8%) patiënten in de hoge triggergroep (RR 1,00 (0,89 tot 1,13)). De bewijskracht is laag in verband met beperkingen in studieopzet indirectheid.

Ernstige bloeding (WHO-graad 3 of 4)

Het aantal patiënten met een ernstige bloeding (WHO-graad 3 of 4) werd gerapporteerd in vier studies (652 patiënten). In de groep die bij een lage trigger transfusie kregen kreeg 18,2% (60 van 329 patiënten) een bloeding in vergelijking met 50 van 323 (15,5%) in de groep met hoge trigger (RR 1,17 (0,84 tot 1,64)). De bewijskracht is zeer laag in verband met beperkingen in studieopzet en inconsistentie, indirectheid en imprecisie

Subgroep patiënten met chemotherapie

De mortaliteit in de subgroep patiënten die chemotherapie ondergingen, werd gerapporteerd in twee studies (333 patiënten). In de groep die bij een lage trigger transfusie kregen kreeg 26,7% (46 van 172 patiënten) een bloeding in vergelijking met 19,3 (31 van 161) de groep met hoge trigger (RR 1,41 (0,95 tot 2,1)). De bewijskracht is zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet, inconsistentie, indirectheid en imprecisie.

Subgroep patiënten met stamceltransplantatie

In de subgroep patiënten met een stamceltransplantatie (2 studies, 319 patiënten) kreeg in de groep die bij een lage trigger transfusie kregen 8,9% (14 van 157 patiënten) een bloeding in vergelijking met 11,7% (19 van 162) in de groep met hoge trigger (RR 0,76 (0,4 tot 1,45)). De bewijskracht is zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet, inconsistentie, indirectheid en imprecisie.

Infecties (bacteriëmie)

De uitkomstmaat infecties werd gerapporteerd in één studie (166 patiënten). In de groep die bij een lage trigger transfusie kregen kreeg 39,2% (31 van 79 patiënten) een infectie in vergelijking met 34,5% (30 van 87) in de groep met hoge trigger (RR 1,14 (0,76 tot 1,7)). De bewijskracht is laag in verband met beperkingen in de studieopzet en imprecisie.

Adverse events

De uitkomstmaat adverse events werd gerapporteerd in één studie (78 patiënten). In de groep die bij een lage trigger transfusie kregen had 0% (0 van 37 patiënten) een adverse

event in vergelijking met 19,5% (8 van 41) in de groep met hoge trigger (RR 0,07 (0 tot 1,09)). De bewijskracht is laag gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie.

Aantal units (trombocyten) getransfundeerd per patiënt

De uitkomstmaat aantal units (trombocyten) getransfundeerd per patiënt werd gerapporteerd in drie studies (492 patiënten). Het gemiddeld aantal units per patiënt was 1,96 lager in de low-trigger groep (3,03 tot 0,89 lager)). De bewijskracht is redelijk gezien beperkingen in de studieopzet.

Subgroep patiënten met chemotherapie

In de subgroep patiënten met chemotherapie (2 studies, 333 patiënten) was het gemiddeld aantal units getransfundeerd per patiënt 2,09 (3,2 tot 0,99 lager) lager in de lage trigger groep. De bewijskracht is matig gezien beperkingen in de studieopzet.

Subgroep patiënten met stamceltransplantatie

In de subgroep patiënten met stamceltransplantatie (1 studie, 78 patiënten) was het gemiddeld aantal units getransfundeerd per patiënt 0,2 (4,27 lager tot 4,67 hoger) hoger in de lage trigger groep. De bewijskracht is redelijk gezien beperkingen in de studieopzet.

Conclusies

Mortaliteit

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in de mortaliteit bij patiënten die bij een lage (<$10*10^9$/L) versus een hoge (<$20*10^9$/L) trigger een trombocytentransfusie ontvingen. Binnen een subgroepanalyse bij patiënten die chemotherapie krijgen lijkt er ook geen verschil te zijn in de mortaliteit. Hetzelfde geldt voor een subgroepanalyse voor patiënten met stamceltransplantatie. *Bronnen (NICE, 2015)*

Bloeding (WHO-graad 2 of hoger)

Laag GRADE	Het aantal patiënten met een bloeding (WHO-graad 2 of hoger) lijkt gelijk te zijn bij trombocytentransfusie bij een lage (<$10*10^9$/L) versus een hoge trigger (<$20*10^9$/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Ernstige bloeding (WHO-graad 3 of 4)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of er een klinisch relevant verschil is in het optreden van ernstige bloedingen bij een trombocytentransfusie bij een lage trigger (<$10*10^9$/L) in vergelijking met een hoge trigger (<$20*10^9$/L). Binnen de subgroepanalyse voor patiënten met chemotherapie is het ook onzeker of er een verschil bestaat in het optreden van ernstige bloedingen. Hetzelfde geldt voor de subgroepanalyse voor patiënten met stamceltransplantatie.

	Bronnen (NICE, 2015)

Infecties

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in het aantal infecties bij patiënten die bij een lage (<10*10^9/L) of hoge (<20*10^9/L) trigger een trombocytentransfusie ontvingen. *Bronnen (NICE, 2015)*

Adverse events

Laag GRADE	Adverse events lijken minder vaak voor te komen bij patiënten die trombocytentransfusie krijgen bij een lage trigger (<10*10^9/L) in vergelijking met een hoge trigger (<20*10^9/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

Aantal eenheden (trombocyten) getransfundeerd per patiënt

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat het aantal eenheden (trombocyten) getransfundeerd lager is bij een lage trigger (<10*10^9/L) dan bij een hoge trigger (<20*10^9/L). Voor de subgroep patiënten met chemotherapie geldt dezelfde conclusie. Voor de subgroep patiënten met stamceltransplantatie lijkt het aantal eenheden (trombocyten) getransfundeerd niet te verschillen bij een lage (<10*10^9/L) of hoge trigger (<20*10^9/L). *Bronnen (NICE, 2015)*

- GRADE	Er werden geen studies gevonden waarin alleen kinderen werden geïncludeerd of waarin de data voor volwassenen en kinderen separaat werd gerapporteerd.

Overwegingen

Het is tot op heden moeilijk gebleken om tot een goede bewijsvoering te komen voor het profylactisch transfunderen van trombocyten bij patiënten met een tijdelijke trombocytopenie als gevolg van een hematologische aandoening, chemotherapie en/of stamceltransplantatie. In de afgelopen jaren zijn er 2 grote RCT's geweest, die getracht hebben tot een gefundeerd antwoord op deze vraag te komen bij patiënten ouder dan 16 jaar (Stanworth, 2013; Wandt, 2012). Voor kinderen is er slechts één wat langer geleden uitgevoerde RCT (Murphy, 1982). Ondanks de zorgvuldige studie opzet van de drie RCT's blijft sprake van uiteenlopende methodologische gebreken en vooral ook heterogeniteit, waardoor het trekken van conclusies met de nodige voorzichtigheid moet worden betracht. Uit een recent verschenen review (Kumar, 2015) die ook observationele studies includeerde, als ook uit de recent opnieuw gepubliceerde Cochrane (Crighton, 2016) analyse blijkt vrij consistent dat het risico op graad 2 of hogere bloedingen lager is bij profylactische trombocyten transfusies vergeleken met een therapeutisch beleid. Hoewel formeel niet bewezen, lijkt dit verschil ten nadele van een therapeutische strategie vooral

te bestaan bij patiënten met een acute leukemie. Dit gaat ten koste van een groter verbruik aan trombocyten producten en naar verwachting (echter niet bewezen) een groter risico op voor de patiënt nadelige transfusiereacties. Al hoewel kinderen met een trombocytopenie een hoger bloedingsrisico leken te hebben in de PLADO-trial (Josephson, 2012), lijkt het op basis van de beperkte literatuur niet aannemelijk dat het verschil in bloedingsrisico tussen beide strategieën bij kinderen zeer afwijkt van de gevonden verschillen bij volwassenen. Hoewel methodologisch zeer heterogeen lijken de studies, die een lage trombocyten trigger (doorgaans 10 x 109 trombocyten per liter) hebben vergeleken met hogere triggers erop te wijzen, dat bij patiënten zonder additionele risicofactoren of actieve bloedingen een lage transfusie trigger niet leidt tot een groter bloedingsrisico. Hogere triggers leiden zeer waarschijnlijk wel tot een groter verbruik van trombocyten producten. Op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs lijkt er een voorkeur te zijn voor een profylactische trombocyten transfusiebeleid met een lage trigger, conform de huidige praktijk. Uiteraard kan bij het bestaan van additionele risicofactoren op het ontstaan van bloedingen, zoals koorts (temperatuur> 38.5), coagulopathie en/of ernstige mucositis een hoger trombocytengetal worden nagestreefd.

Aanbeveling

Geef volwassenen en kinderen met een trombocytengetal van ≤ 10 x 10^9 per liter als gevolg van een tijdelijke aanmaakstoornis door een hemato-oncologische aandoening dan wel de behandeling daarvan een profylactische trombocyten transfusie met één trombocyten eenheid of bij kinderen 15-20ml/kg tot maximum 1 eenheid per keer gevolgd door een opbrengstmeting (1- en/of 24-uur).

Literatuur

Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, et al. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD010981.NICE, 2015.

Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10 x 10 (9) per L versus 30 x 10(9) per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. Transfusion. 2005;45(7):1064-72.

Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1143-9. PubMed PMID: 9060557.

Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. Blood. 2012;26:120(4):748-60. doi: 10.1182/blood-2011-11-389569. Epub 2012 Apr 26. PubMed PMID: 22538854.

Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. Transfusion. 2015;55(5):1116-27.

Murphy S, Litwin S, Herring LM, et al. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. Am J Hematol. 1982;12(4):347-56. PubMed PMID: 6981349.

NICE. Guideline Transfusion - Blood transfusion. 2015.

Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med. 1997;25:337(26):1870-5. PubMed PMID: 9407153.

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. N Engl J Med. 2013;9:368(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1212772. PubMed PMID: 23656642.

Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. Lancet. 2012;13:380(9850):1309-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8. Epub 2012 Aug 8. PubMed PMID: 22877506.

Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(10):569-76. PubMed PMID: 12434952.

5

Evidence-tabellen

Voor de evidence-tabellen wordt verwezen naar appendix H, tabel H.4.1 (pagina 366); GRADE-tabellen naar appendix J, tabel J.4 (pagina 543); en Forest plots naar appendix K, sectie 5.4, tabellen 99 van de NICE-richtlijn.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen De searches in Medline(ovid) en Embase.com zijn gebaseerd op het Cochrane Review van Crighton 2015 : A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation	Totaal
Medline (OVID) Datum: 1 juli 2015 - maart 2017 Engels	1 (BLOOD PLATELETS/ or (platelet* or thrombocyte*).ti.) and (exp BLOOD TRANSFUSION/ or transfus*.ti.) (5799) 2 PLATELET TRANSFUSION/ or PLATELETPHERESIS/ or ((platelet* or thrombocyte*) adj5 (prophyla* or transfus* or infus* or administ* or requir* or need* or product* or component* or concentrate* or apheres* or pooled or single donor or random donor)).tw. or (thrombocytopheres* or plateletpheres*).tw. or ((platelet* or thrombocyte*) adj5 (protocol* or trigger* or threshold* or schedul* or dose* or dosing or usage or utili?ation)).tw. (28714) 3 1 or 2 (30196) 4 exp Hematologic Neoplasms/ or Hematologic Diseases/ or exp Leukemia/ or exp Lymphoma/ or exp Neoplasms, Plasma Cell/ or exp Anemia, Aplastic/ or exp Bone Marrow Diseases/ or exp Thrombocytopenia/ or (thrombocytopeni* or thrombocytopaeni* or leukemi* or leukaemi* or lymphom* or aplast* anemi* or aplast* anaemi* or myelodysplas* or myeloproliferat* or myelom* or plasm??ytom*).tw,kf,ot. or (lymphogranulomato* or histiocy* or granulom* or thrombocythemi* or thrombocythaemi* or polycythemi* or polycythaemi* or myelofibros* or AML or CLL or CML or Hodgkin* or nonhodgkin* or reticulosis or reticulosarcom*).tw,kf,ot. or ((burkitt* adj (lymph* or tumo?r)) or lymphosarcom* or brill-symmer* or sezary).tw,kf,ot. or ((haematolog* or hematolog* or blood or red cell* or white cell* or lymph* or marrow or platelet*) adj3 (malignan* or oncolog* or cancer* or neoplasm* or carcinoma*)).tw,kf,ot. or exp Antineoplastic Agents/ or exp Remission Induction/ or exp Antineoplastic Protocols/ or exp Stem Cell Transplantation/ or Bone Marrow Transplantation/ or exp Radiotherapy/ or Lymphatic Irradiation/ or (chemotherap* or antineoplast* or anti-neoplast* or radiotherap* or radio-therap* or chemoradiotherap* or chemo-radiotherap* or stem cell* or progenitor cell* or (bone marrow adj2 (transplant* or graft* or engraft* or rescu*))).tw,kf,ot. or ((haematolog* or hematolog* or haemato-oncolog* or hemato-oncolog*) adj2 patients).tw,kf,ot. or (ASCT or ABMT or PBPC or PBSCT or PSCT or BMT or SCT or HSCT).tw,kf,ot. or (malignan* or oncolog* or cancer*).ti. (2771536) 5 3 and 4 (10132) 6 limit 5 to yr="2015 -Current" (925) 7 limit 5 to ed=20150701-20151231 (192) 8 6 or 7 (989) 9 limit 8 to english language (936) 10 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi*.tw. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or groups.ab. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans/) (2152306) 11 (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/)) (317197) 12 9 and 10 (153) 13 9 and 11 (53) 14 remove duplicates from 13 (44) 15 12 not 13 (125) 16 remove duplicates from 15 (118)	343
Embase.com Datum: 1 juli 2015 - maart 2017 Engels	1. 'thrombocyte'/de OR platelet*:ti OR thrombocyte*:ti AND ('blood transfusion'/de OR transfus*:ti OR 'thrombocyte transfusion'/de OR 'thrombocytopheresis'/de OR ((platelet* OR thrombocyte*) NEAR/5 (prophyla* OR transfus* OR infus* OR administ* OR requir* OR need* OR product* OR component* OR concentrate* OR apheres* OR pooled OR 'single donor' OR 'random donor')):ti,ab OR thrombocytopheres*:ti,ab OR plateletpheres*:ti,ab OR ((platelet* OR thrombocyte*) NEAR/5 (protocol* OR	

	trigger* OR threshold* OR schedul* OR dose* OR dosing OR usage OR utilisation OR utilization)):ti,ab) (28577) 2. ('hematologic malignancy'/de OR 'lymphoma'/de OR 'nonhodgkin lymphoma'/de OR 'hodgkin disease'/de OR 'plasmacytoma'/de OR 'myeloproliferative disorder'/exp OR 'aplastic anemia'/exp OR 'thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopeni*:ti,ab OR thrombocytopaeni*:ti,ab OR leukemi*:ti,ab OR leukaemi*:ti,ab OR lymphom*:ti,ab OR (aplast* NEAR/1 anemi*):ti,ab OR (aplast* NEAR/1 anaemi*):ti,ab OR myelodysplas*:ti,ab OR myeloproliferat*:ti,ab OR myelom*:ti,ab OR plasmacytom*:ti,ab OR lymphogranulomato*:ti,ab OR histiocy*:ti,ab OR granulom*:ti,ab OR thrombocythemi*:ti,ab OR thrombocythaemi*:ti,ab OR polycythemi*:ti,ab OR polycythaemi*:ti,ab OR myelofibros*:ti,ab OR aml:ti,ab OR cll:ti,ab OR cml:ti,ab OR hodgkin*:ti,ab OR nonhodgkin*:ti,ab OR reticulosis:ti,ab OR reticulosarcom*:ti,ab OR (burkitt* NEAR/1 (lymph* OR tumor OR tumour)):ti,ab OR lymphosarcom*:ti,ab OR 'brill symmer*':ti,ab OR sezary:ti,ab OR ((haematolog* OR hematolog* OR blood OR 'red cell' OR 'red cells' OR 'white cell' OR 'white cells' OR lymph* OR marrow OR platelet*) NEAR/3 (malignan* OR oncolog* OR cancer* OR neoplasm*)):ti,ab OR 'chemotherapy'/exp OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'bone marrow transplantation'/exp OR 'radiotherapy'/exp OR chemotherap*:ti,ab OR antineoplast*:ti,ab OR 'anti neoplast*':ti,ab OR radiotherap*:ti,ab OR 'radio therap*':ti,ab OR chemoradiotherap*:ti,ab OR 'chemo radiotherap*':ti,ab OR 'stem cell*':ti,ab OR 'progenitor cell*':ti,ab OR ('bone marrow' NEAR/2 (transplant* OR graft* OR engraft* OR rescu*)):ti,ab OR ((haematolog* OR hematolog* OR 'haemato oncolog*' OR 'hemato oncolog*') NEAR/2 patients):ti,ab OR asct:ti,ab OR abmt:ti,ab OR pbpc:ti,ab OR pbsct:ti,ab OR psct:ti,ab OR bmt:ti,ab OR sct:ti,ab OR hsct:ti,ab OR malignan*:ti OR oncolog*:ti OR cancer*:ti) (3000831) 3. 1 and 2 (8649) 4. (english)/lim AND (1-7-2015)/sd NOT (16-3-2017)/sd (2115172) 5. (embase)/lim 6. 3 and 4 and 5 (1058) 7. ('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) (309305) 8. 6 and 7 (22 waarvan 16 uniek) 9. 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'prospective study'/exp OR randomi*:ti,ab OR 'double-blind':ti,ab OR 'double-blinded':ti,ab OR 'single-blind':ti,ab OR 'single-blinded':ti,ab OR rct*:ti,ab OR (random* NEAR/2 (allocat* OR assign* OR divid* OR receiv*)):ti,ab OR crossover*:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR 'cross-over':ti,ab OR placebo*:ti,ab OR ((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab NOT ('case study'/exp OR 'case report*':ti,ab OR note/it OR editorial/it) NOT (animal*:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR pig:ti OR pigs:ti OR sheep:ti OR rabbit*:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR feline:ti OR canine:ti OR porcine:ti OR ovine:ti OR murine:ti OR model*:ti) (1865739) 10. 6 and 9 (189) 11. 9 not 7 (183 waarvan 168 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur(s)	Reden
Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Different Platelet Count Thresholds to Guide Use of Prophylactic Platelet Transfusions for Patients With Hematological Disorders After Myelosuppressive Chemotherapy or Stem Cell Transplantation. JAMA Oncol. 2016;2(8):1091-2.CLINICAL QUESTION: What is the optimal platelet count threshold for prophylactic platelet transfusions to minimize bleeding, platelet use, and adverse clinical outcomes in thrombocytopenic patients with hematological malignant neoplasms?	Is een samenvatting/reflectie op de Cochrane review
Ashraf A, Hadjinicolaou AV, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Estcourt LJ. Comparison of a therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion policy for people with congenital or acquired bone marrow failure disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:01	Is study protocol, geen volledige studie
Stanworth SJ, Wood E, Wandt H. Do all patients with haematological malignancies need prophylactic platelets? Vox Sang. 2015;109:33	Beschrijving van 2 gepubliceerde RCTs (Wandt 2012 en Stanworth) die beiden al in de NICE zitten
Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, Kaufman RM, Tobian AA, Kleinman S, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. Transfusion. 2015;55(5):1116-27	Goede review, maar voor de vraag die wij stellen (profylactisch versus niet profylactisch bij hematologie patiënten) includeren ze dezelfde studies als in de NICE. Beschrijven ook andere patiëntpopulaties
Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162(3):205-13.BACKGROUND:	Overlap NICE.
Fasano RM, Josephson CD. Platelet transfusion goals in oncology patients. Hematol. 2015;2015:462-70	Overlap NICE. Is een niet systematische review van richtlijnen en RCT's
Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2015(11):CD010983	Overlap NICE
Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth S. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2015(9):CD010981	Overlap NICE
Pine AB, Lee EJ, Sekeres M, Steensma DP, Zelterman D, Prebet T, et al. Wide variations in blood product transfusion practices among providers who care for patients with acute leukemia in the United States. Transfusion. 2017;57(2):289-95	Geen klinische vergelijkende studie maar beschrijving van praktijkvariatie
Schäfer-Eckart K. Choose wisely - Individualized and economic indications for platelet transfusions. Oncology Research and Treatment. 2016;39:101	Is een poster, geen volledig artikel
Stanworth SJ, Hudson CL, Estcourt LJ, Johnson RJ, Wood EM, investigators Ts. Risk of bleeding and use of platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: recurrent event analysis. Haematologica. 2015;100(6):740-7	Secundaire analyse data Stanworth, 2013 (deze studie is reeds in de NICE guideline geïncludeerd). Relevant voor overwegingen (welke patientkarakteristieken voorspellen bloedingen/ baat bij Trombocytentransfusies) maar beantwoord niet de uitgangsvraag
Annen K, Olson JE. Optimizing platelet transfusions. Curr Opin Hematol. 2015;22(6):559-64	Niet systematische review/opiniestuk

Schäfer-Eckart K. Choose wisely - Individualized and economic indications for platelet transfusions. Oncology Research and Treatment. 2016;39:101	Is een poster, geen volledig artikel
Zeller MP, Al-Habsi KS, Heddle NM. Prophylactic platelet transfusions: should they be a treatment of the past? Curr Opin Hematol. 2014;21(6):521-7	Overlap NICE

3.2 Afkapwaarde profylactische TT bij volwassenen met trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TARs) of therapeutische antistolling

Uitgangsvraag

Welke afkapwaarde moet gehanteerd worden voor een profylactische trombocytentransfusie bij volwassenen met een trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TAR's) of therapeutische antistolling (vitamine-K antagonist, direct oraal anticoagulans (DOAC) of laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH)?

Inleiding

In de vorige richtlijn was er geen advies voor profylactische trombocytentransfusie bij trombocytopenie en gebruik van TAR's dan wel therapeutische antistolling. Gezien de stijging van cardiovasculaire ziekten ook onder patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan, is dit in de praktijk een vaker voorkomend probleem geworden. Daarom is besloten dit onderwerp specifiek op te nemen in de nieuwe transfusie richtlijn.

Zoeken en selecteren

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

> Welke afkapwaarde moet gehanteerd worden voor een profylactische trombocytentransfusie bij volwassenen met een trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TAR's) of therapeutische antistolling (vitamine-K antagonist, direct oraal anticoagulans (DOAC), of laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH)?

NB1: deze vraag heeft geen betrekking op het gebruik van tromboseprofylaxe (laag gedoseerde LMWH) bij patiënten met trombocytopenie. Het is de mening van de werkgroep dat het additionele bloedingsrisico dusdanig laag is dat hetzelfde beleid gevoerd kan worden als voor patiënten die geen antistolling gebruiken (zie module 3.1 profylactisch trombocytentransfusie beleid bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie door een tijdelijke aanmaakstoornis)

NB2: deze vraag heeft alleen betrekking op patiënten zonder bloeding. Voor het beleid voor patiënten met een bloeding of voor patiënten die een invasieve ingreep moeten ondergaan, wordt verwezen naar module 3.3 en 3.4.

- P: volwassenen met een trombocytopenie door aanmaakstoornis in combinatie met therapeutische antistolling (VKA, DOAC's, LMWH) of TAR's;
- 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: WHO-bloeding graad 2, bloeding WHO-graad 3 tot 4, aantal patiënten die trombocytentransfusie nodig hebben, aantal units trombocyten getransfundeerd.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte WHO-bloeding graad 3 tot 4 bloeding een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. Voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten gelden: WHO-bloeding graad 2; het aantal patiënten dat een trombocytentransfusie nodig heeft; het aantal getransfundeerde trombocyten producten en het aantal erytrocyten-transfusies als proxy voor bloedingen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar het toepassen van trombocytentransfusies bij verschillende afkapwaarden bij patiënten met een gecombineerde trombocytopenie en therapeutische antistolling of TAR's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 351 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde klinische studies of observationeel vergelijkend onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

Conclusies

- **GRADE**	Er zijn geen gegevens om conclusies te trekken over de afkapwaardes voor profylactische trombocytentransfusies bij volwassenen met een gecombineerde trombocytopenie en therapeutische antistolling of TAR's.

Overwegingen

Er is een toename van patiënten die therapeutische antistolling (heparine, VKA of TAR's) krijgen of starten tijdens chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie. Na een uitgebreide literatuuranalyse werd geen bewijs gevonden wat te doen in deze situatie met betrekking tot profylactisch trombocytentransfusie. Hoewel er enkele observationele studies naar gebruik van antitrombotica bij trombocytopenie zijn gepubliceerd, zijn uit deze studies geen consistente afkapwaardes te formuleren voor profylactische trombocytentransfusies (Lim, 2016). Niettemin blijft de uitgangsvraag klinische relevant en bestaat er een algemeen gevoelde behoefte aan aanbevelingen die de klinische praktijk ondersteunen. De werkgroep heeft daarom gemeend een pragmatische handreiking te doen door het opstellen van vuistregels voor de klinische praktijk, uitsluitend en alleen gebaseerd op consensus van expert opinion van de werkgroepleden. Dit impliceert dat alle aanbevelingen zwakke aanbevelingen zijn. Voorts is de werkgroep van mening dat laag gedoseerde tromboseprofylaxe met (LMW) heparine altijd gegeven kan worden, ongeacht de ernst van de trombocytopenie. Voor deze groep patiënten wordt verwezen naar module "3.1 profylactisch trombocytentransfusie beleid bij volwassenen en kinderen met een trombocytopenie door een tijdelijke aanmaakstoornis".

De eerste overweging in het voorgestelde stappenplan voor patiënten met trombocytopenie (<30x 10^9/L) is het nagaan van de indicatie voor antistolling en hiermee samenhangend, nagaan of de therapeutische antistolling en/of trombocytenaggregatieremmer tijdelijk kan worden gestaakt. De werkgroep is van mening dat zowel therapeutische antistolling als trombocytenaggregatieremmers voor enige tijd gestaakt kunnen worden voor veruit de meeste indicaties. Dit dient evenwel altijd in samenspraak met de hoofdbehandelaar besloten te worden. De uitzonderingen waarbij overwogen moet worden om de anticoagulantia toch door te zetten, zijn in elk geval:

- veneuze trombo-embolie waarbij de laatste episode <3 maanden geleden is;
- percutane coronaire interventie <1 tot 6 maanden geleden (mede afhankelijk van type stent);
- aanwezig intra-cardiaal stolsel (geverifieerd met recente echocardiografie).

De tweede overweging is, dat gestreefd moet worden naar een terughoudend transfusiebeleid, waarbij het aantal trombocytentransfusies gelimiteerd is tot maximaal 2 per dag. Als belangrijkste argumenten kunnen worden genoemd: verstandig gebruik van kostbare bloedproducten, kostenreductie en beperking van transfusiereacties.

Aanbevelingen

Overweeg bij patiënten met een tijdelijke chemotherapie of ziekte geïnduceerde trombocytopenie <30*10^9/L die therapeutische antistolling of TAR's gebruiken het onderstaande stappenplan te volgen (zie ook figuur 3.3: stroomdiagram). Doorloop dit stappenplan/stroomdiagram dagelijks.

1. **Overweeg de anticoagulantia en/of trombocytenaggregatieremmer tijdelijk te staken (zie toelichting onder kop overwegingen)**
   - 1A: De overweging geldt voor de duur van de trombopenie <30 x 10^9/L en impliceert dat voortzetten van het beleid regelmatig, bijvoorbeeld dagelijks, geëvalueerd moet worden aan de hand van dit schema/stroomdiagram.
   - 1B: Wanneer tijdelijk staken niet als een optie gezien wordt, gelden aanbevelingen 2 en 3.

2. Beleid bij TARs die niet tijdelijk gestaakt kunnen worden:

a. Reduceer dubbele TAR's (DAPT) naar mono TAR waarbij het de voorkeur heeft om met de minst potente TAR (acetylsalicylzuur) door te gaan.
b. Indien het trombocyten getal <20 x 10^9/L is: geef profylactische trombocyten transfusie*†
c. Indien er na profylactische trombocyten transfusie geen opbrengst tot >20 x 10^9/L is: stop de TAR alsnog.

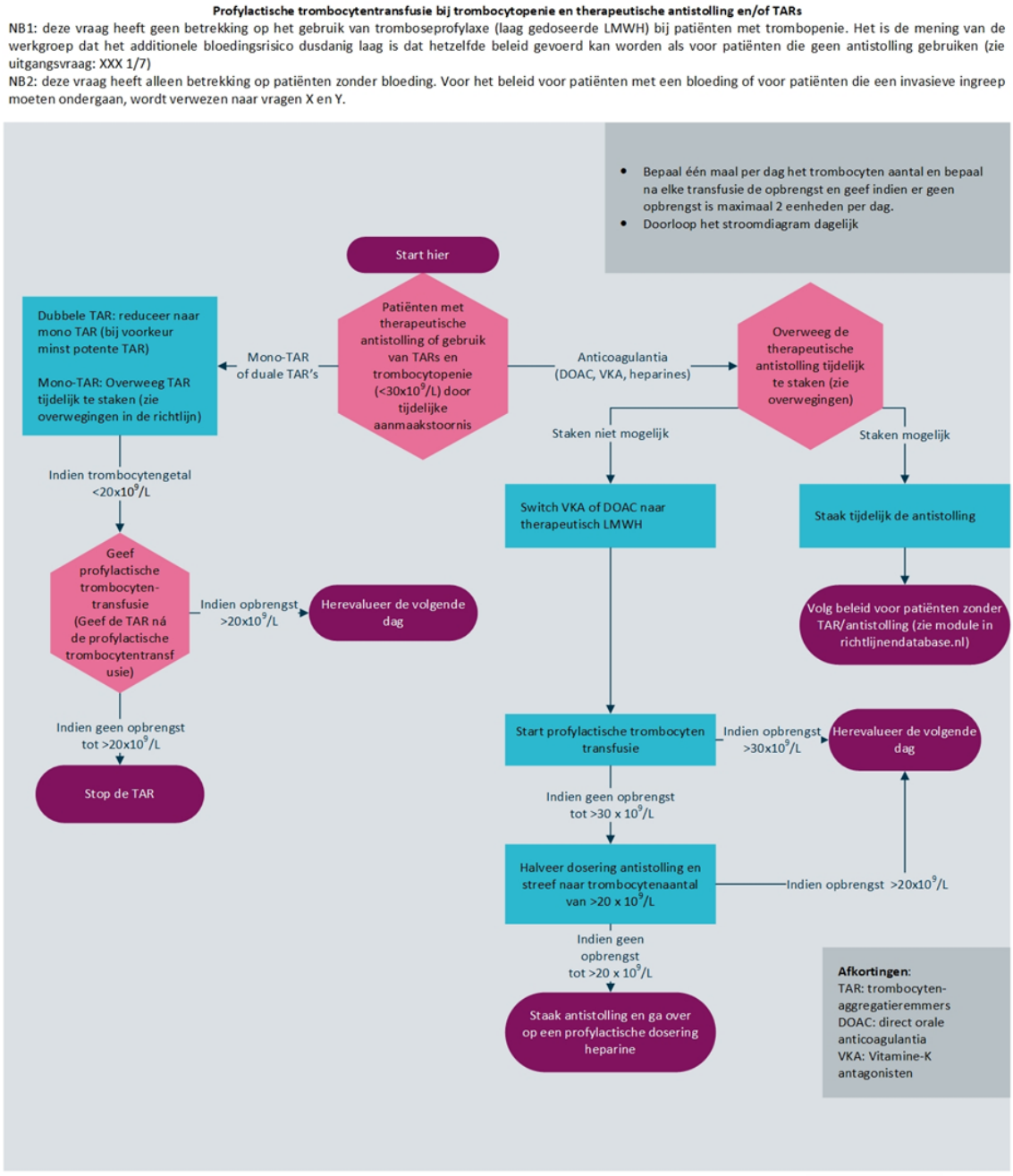
3. Beleid bij therapeutische antistolling die niet tijdelijk gestaakt kunnen worden

a. Switch VKA (en DOAC) naar therapeutisch heparine in verband met intra-individuele variabiliteit (onbekend voor DOAC's; zeer groot voor VKA).
b. Indien het trombocyten aantal <30 x 10^9/L is: geef profylactische trombocyten transfusie*

c. Indien er geen opbrengst is tot >30 x 10^9/L trombocyten door de profylactische trombocyten transfusie: halveer de dosering van antistolling en streef naar een trombocytenaantal van > 20 x 10^9/L*
d. Indien er geen opbrengst is tot >20 x 10^9/L trombocyten door de profylactische transfusie staak antistolling en ga over op een profylactische dosering heparine.

* Bepaal eenmaal per dag het trombocyten aantal en bepaal na elke transfusie de opbrengst en geef indien er geen opbrengst is maximaal 2 eenheden per dag.

Figuur 3.3 Stoomdiagram Profylactische trombocytentransfusie bij trombocytopenie en therapeutische antistolling en/of TAR's



Federatie Medisch Specialisten Kennisinstituut
Ontwikkeld i.s.m. het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, ©2017

Literatuur

Lim MS, Enjeti AK. Safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with haematological malignancies and thrombocytopenia: Report of 5 cases and literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;105:92-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.011. PMID: 27397486.

Bijlagen bij module 3.2

Evidence-tabellen

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Er werden daarom ook geen evidence-tabellen opgesteld bij deze uitgangsvraag.

Geldigheid en Onderhoud

TAGG	TAR, clopidogrel, ASA, aspirine, ascal Sintrom, anticoagulantia, VKA	

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (ovid) Datum: 2010-maart 2017 Engels	1 *Venous Thromboembolism/ or venous thromboembolism.ti,ab. or *anticoagulants/ or *antithrombins/ or anticoagula*.ti,ab. or *Platelet Aggregation Inhibitors/ or antiplatelet.ti,ab. (129720) 2 *Thrombocytopenia/ or thrombocytop*.ab,ti. (57656) 3 *Platelet Transfusion/ or transfu*.ti,ab. or *Platelet Count/ or count.ti,ab. or management.ti,ab. (1091217) 4 1 and 2 and 3 (1791) 5 4 not heparin-induced.ti. (1238) 6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (332) 7 Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/) (5829874) 8 6 not 7 (322) 9 remove duplicates from 8 (307) 307 waarvan 307 uniek	351
Embase (Elsevier)	1 ('thrombocytopenia'/mj OR thrombocytopenia*:ti,ab OR thrombocytopaenia*:ti,ab) 2 ('venous thromboembolism'/mj OR 'venous thromboembolism':ti,ab OR 'anticoagulant agent'/mj OR 'antithrombin'/mj OR anticoagula*:ti,ab OR 'antithrombocytic agent'/mj OR antiplatelet:ti,ab) 3 ('thrombocyte transfusion'/mj OR transfus*:ti,ab OR 'thrombocyte count'/mj OR count:ti,ab OR management:ti,ab) 4 1 AND 2 AND 3 5 4 NOT 'heparin induced':ti 6 5 AND (2010-2017)/py AND (English)/lim AND (embase)/lim NOT ((conference abstract)/lim OR (conference paper)/lim OR (conference review)/lim OR (editorial)/lim OR (erratum)/lim OR (letter)/lim OR (note)/lim) 266 waarvan 44 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Campball DM, 2017	Case series; geen data/afkappunten en geen vergelijking
Easaw JC, 2015	Consensusbased richtlijnonderdeel
Farge D, 2013	Andere vergelijking buiten PICO (behandeling en profylaxe VTE met als uitkomst t-penie)
Ibrahim RB, 2016	Geen pre-gedefinieerde uitkomstmaat of vergelijking; review over verschillende antistollings toepassingen
Jao GT, 2014	Buiten scope; case report
Kaufman RM, 2015	Alleen aanbeveling over therapeutische transfusie bij TARS
Khanal N, 2016	Descriptieve studie met andere patientgroep (vergelijking wel-niet trombocytopenie) geen vergelijking behandeling, geen transfusies
Kopolovic I, 2015	Effect verschillende dosis anticoagulantia meegenomen (geen Trombocytentransfusies) maar niet gedefinieerd
Krone RJ, 2010	narrative review
Lim MS, 2016	Case-reports en beperkt methodologische literatuurreview met andere PICO
Mathur P, 2016	Geen systematische review
Saccullo G, 2012	Andere scope: incidentie bloedingen na staken LMWH bij chemotherapie-geinduceerde trombopenie
Samuelson BT, 2016	Survey onder physicians
Suarez Fernandez C, 2015	Geen systematische review
Vinholt PJ, 2016	Andere vergelijking buiten PICO (prediction of bleeding by TAR /LMWH in trombocytopenic pts and prediction of transfusion by platelet count)
Wharin C, 2014	Geen systematische review
Yusuf SW, 2010	Case series t-penie en PCI; beschrijving beleid TARS rondom PCI en incidenteel profylactische transfusie

3.3 Welke grens trombocytenwaarde moet worden aangehouden voor trombocytentransfusie bij een ingreep

Uitgangsvraag
Welke grens trombocytenwaarde moet worden aangehouden voor trombocytentransfusie bij een (hoog risico of laag risico) ingreep bij volwassenen/kinderen met een trombocytopenie?

Inleiding
Trombocyten hebben een cruciale rol bij de totstandkoming van de primaire hemostase. In geval van een trombocytopenie op basis van een tijdelijke beenmerg aanmaakstoornis bestaat er een verhoogde bloedingsneiging. Deze komt vooral tot uiting ten tijde van ingrepen. Hoewel er pragmatische grenswaarden zijn gedefinieerd waaronder een trombocytentransfusie is geïndiceerd, zijn deze weinig gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Het doel van deze literatuurstudie is om wetenschappelijk bewijs te vinden voor grenswaardes van trombocyten bij hoog en laag risico ingrepen.

Beperkingen van de gestelde uitgangsvragen
Patiënten met een congenitale trombocytopathie en patiënten met een verworven trombocytopenie waarbij de afbraak op de voorgrond staat worden in deze module buiten beschouwing gelaten.

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

> Wat is het verschil in uitkomst van een trombocytentransfusie bij patiënten met een trombocytopenie wanneer een hoge grenswaarde van trombocyten wordt aangehouden ten opzichte van een lage grenswaarde, gelet op het voorkomen van bloedingen, het aantal benodigde transfusies en mortaliteit?

NB: neonaten zullen in een aparte module worden behandeld. In verband met een studie die naar verwachting in 2018 zal worden gepubliceerd zal deze module later worden uitgewerkt, en met de volgende commentaarfase worden meegestuurd.

P: patiënten met trombocytopenie die een ingreep (hoog en laag risico) moeten ondergaan;
I: profylactische trombocytentransfusie (bij hoge grenswaarde);
C: profylactische trombocytentransfusie (bij lage grenswaarde)/ geen trombocytentransfusie;
O: bloedingen, noodzaak tot transfusie, mortaliteit.

De resultaten voor hoog-risico ingrepen en laag-risico (zoals gedefinieerd in de richtlijn antitrombotisch beleid) ingrepen worden apart weergegeven.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte WHO-bloeding graad 2 tot 4 bloeding voor de besluitvorming een kritieke uitkomstmaat.

Voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten gelden: het aantal patiënten dat een trombocytentransfusie nodig heeft; het aantal getransfundeerde trombocyten producten en het aantal erytrocyten transfusies als proxy voor bloedingen.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:
Voor WHO-bloeding wordt verwezen naar “Tabel 3.4 WHO-bloedingsscore”.

De werkgroep definieerde op basis van expert opinion 10% verandering in transfusiebehoefte en een verschil van 2,5% in bloedingscomplicaties als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is tot maart 2017 met relevante zoektermen gezocht naar het toepassen van trombocytentransfusies bij patiënten met een trombocytopenie die een ingreep ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 397 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde klinische studies of observationeel vergelijkend onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 37 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. 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
De review van Kumar (2015) is een algemene review op het gebied van trombocytentranfusies. Zij hebben gerandomiseerde en observationele studies geïncludeerd, inclusief studies zonder controle arm, volgens de standaard van the Cochrane Collaboration. Er werd gezocht naar studies over de volgende situaties: plaatsen van een centraal veneuze katheter of patiënten die een lumbaalpunctie, operatie, coronary artery bypass graft operatie, of paracentese/thoracocentese ondergaan.

In deze review werd slechts een relevante observationele studie geïncludeerd waarin verschillende afkapwaarden werden vergeleken (Ray, 1997). Er lijken zowel kinderen als volwassen te worden geïncludeerd in deze studie, maar de aantallen worden in de review van Kumar (2015) niet gerapporteerd. In deze studie kregen patiënten een centraal veneuze katheter (CVC). Over lumbaalpuncties, chirurgische ingrepen, CABG en thoracocentese/paracentese waren geen gegevens beschikbaar. De literatuurselectie was tot september 2014; in aanvulling op deze review zijn nog twee latere studies geselecteerd.

Warner (2016) heeft in een retrospectieve cohortstudie 13.978 patiënten van ten minste 18 jaar opgenomen die een niet-cardiale ingreep (niet nader gespecificeerd) ondergingen en het effect vergeleken van trombocytentransfusie versus geen transfusie. In deze groep hadden 860 (6,2%) patiënten een trombocytenwaarde van <100x10^9/L; 71 (8,3%) van hen ontvingen een preoperatieve trombocytentransfusie, met een gemiddelde tijd tot de ingreep van 1,0 uur (0,5 tot 2,7). De patiënten ondergingen verschillende ingrepen (onder andere algemene chirurgie, neurologische ingrepen, transplantaties, spoedprocedures). De primaire uitkomstmaat was erytrocyten-transfusie, secundaire uitkomstmaten waren geschat bloedverlies zoals weergegeven in het operatieverslag, heroperaties, opnameduur (IC en algemeen) en mortaliteit. De data werd ongeadjusteerde geanalyseerd en gecorrigeerd middels propensity-score. In een sensitiviteitsanalyse werd ook het onderscheid meegenomen tussen de verschillende afkapwaarden van trombocyten (trombocyten≤75 en trombocyten≤50).

In een andere retrospectieve studie van Warner (2017) is gekeken naar de uitkomsten van een preprocedurele trombocytentransfusie (n=203) in patiënten van ten minste 18 jaar met een trombocytopenie (trombocytenwaarde <100x10^9/L) in vergelijking met geen transfusie (n=1857) die een radiologische interventie ondergingen. De primaire uitkomstmaat was erytrocyten-transfusie, secundaire uitkomstmaat was (onder andere) (algemene) mortaliteit. De data werd ongeadjusteerd geanalyseerd en gecorrigeerd middels propensity-score. In de publicatie wordt echter niet helder gerapporteerd voor welke variabelen deze correctie worden meegenomen en hoe werd omgegaan met missende data. In een sensitiviteitsanalyse werd ook het onderscheid meegenomen tussen de verschillende afkapwaarden van trombocyten (trombocyten≤75 en trombocyten≤50) en het effect binnen laag en hoog risico ingrepen beoordeeld. De data van deze sensitiviteitssanalyses is voor de beantwoording van deze uitgangsvraag meegenomen. De gemiddelde tijd tussen transfusie en ingreep was 1,8 uur (0,9 tot 3,6). De groep die een transfusie kreeg had onder andere meer hematologische maligniteiten, een lagere Hb- en trombocytenwaarde en meer spoedprocedures. Daarentegen was er minder sprake van hart- en nierfalen.

Resultaten

Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar die de uitgangsvraag hebben onderzocht. Er zijn enkele observationele studies in de literatuur die indirect bewijs geven voor de uitgangsvraag. Belangrijk daarbij is dat er vaak naar een specifieke interventie is gekeken waarbij extrapolatie naar andere hoog dan wel laag risico ingrepen lastig is.

<u>Centraal veneuze katheter</u>

Bloeding graad 2 tot 4

In de review van Kumar (2015) werd één vergelijkende studie gevonden waar trombocytentransfusie werd vergeleken met geen transfusie. Deze prospectieve observationele studie (Ray, 1997) bestond uit drie groepen patiënten (trombocytenaantal 50x10^9/L, 50-100x10^9/L, >100x10^9/L). De groep patiënten met trombocyten <50x10^9 /L werd getransfundeerd. Er was geen verschil in bloedingsrisico van de groep die getransfundeerd werd ten opzichte van de groepen zonder transfusie (OR 0,19; 95% CI 0,01 tot 3,65). Er werd geen vergelijking gemaakt tussen wel of geen transfusie binnen de groep met trombocyten <50x10^9/L.

Overige uitkomstmaten
De overige uitkomstmaten werden niet gerapporteerd.

Niet cardiale operaties

Erytrocyten-transfusie

In de studie van Warner (2016) werd in de hoofdanalyse de gehele groep patiënten met een trombocytentransfusie vergeleken met de groep die geen transfusie kreeg, ongeacht de trombocytenwaarde. Hierin was het percentage patiënten dat een rode bloedcel transfusie kreeg 66,2% versus 49,1% (OR 2,03; 95% BI 1,22 tot 3,39; p=0,01). In het cohort dat gestratificeerd was voor propensityscores (N=71 versus N=482) verschilden de percentages van bloedtransfusies niet veel met de hoofdanalyse (66,2% versus 47,9%; OR 1,68; 95% BI 0,95 tot 2,99; p=0,08).

Sensitiviteitsanalyses

In de sensitiviteitsanalyse werden de verschillende trombocytenwaarden meegenomen. Voor alle ingrepen bij patiënten met trombocyten≤75 was het risico op een perioperatieve bloedtransfusie met erytrocyten 2,36 keer hoger dan wanneer de patiënt geen trombocytentransfusie had gekregen (N=429 versus N=56; 95% BI 1,03-5,44; p=0,04). Bij patiënten die trombocytentranfusies kregen bij trombocyten≤ 50 was het risico op een perioperatieve bloedtransfusie met erytrocyten 7,09 maal hoger dan voor patiënten die geen trombocytentransfusie kregen (N=158 versus N=38; OR 7,09, 95%-BI 1,32-37,86; p=0,02).

Door de retrospectieve aard van de studie zijn deze data moeilijk te verklaren. De auteurs van het artikel rapporteren zelf dat de gevonden verschillen mogelijk te verklaren zijn door confounding by indication: zorgverleners die trombocytentransfusie hebben toegediend zijn mogelijk eerder geneigd ook erytrocyten te geven.

Overige uitkomstmaten
De overige uitkomstmaten werden niet gerapporteerd

Radiologische interventies

Erytrocyten-transfusie

De studie van Warner (2017) liet in een ongeadjusteerde analyse een hogere frequentie van transfusie van erytrocyten zien in de groep die een trombocytentransfusie onderging (28% versus 12%; OR 2,68 (1,91 tot 3,76) p<0,001) ten opzichte van de groep die de transfusie niet kreeg. In de analyse waarin gematcht werd op propensity score was dit 27% (N=48) ten opzichte van 20% (N=69). Dit verschil was niet significant (OR 1,45 (0,95 tot 2,21).

Er was geen significant verschil in benodigde transfusies van erytrocyten tussen de groepen bij afkappunten van <50 en <75x10^9/L. Ook gelet op hoog-risico procedures en laag-risico procedures was er geen verschil in benodigde transfusies binnen de groepen (alhoewel de aantallen in de hoog-risicogroep te klein waren voor een goede analyse).

Bewijskracht van de literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar die de uitgangsvraag hebben onderzocht. Er zijn enkele observationele studies in de literatuur die primair de vergelijking maken tussen wel of geen trombocytentransfusie en in de

sensitiviteitsanalyses kijken naar de verschillende grenswaarden. Deze resultaten zijn wel beschreven bij de samenvatting van de literatuur maar geven niet direct antwoord op de uitgangsvraag. Tevens worden propensity matched analyses uitgevoerd om te corrigeren voor verschillend in de vergelijkingsgroepen. Hoe deze analyses uitgevoerd zijn en welke variabelen worden meegenomen (en hoe wordt omgegaan met missende data) wordt echter onvoldoende duidelijk beschreven. Daarnaast is slechts een klein aantal ingrepen onderzocht en zijn de conclusies onvoldoende extra poleerbaar naar andere ingrepen. Tot slot is er geen literatuur gevonden die specifiek de uitgangsvraag in kinderen heeft onderzocht.

Conclusies

- **GRADE**	Er zijn geen gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over trombocytenwaardengrens voor pre-interventie trombocytentransfusie bij volwassenen met een trombocytopenie. Bronnen (Warner, 2016; Warner, 2017)

- **GRADE**	Er werden geen studies gevonden die pre-operatieve trombocytentransfusies onderzochten bij kinderen (<18 jaar) met een trombocytopenie.

Overwegingen

Uit bovengenoemde data lijkt de kans op bloedingen of erytrocyten toe te nemen met (de ernst van) trombocytopenie. Deze data komen echter uit observationele studies met een hoog risico op confounding by indication. Er is geen bewijs dat een pre-procedurele trombocytentransfusie het risico op een erotrocyten-transfusie vermindert.

In de CBO-richtlijn Bloedtransfusie uit 2011 werden streefwaarden voor trombocyten bij diverse ingrepen geadviseerd (CBO, 2011). Deze streefwaarden waren niet gebaseerd op vergelijkend onderzoek met bloeding als eindpunt. Met het doel om meer uniformiteit te verkrijgen werden de streefwaardes tot 3 niveaus gereduceerd (100, 50 en $20x10^9$/L). Hoewel er bij de huidige zoekstrategie geen nieuw bewijs is gevonden dat pre-interventie trombocytentransfusies ondersteunt, is er evenmin bewijs gevonden voor het tegenovergestelde. Naast de besproken literatuursearch, zijn ook de richtlijnen van de AABB, American Red Cross en de NICE geraadpleegd (AABB, 2016; American Red Cross, 2017; NICE, 2015). Deze suggereren vergelijkbare streefwaardes. De werkgroep ziet daarom geen reden om af te wijken van de eerder voorgestelde streefwaardes.

Voor een trombocytopenie-patiënt met een indicatie voor een pre-procedurele trombocytentransfusie, geldt het advies op basis van expert opinion om met 1 unit trombocytenconcentraat te beginnen en afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie dan wel het type ingreep (zie tabel 3.4 bij aanbevelingen) maximaal 2 units trombocytenconcentraat pre-interventie te gebruiken. Als argumenten hiervoor gelden: goed gebruik van kostbare bloedproducten, kostenreductie en verminderde kans op transfusiereacties.

Er is naast boven genoemde studies nog een aantal studies verschenen waaruit geconcludeerd wordt, dat een lager trombocyten aantal aangehouden kan worden voor een aantal interventies. In het geval van centrale lijn plaatsing lijkt een trombocyten getal van 20 x 10^9/L veilig te zijn, zolang er onder echogeleiding door een ervaren arts wordt aangeprikt (Zeidler, 2011). De praktijk is echter dat in het merendeel van de klinieken nog niet standaard echogeleid geprikt wordt (van de Weerdt, 2017). Het uitvoeren van een bronchoscopie met broncho-alveolaire lavage lijkt ook veilig te kunnen tot een trombocyten getal van 30 x 10^9/L (Nandagopal, 2016). Beiden genoemde studies betreffen echter kleine observationele studies.

De gevonden studies en bovenstaande overwegingen zijn met name geldig voor volwassen patiënten. Voor aanbevelingen specifiek over kinderen is de richtlijncommissie nog in overleg met de kinderhematologen.

Aanbevelingen

Overweeg een pre-interventie trombocytentransfusie in de volgende gevallen (zie tabel 3.4).

NB: Indien transfusie geïndiceerd, start met 1 unit trombocytenconcentraat en gebruik maximaal 2 units trombocytenconcentraat.

Tabel 3.4

Bij trombocyten <100 x 10^9/L
Neurochirurgie
Oogheelkundige ingreep (behalve cataract)
Bij trombocyten <50 x 10^9/L
Arthrocentèse
Ascites-, pleura- en pericarddrain
Blinde orgaanbiopsie of punctie
Bronchoscopie met lavage, biopsie of brush
Centraal ven. cath. Inbrengen
Chirurgische ingrepen (inclusief grote chirurgie en cardiochirurgie)
Dunne darmbiopsie
Endosopie + diepe lisbiopsie of poliepectomie grote poliep
Endoscopie met “gewone biopsie”
ERCP met papillotomie
Leverbioptie (percutaan) overweeg in dit geval transjugulaire benadering
Myelo-, saccografie
Pacemakerimplantatie
Percut. Transhep. Cholangiografie
Seldinger arterieel
Spierbiopsie
Scleroseren oesofagus varices
Tand-/kiesextracties
Thoracoscopie/arthroscopie
Trombocyten <20 x 10^9/L
EMG
Endoscopie zonder biopsie
Lumbaalpunctie* In geval leukaemische blasten in het perifere bloed: > 50 x 10^9/L
Geen transfusie
Ascites/pleurapunctie (dunne naald)
Beenmergaspiratie
Beenmergbiopsie (Jamshidi naald)
Centraal veneuze katheter verwijderen

Lasercoagulatie (niet retina)
*zie voor aanbevelingen omtrent Neuraxisblokkade de NVA-richtlijn neuraxisblokkade: http://www.anesthesiologie.nl/actueel/nieuws/def-richtlijn-neuraxisblokkade-antistolling-incl-perifere-zenuw-en-interve/

Literatuur

American Red Cross. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. Version 3. 2017.

Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;15:316(19):2025-2035. doi: 10.1001/jama.2016.9185.

Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: A systematic review of the clinical evidence. Transfusion. 2015;55(5):1116-27.

Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, et al. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. Transfusion. 2016;56(2):344-8.

NVA. Richtlijn neuraxisblokkade. 2014.

Warner MA, Jia Q, Clifford L, et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. Transfusion. 2016;56(3):682-90.

Warner MA, Woodrum D, Hanson A, et al. Preprocedural platelet transfusion for patients with thrombocytopenia undergoing interventional radiology procedures is not associated with reduced bleeding complications. Transfusion. 2017;28:28.

van de Weerdt EK, Peters AL, Goudswaard EJ, et al. The practice of platelet transfusion prior to central venous catheterization in presence of coagulopathy: a national survey among clinicians. Vox Sang. 2017;112(4):343-351.

Zeidler K, Arn K, Senn O, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. Transfusion. 2011;51(11):2269-76.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kumar, 2015 (individual study characteristics deduced from (Kumar, 2015)	SR and meta-analysis of (RCTs / observational studies (prospective or retrospective cohort studies, case-control studies, and those with no control arm)) *Literature search up to September 5, 2014* **A**: Ray, 1997 Study design: RCT (parallel / cross-over), cohort (prospective / retrospective), case-control Setting and Country: uitgevoerd door de AABB guidelines panel	Inclusion criteria SR: Patients undergoing platelet transfusions in RCTs or observational studies Exclusion criteria SR: *72 studies included, of which two eligible for this specific topic* Important patient characteristics at baseline: N, mean age **A**: 105 patients *Sex:* **A**: unknown	**A**: PLT transfusion (CVC placement)	**A**: no transfusion (CVC placement)	End-point of follow-up: **A**: unknown For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A: unknown**	Outcome measure-1 Defined as bleeding Effect measure: RR, RD, mean difference (95% CI): **A**: OR 0.19 (0.01-3.65)	Facultative: Data from observational studies were not used when more than two RCT's addressed a particular question (however, all studies were reviewed) Study quality was very low, due to 'risk of bias', 'imprecision'(a), 'indirectness' (b), and serious reporting bias NB. Unity of number of thrombocytes incorrectly shown in results Ray (1997)

	Source of funding: Three authors received financial compensation for contribution	Groups comparable at baseline? no					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Warner, 2016	Type of study: retrospective cohort study Setting: tertiary referral center Country: Rochester, Minnesota, USA Source of funding: NIH grant to Dr Daryl Kor, in addition to support from the Mayo Clinic	Inclusion criteria: Adult patients (≥18yrs) undergoing noncardiac surgery (jan 2008-dec 2011) Exclusion criteria: lack of valid research authorization, ASA PS VI classification, prior inclusion in the study N total at baseline: (thrombocytopenic group) Intervention: 71 Control: 789 Important prognostic factors[2]: *Age (Q1-Q3):* *I: 63 (53-72)* *C: 61 (52-71)* *Sex:* *I: 61% M (N=43)*	Preoperative platelet (PLT) transfusion in thrombocytopenic patients	No preoperative platelet (PLT) transfusion in thrombocytopenic patients	Length of follow-up: 24 hrs Loss-to-follow-up: n.a. Incomplete outcome data: None described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): All-cause mortality PLT Transfusion: N=19 (27%) No PLT transfusion: N=80 (10%) OR 3.20 (95% CI 1.80-5.67) Patients receiving red blood cell transfusion PLT Transfusion: 66.2% No PLT transfusion: 48.8%	ASA PS score significantly higher in intervention group, including presence of specific comorbidities.

		C: 62% M (N=487) ASA: I: 55% ASA 4/5 C: 33% ASA 4/5 Moderate to severe liver disease: I: N=6 (8%) C: N=182 (23%) Metastatic solid tumor I: N=9 (13%) C: N=220 (28%) PLT count I: 49 (34-71) C: 73 (55-88) Groups comparable at baseline? No (propensity score matching)				OR 2,03 (95% CI 1.22-3.39) p=0,0065 <u>Patients receiving red blood cell transfusion</u> (Propensity score analysis) PLT Transfusion: 66.2% No PLT transfusion: 47.9% OR 1.68 (95% CI 0.95-2.99) p=0,0764 <u>Sensitivity analysis</u> Platelets ≤75 PLT Transfusion: N=56 No PLT transfusion: N=429 OR 2.36 (95% CI 1.03-5.44) p=0.0433 Platelets ≤50 PLT Transfusion: 38 No PLT transfusion: 158	

						OR 7.09 (95% CI 1.32-37,86) p=0.0219	
Warner, 2017	Type of study: retrospective cohort study Setting: tertiary care center Country: Rochester, Minnesota, USA Source of funding: Mayo Clinic dpt of anaesthesiology and critical care integrated multidisciplinary practice and NIH R01 grant (HL121232)	Inclusion criteria: Adult patients (≥18yrs) undergoing percutaneous invasive image-guided interventions (jan 2009-dec 2013) Exclusion criteria: lack of valid research authorization, prior inclusion in the study N total at baseline: Intervention: 203 Control: 1857 Important prognostic factors[2]: *age (IQR):* *I: 59 (52-69)* *C: 61 (52-69)* *Sex:* *I: 65% M* *C: 62% M* Leukemia (%); lymphoma (%) I: 30 (15); 44 (22) C: 121 (7); 276 (15) PLT count: I: 39 (28-48) C: 77 (60-91)	Preoperative platelet (PLT) transfusion in thrombocytopenic patients	No preoperative platelet (PLT) transfusion in thrombocytopenic patients	Length of follow-up: 24 hrs Loss-to-follow-up: n.a. Incomplete outcome data: 48 (2.3%) not assigned a propensity score because of missing data	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): All-cause mortality PLT Transfusion: 22% No PLT transfusion: 10% P<0.001 Propensity matched analysis: no significant difference Patients receiving red blood cell transfusion PLT Transfusion: 28% No PLT transfusion: 12% P<0.001 Patients receiving red blood cell transfusion (Propensity score analysis)	

		Groups comparable at baseline? No (propensity score matching)				PLT Transfusion: N=48 (27%) No PLT transfusion: N=69 (20%) OR 1.45 (95% CI 0.95-2.21) p=0,085 <u>Sensitivity analysis</u> Platelets ≤75 PLT Transfusion: N=167 No PLT transfusion: N=318 OR 1.35 (95% CI 0.87-2.10) p=0.183 Platelets ≤50 PLT Transfusion: 140 No PLT transfusion: 253 OR 1.05 (95% CI 0.64-1.73) p=0.853 <u>Low-risk procedure</u> PLT Transfusion: 82 No PLT transfusion: 164	

						OR 1.74 (95% CI 0.93-3.25) p=0.081 <u>Moderate-risk procedure</u> PLT Transfusion: 91 No PLT transfusion: 169 OR 1.03 (95% CI 0.561.90) p=0.913 <u>High-risk procedure</u> PLT Transfusion: 6 No PLT transfusion: 9 OR n.a. p=0.089	

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 RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 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
Kumar, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes (only one study included)	Yes	Yes

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 RCT's).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (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 (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
Warner, 2016	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Warner, 2017	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear

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

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) – maart 2017	1 exp Thrombocytopenia/ or thrombocytopenia*.ab,ti. (67725) 2 (exp Platelet Transfusion/ or (exp Blood Platelets/ and transfusion*.ab,ti.) or ((thrombocyte or platelet or liberal) adj3 transfusion*).ab,ti.) (10724) 3 1 and 2 and (prophyla* or preprocedural).ab,ti. (304) 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/)) (315424) 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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1690791) 6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.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) (2793985) 7 limit 3 to english language (278) 8 4 and 7 (29) 9 5 and 7 (105) 10 6 and 7 (88) 11 8 or 9 or 10 (165) = 165 (150 uniek)	**397**
Embase (Elsevier)	('thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopenia*:ab,ti) AND ('thrombocyte transfusion'/exp OR ('thrombocyte'/exp AND transfusion*:ab,ti) OR ((thrombocyte* OR platelet OR liberal) NEAR/3 transfusion*):ab,ti) AND ('prophylaxis'/exp OR prophyla*:ab,ti OR preprocedural:ab,ti) AND (english)/lim <u>Gebruikte filters</u>: ***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) ***RCTs***: '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 = 352 (349 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Estcourt LJ, 2017	Selectie binnen vergelijkbare periode Kumar; methodologisch minder helder
Tong MC, 2015	Geen vergelijkend onderzoek
Kaufmann RM, 2015	Gebaseerd op review Kumar
Tosetto A, 2009	Geen goede methodologische beschrijving en ontbrekende data/tabellen
Poordad F, 2007	Geen systematische review; methoden ontbreken
Bosly A, 2007	Methodologisch niet goed: guidelines gevolgd uit expert meeting based on 'evidence based medicine'
Kelsey P, 2003	Methodologisch beperkt; Kumar als leidende review
Schiffer CA, 2001	Methodologisch beperkt; Kumar als leidende review
Grant A, 1999	Methodologisch beperkt; oud; Kumar als leidende review
Stehling LC, 1996	Methodologisch beperkt; oud; Kumar als leidende review
Tarnower A, 1989	Expert opinion; recentere studies beschikbaar
Nandagopal L, 2016	Beschrijvende studie
Park JA, 2015	Poster
Kurup AN, 2015	Andere interventie
Nandagopal L, 2014	Poster
Kander T, 2014	Studie naar coagulatiemechanisme bij transfusie
Tomoyose T, 2013	Andere interventie
Reardon S, 2013	Abstract voor scientific session
Kander T, 2013	Zelfde als Kander 2014 (36)
Fillmore WJ, 2013	Trombocytenlevel bij bloeding bij dental extraction
Zeidler K, 2011	Meegenomen in Kumar
Vavricka SR, 2003	Meegenomen in Kumar
Rebulla P, 2001	Narrative review
Howard SC, 2000	Meegenomen in Kumar
Roberts WE, 1994	Trombocytenlevel bij bloeding bij HELLP

3.4 Beleid bij bloeding > WHO 2 en trombocytopenie

Uitgangsvraag

Wat is het beste beleid bij een bloeding (WHO-graad >2) bij kinderen en volwassen patiënten met een trombocytopenie?

Inleiding

Op dit moment krijgen trombocytopenie-patiënten met een bloeding WHO-graad 2 een trombocytentransfusie. Vaak wordt daarna voor profylactische trombocytentransfusies (TT) een hogere trigger van 20-(30) x10^9/L aangehouden. Bij patiënten die een ernstige bloeding (WHO-graad 3 of 4) hebben wordt vanaf een trigger van 80-100x10^9/L reeds (pre-emptief) een TT gegeven met als doel een minimale target van 50x10^9/L te bereiken en/of te behouden. Bij onvoldoende (lokale) hemostase (mogelijkheden) of wanneer een kleine bloeding ernstig gevolgen kan hebben (bijvoorbeeld centraal zenuwstelsel) wordt daarbij een hogere target van 100x10^9/L nagestreefd. Het is in de praktijk niet altijd mogelijk deze target te bereiken. Evenmin is het bekend hoe lang dit niveau gehandhaafd moet worden om een recidief bloeding te voorkomen. Bekend is dat niet alleen het absolute aantal trombocyten maar ook de patiëntencategorie, de oorzaak van de trombocytopenie, de snelheid van daling, de respons op trombocytentransfusies mede het (recidief) bloedingsrisico bepalen. Tevens bestaat er een relatie met een temperatuursverhoging >38°C, bijkomende stollingsstoornissen en/of medicatie en een lage hematocriet.

In deze module wordt de uitgangsvraag “Wat is het beste beleid bij een bloeding (WHO-graad >2) bij kinderen en volwassen patiënten met een trombocytopenie?”, uitgewerkt. De uitgangsvraag betreft zowel hematologie als niet-hematologie-patiënten, met een bloeding >WHO-graad 2 en een pre-existente trombocytopenie. Dit onderwerp is beschreven in de NICE-richtlijn (hoofdstuk 12.6) uit 2015. In deze module wordt de aanbeveling uit dit hoofdstuk als uitgangspunt gebruikt. In een aanvullende search is naar de meest recente literatuur gezocht.

Congenitale trombocytopathie

Congenitale trombocytopathie wordt momenteel in een de richtlijn “Hemofilie en aanverwante bloedingsstoornissen” opgepakt door een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Hemofiliebehandelaren. Er komt één module over congenitale trombocytopathie (hier zal nog een hyperlink worden toegevoegd).

Verworven (medicamenteuze) trombocytopathie

Het beleid omtrent bloedingen en acute ingrepen bij een verworven medicamenteuze trombocytopathie (gebruik van TARs) bij patiënten *zonder trombocytopenie* is omschreven in de richtlijn Antitrombotisch beleid (2016) (hyperlink: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).

Bij een bloeding WHO ≥2 dient de TAR gestopt te worden en verschilt het transfusieadvies (trigger en target) niet van overige situaties bij patiënten met een trombocytopenie. Wel dient, samenhangend met de farmacokinetiek van de gebruikte TAR, direct na staken van

de TAR rekening gehouden te worden met een potentieel minder hemostatisch effect van een trombocytentransfusie (Estcourt, 2017).

Bloeding bij trombocytopenie en gebruik anticoagulans

Zie module "3.2 Afkapwaarde profylactische TT bij volwassenen met trombocytopenie en bijkomend gebruik van trombocytenaggregatieremmers (TARs) of therapeutische antistolling". Voor transfusiebeleid ten aanzien van de trombocytopenie zie de tabel onder aanbevelingen.

Massaal bloedverlies bij patiënten zonder pre-existente trombocytopenie

Het beleid bij patiënten zonder pre-existente trombocytopenie en een bloeding WHO-graad 3+4 zal worden beschreven in het hoofdstuk bloedingen en bloedbesparende technieken (hyperlink toevoegen t.z.t.)

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de systematische literatuursearch en literatuuranalyse van de NICE-richtlijn (paragraaf 12.2) uit 2015. In aanvulling op deze richtlijn is een literatuursearch (tot 26 april 2017) naar de volgende zoekvragen verricht:

Wat is het beste beleid bij een bloeding (WHO-graad >2) bij kinderen en volwassen patiënten met een trombocytopenie.

- Wanneer moet men overgaan tot transfusie (welke trigger)?
- Tot wanneer moet getransfundeerd worden (welke target)?
- Is het zinvol na een doorgemaakte bloeding (WHO-graad >2) een hogere trigger voor een profylactische transfusie aan te houden?

Definities

De werkgroep classificeert de ernst van de bloeding conform de gemodificeerde WHO-bloedingsscore zoals aangegeven in onderstaand schema.

Tabel 3.4 WHO-bloedingsscore

Locatie	WHO Graad-2	WHO Graad-3	WHO Graad-4
KNO	Bloeding mondkeelholte aaneengesloten > 30 minuten Neusbloeding aaneengesloten > 30 minuten Symptomatische bloedblaren oraal	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	• Elke bloeding met hemodynamische instabiliteit direct leidend tot een EC-transfusie [1] • Ongecontroleerd bloedverlies ongeacht de oorzaak. • Retina bloeding met visus klachten. • Niet traumatische lumbaalpunctie met macroscopische erytrocyten bijmenging (symptomatisch). • CZS bloeding op beeldvorming al dan niet symptomatisch.
Weke delen, spier en/of gewrichtsbloeding	Bloeding niet direct leidend tot een EC-transfusie	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	
Gastro-intestinaal	Melaena, hematemesis, hemoptoë, bloedbijmenging met ontlasting niet direct leidend tot een EC-transfusie	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	
Genito-urethraal	Macroscopische hematurie niet direct leidend tot een EC-transfusie. Abnormaal vaginaal bloedverlies, hypermenorrhoe, doorbraak bloeding meer dan spotting	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	
Pulmonaal	Hemoptoë; bloed in broncheoalveolaire lavage; bloederig sputum niet veroorzaakt door bloeding in KNO-gebied.	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	
Bloeding rond insteekopening	Actieve bloeding; oozing > 1uur/24 u	Elke bloeding direct leidend tot een EC-transfusie	
Lichaamsholte	Zichtbaar bloed in lichaamsholte (bijv. microscopisch erythrocyten in aspiraat).	Bloeding in lichaamsholte leidend tot orgaan-dysfunctie en/of symptomen die actief ingrijpen (punctie) en/of (EC) -transfusie noodzakelijk maken.	
CZS	Retina bloeding zonder gezichtsvelduitval		
Hemodynamiek	**Hemodynamisch stabiel**	**Hemodynamisch stabiel**	**Hemodynamisch instabiel[1]**

[1]30mm Hg daling of > 30% daling systolische of diastolische bloeddruk, in combinatie met tachycardie (toename HF > 20% gedurende 20 minuten)

[2]Afkortingen: EC= Erytrocytenconcentraat. CZS= Centraal zenuwstelsel

P: patiënten met een bloeding:
- Volwassen hematologie-patiënten met een trombocytopenie.
- Volwassen niet-hematologie-patiënten met een trombocytopenie.
- Kinderen hematologie-patiënten met trombocytopenie.
- Kinderen niet-hematologie patiënten met trombocytopenie;

I: trombocytentransfusie met lage trigger (zoals gedefinieerd in de studie);

C: trombocytentransfusie met hoge trigger;

O: als kritische uitkomst maten: stoppen van de bloeding, bloedingen >WHO-graad 2, all-cause mortaliteit na 30 dagen, infecties, kwaliteit van leven en ernstige adverse events zoals gedefinieerd in de studies.

Target

P: zie bovenstaande;
I: trombocytentransfusie met lage target;
C: trombocytentransfusie met hoge target;
O: zie bovenstaande.

Hematologie-patiënten zijn gedefinieerd als patiënten met intensieve chemotherapie/stamceltransplantatie/ ITP, aplastische anemie, myelodysplasie. Niet-hematologie-patiënten zijn gedefinieerd als patiënten met sepsis, Intensive Care-patiënten (IC), chirurgie, lever- en nierfalen. In de NICE-richtlijn werden volwassen patiënten gedefinieerd als patiënten ouder dan 18 jaar; jongvolwassenen als 16 tot 18 jaar en kinderen jonger dan 16 jaar.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitwerking van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de systematische literatuursearch en analyse van de NICE-richtlijn. In aanvulling op de NICE-richtlijn is voor deze richtlijn van 2005 tot april 2017 gezocht naar de meest recente literatuur in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 297 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: direct vergelijkende studies waarin verschillende triggers of targets voor trombocyten-transfusie werden vergeleken voor patiënten met een bloeding die ten minste een van de genoemde uitkomstmaten benoemde. Op basis van titel en abstract werden geen studies geselecteerd die de uitgangsvraag beantwoordden. Ook in de NICE-richtlijn werden geen studies gevonden die de uitgangsvraag beantwoordden.

Samenvatting literatuur

In de NICE werden geen studies gevonden die de uitgangsvraag beantwoordden. Ook in de aanvullende search werden geen relevante artikelen gevonden.

Conclusies

- **GRADE**	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit gevonden die de onderstaande uitgangsvragen beantwoorden: • Wanneer moet men overgaan tot transfusie (welke trigger). • Tot wanneer moet getransfundeerd worden (welke target). • Of het zinvol is na een doorgemaakte bloeding (WHO-graad >2) een hogere trigger voor een profylactische transfusie aan te houden?

Overwegingen

Zoals bij elke bloeding, is het stoppen van de bloeding door het optimaliseren van de lokale hemostase (mechanisch, eventueel chirurgisch, endoscopisch of radiologisch) van primair belang. Waar mogelijk, vaak afhankelijk van de locatie, kan dat toereikend zijn en heeft dit de voorkeur. In deze situaties is de additionele rol van een trombocytentransfusie beperkter dan wanneer dit niet mogelijk is. Zowel het aantal trombocyten (een standaard trombocytenconcentraat bevat tussen de 240-450x10^9; een pediatrische eenheid bevat ~65x10^9 trombocyten), als ook de functionaliteit daarvan is variabel en daarmee is het therapeutisch effect onvoorspelbaar. Bij ontbreken van bewijs adviseert de werkgroep op basis van consensus maximaal 2 trombocyten concentraten per transfusieperiode te transfunderen. Daarbij is het advies (bloeding WHO-4 uitgezonderd) met 1 standaard trombocytenconcentraat te beginnen en afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie en het klinisch effect na transfusie van een eenheid op indicatie een additioneel concentraat te transfunderen. Als argumenten hiervoor gelden: het ontbreken van de evidence voor additionele trombocytentransfusies, potentiële hemodilutie en overvulling (Samuelson, 2017), goed gebruik van kostbare bloedproducten en een lager risico op transfusiereacties. In hoeverre het tijdelijk verhogen van de transfusietarget na een eerste event de kans op een recidief bloeding verkleint, is evenmin bekend. In de eerdergenoemde TOPPS-data lijkt een target van 50 na een reeds doorgemaakt bloeding graad 2 tot 4 een goede bescherming tegen een recidief bloeding te geven (Stanworth, 2015). Hierbij zij opgemerkt, dat in de TOPPS-studie slechts 2% graad 3 en 4 bloedingen worden beschreven.

Met de indelingen in ernst van de bloeding conform de WHO-gradering (tabel 3.4) en ingedeeld naar locatie van de bloeding, zijn op basis van de overige beschikbare observationele (niet interventie) studies, klinische ervaring/expert opinion met inachtneming van internationale richtlijnen (Liumbruno, 2011; National Blood Authority 2011; Nice, 2015; Estcourt, 2016) de onderstaande aanbevelingen als praktische leidraad in tabel 3.5 samengevat.

<u>WHO-graad 2 bloeding</u>

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een bloeding WHO-graad 2 en een trombocytopenie <30x10^9/L er in het algemeen een indicatie voor een trombocytentransfusie bestaat. Het voorkómen van een recidief bloeding rechtvaardigt naar inzicht van de werkgroep vooralsnog een target van 50x10^9/L niet; het overwegen van een hogere profylactische transfusie trigger van 20x10^9/L tot tenminste 48 uur na de bloeding ligt meer in de rede (en is ook meer haalbaar). Een en ander is in tabel 3.5 geconcretiseerd.

<u>WHO-graad 3 en 4 bloeding</u>

De potentiële gevolgen van een ongecontroleerde bloeding WHO-graad 3 en 4 zijn dusdanig dat ondanks het ontbreken van bewijs, een therapeutische trombocytentransfusie met afhankelijk van de kliniek een target tot maximaal 100x 10^9/L gerechtvaardigd is.

De werkgroep adviseert na de bloeding, afhankelijk van lokalisatie en overige kliniek, tenminste 48 uur hogere profylactische transfusie triggers aan te houden: 20x10^9/l (na een bloeding WHO-graad 3) en 50x10^9/l (na een bloeding WHO-graad 4) teneinde het risico op een recidief bloeding te verlagen. Een en ander is in tabel 3.5 geconcretiseerd.

Aanbevelingen

WHO-graad 2 bloeding

Pas bij kinderen en volwassenen met een bloeding >WHO-graad 2 en een trombocyten getal van ≤30x10^9/L afhankelijk van de locatie van de bloeding een therapeutische trombocyten transfusie toe. Zie tabel 3.5 voor adviezen per locatie van de bloeding.

Overweeg na een bloeding graad WHO-graad 2 kortdurend een hogere transfusietrigger van 20 x 10^9/L volgens de aanbevelingen in tabel 3.5.

WHO-graad 3 of 4 bloeding

Pas bij kinderen en volwassenen met een WHO-graad 3 of 4 bloeding (en een trombocytopenie) een therapeutische trombocyten transfusie toe met, afhankelijk van kliniek en overige hemostase mogelijkheden, een maximale target van 100 x 10^9/L.

Nadat hemostase is bereikt, handhaaf tenminste 48 uur voor een profylactische trombocytentransfusie een trigger van 20x10^9/L (bloeding WHO-graad 3) respectievelijk 50 x 10^9/L (bloeding WHO-graad 4) volgens de aanbevelingen in tabel 3.5.

5

Overige aandachtspunten bij therapeutische trombocyten transfusies

- Transfundeer maximaal 2 concentraten per bloedingsepisode.
- Beoordeel waar mogelijk, met uitzondering van bloedingen WHO-graad 4, het effect na toediening van 1 concentraat.
- Stop de bloeding door het optimaliseren van de lokale hemostase (mechanisch, endoscopisch, radiologisch of chirurgisch).
- Corrigeer bijkomende stollingsstoornissen.
- Streef bij een WHO-graad 3 + 4 bloeding naar een hematocriet ≥ 0.25.

Tabel 3.5 praktische leidraad beleid bij bloeding en trombocytopenie per locatie van de bloeding en ernst van de bloeding (WHO-gradering)

Met de indelingen in ernst van de bloeding conform de WHO als uitgangspunt (tabel xx) zijn, ingedeeld naar locatie van de bloeding, bovenstaande aanbevelingen, als praktische leidraad in onderstaande tabel samengevat.

Locatie bloeding	**WHO Graad-2 en trombocytopenie < 30 x 10^9/L[1]**	**WHO Graad-3[1,2,3]**
KNO	Lokale hemostase is essentieel Bij onvoldoende effect daarvan na 30 minuten 1 trombocytenconcentraat (TC)	Indien trombo's < 30 x10^9/L: Lokale hemostase en TC. Indien trombo's 30-50 x10^9/L: primair lokale hemostase. Bij onvoldoende effect daarvan TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Geef tranexaminezuur. Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van 20x10^9/L gedurende 48 uur
Weke delen, gewricht of spier bloeding	1 TC Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur	Indien trombo's < 50 x10^9/L: TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Tranexaminezuur. Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van 20x10^9/L gedurende 48 uur
Gastro-intestinaal	1 TC Overweeg tranexaminezuur Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur.	Lokale hemostase (endoscopisch, radiologisch of chirurgisch) Indien trombo's < 50 x10^9/L: TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Geef tranexaminezuur

		Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van 20x10^9/L ten minste 48 uur (bijv. bij clip bij arteriële bloeding), of langer zolang het klinische probleem niet is opgelost (bijv. oozing bij diffuse colitis)
Genito-urethraal	1 TC Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur	Indien trombo's < 50 x10^9/L: TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Waar mogelijk lokale hemostase. Overweeg tranexaminezuur (m.u.v. macroscopische hematurie) Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van 20x10^9/L ten minste 48 uur of langer zolang het klinische probleem niet is opgelost.
Pulmonaal	1 TC Overweeg tranexaminezuur Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komende 48 uur of gedurende de risicosituatie (infect)	Indien trombo's < 50 x10^9/L: TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Geef tranexaminezuur. Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van 20x10^9/L ten minste 48 uur of langer zolang het klinische probleem niet is opgelost.
Lichaamsholte	1 TC Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur	Indien trombo's < 50 x10^9/L: TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Overweeg tranexaminezuur Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van <20x10^9/L ten minste 48 uur of langer zolang het klinische probleem niet is opgelost.
Bloeding rond insteekopening infuus/katheter	Lokale hemostase 1 TC Overweeg tranexaminezuur Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur	Indien trombo's < 30 x10^9/L: Lokale hemostase en TC. Indien trombo's 30-50: primair lokale hemostase. Bij onvoldoende effect daarvan TC maximaal 2 (beoordeel effect na eerste TC) Overweeg tranexaminezuur Handhaaf nadat hemostase is bereikt een trigger van <20x10^9/L ten minste 48 uur
CZS	1 TC Overweeg hogere trigger van <20 x 10^9/L komend 48 uur	

WHO-graad-4 en trombocyten < 100 x 10^9/L

- Waar mogelijk lokale hemostase (endoscopisch, radiologisch chirurgisch).
- Trombocytenconcentraat maximaal 2 in een keer toedienen.
- Indien hemodynamisch persisterend instabiel volg richtlijn massaal bloedverlies
- Bij CZS-bloeding en na 2 TC persisterend trombo's <50 overweeg additioneel TC transfusie na 6 uur (1 - 2 TC's)
- Geef tranexaminezuur
- Nadat hemostase is bereikt, handhaaf ten minste 48 uur of zolang het klinische probleem niet is opgelost een hogere profylactische transfusie trigger van 50 x 10^9/L.

[1] Zie voor definitie tabel 3.4 WHO-bloedingsscore

[2]NB: indien geen hemostase na 1 unit en onvoldoende mogelijkheden voor lokale hemostase overweeg nog een extra unit te geven. Maar geef maximaal 2 units.

[3]Corrigeer bijkomende stollingsstoornissen en bij een bloeding WHO-graad 3+4 de hematocriet ≥ 0.25.

5 Literatuur

Berger MD, Gerber B, Arn K, et al. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Haematologica. 2012;97(1):116-22.

British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2003;122(1):10-23. PubMed PMID: 12823341.

Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10x10(^{9}) per L versus 30x10(^{9}) per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. Transfusion. 2005;45(7):1064-72. PubMed PMID: 15987349.

Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017;176(3):365-394. doi: 10.1111/bjh.14423. Epub 2016 Dec 23. Erratum in: Br J Haematol. 2017 Apr;177(1):157. PubMed PMID: 28009056.

Estcourt. British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the use of platelet transfusions.

Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, et al. SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. Blood. 2009;12:113(7):1564-73.

Ho CH. The hemostatic effect of packed red cell transfusion in patients with anemia. Transfusion. 1998;38:(11-12):1011-4. PubMed PMID: 9838929.

Hunt BJ, Allard S, Keeling D, et al. British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol. 2015;170(6):788-803. doi: 10.1111/bjh.13580. Epub 2015 Jul 6. PubMed PMID: 26147359.

Jun;100(6):740-7. doi: 10.3324/haematol.2014.118075. Epub 2015 Mar 20. PubMed PMID: 25795717; PubMed Central PMCID: PMC4450619.

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus. 2009;7(2):132-50. doi: 10.2450/2009.0005-09. Review. PubMed PMID: 19503635; PubMed Central PMCID: PMC2689068.

Liumbruno. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets.2011.

National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines, Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion. 2011.

National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines, Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion. 2011.

National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). PubMed PMID: 26632625. 2015.

NICE. Nice Guideline Blood transfusion. 2015.

Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016;12:20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x. PubMed PMID: 27072503; PubMed Central PMCID: PMC4828865.

Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, et al. French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) Expert Group. Perioperative platelet transfusion. Recommendations of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) 2003. Minerva Anestesiol. 2006 Jun;72(6):447-52. PubMed PMID: 16682914.

Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernsheimer TB, et al. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(4):442-447.

Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. N Engl J Med. 2010;18:362(7):600-13. doi: 10.1056/NEJMoa0904084. PubMed PMID: 20164484; PubMed Central PMCID: PMC2951321.

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. N Engl J Med. 2013;9;368(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1212772. PubMed PMID: 23656642.

Stanworth SJ, Hudson CL, Estcourt LJ, et al. TOPPS study investigators. Risk of bleeding and use of platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: recurrent event analysis. Haematologica. 2015.

Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. Lancet. 2012;13;380(9850):1309-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8. Epub 2012 Aug 8. PubMed PMID: 22877506.

Evidence-tabellen

5 Er werden geen studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Daarom zijn er ook geen evidencetabellen opgesteld.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline Ovid	1 Thrombocytopenia/ or thrombocytopeni*.ab,ti. or thrombocytopaeni*.ti,ab. or exp Hematologic Neoplasms/ or ((hematolog* or haematolog*) adj1 (disorder* or cancer* or malignan* or neoplasm*)).ti,ab. (101977) 2 exp Hemorrhage/ or (hemorrhag* or haemorrhag* or bleeding*).ti,ab. (507943) 3 exp Platelet Transfusion/ or (exp Blood Platelets/ and exp Blood Component Transfusion/) or ((thrombocyte* or platelet* or plt*) adj1 (transfus* or infus* or administr*)).ti,ab. (9711) 4 (therapeutic* or restrictive* or no-prophyla* or non-prophyla* or (target or targets or threshold or thresholds or trigger or triggers or ((maintain* or keep*) adj2 platelet count*))).ti,ab. (1863738) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (323575) 6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1713137) 7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (2841655) 8 1 and 2 and 3 and 4 (355) 9 remove duplicates from 8 (339) 10 limit 9 to english language (294) 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (181) 12 5 and 11 (20) 13 6 and 11 (72) 14 7 and 11 (45) 15 12 or 13 or 14 (104) 16 13 not 12 (58) 17 14 not 13 (26) 18 case reports/ (1879461) 19 11 and 18 (20) 20 19 not 15 (16)	297
Embase elsevier	1 'thrombocytopenia'/de OR thrombocytopeni*:ti,ab OR thrombocytopaeni*:ti,ab OR 'hematologic malignancy'/exp OR ((hematolog* OR haematolog*) NEXT/1 (disorder* OR cancer* OR malignan* OR neoplasm*)):ti,ab, 726902 2 'bleeding'/exp OR hemorrhag*:ti,ab OR haemorrhag*:ti,ab OR bleeding*:ti,ab", 898323 3 'thrombocyte transfusion'/exp OR ('blood component therapy'/de AND 'thrombocyte'/exp) OR ((thrombocyte* OR platelet* OR plt*) NEAR/1 (transfus* OR infus* OR administr*)):ti,ab",17405 4 therapeutic*:ti,ab OR restrictive*:ti,ab OR 'no prophyla*':ti,ab OR 'non prophyla*':ti,ab OR target:ti,ab OR targets:ti,ab OR threshold:ti,ab OR thresholds:ti,ab OR trigger:ti,ab OR triggers:ti,ab OR (((maintain* OR keep*) NEXT/2 platelet):ti,ab AND count*:ti,ab)",2371383 5 #1 AND #2 AND #3 AND #4, 882 6 #5 AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (2005-2017)/py, 647 7 '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)",314427 8 '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,1964804 9 'major clinical study'/exp NOT 'conference abstract':it,2655173 10 'case report'/de NOT 'conference abstract':it, 2113473 11 #6 AND #7, 27 waarvan 20 uniek 12 #6 AND #8 ,127 13 #6 AND #9, 81 14 #6 AND #10, 71 15#12 NOT #11, 112 waarvan 72 uniek 16 #13 NOT #12 , 50 waarvan 28 uniek 17 #11 OR #12 OR #13, 189 18 #14 NOT #17, 67 waarvan 57 uniek	

3.5 Transfusieproduct trombocytentransfusies neonaten trombocytopenie

Uitgangsvraag

Wat is het optimale transfusieproduct voor een profylactische trombocytentransfusie bij premature neonaten (amenorroeduur (AD) <32 weken) met een trombocytopenie?

Inleiding

Premature en laag-gewicht neonaten hebben vaak klein-volume trombocytentransfusies nodig om trombocytopenie te behandelen. Het kleine volume kan bereikt worden door een deel van een unit standaard trombocytenconcentraat te geven. Een alternatief is volumereductie van het trombocytenconcentraat (hyperconcentraat). Er zijn in Nederland drie producten beschikbaar:

1. Trombocytenconcentraat in plasma.
2. Trombocytenconcentraat in bewaarvloeistof.
3. Hyperconcentraat.

Zoeken en selecteren

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

Wat is het optimale transfusieproduct voor een profylactische trombocytentransfusie bij premature neonaten (amenorroeduur (AD)<32 weken) met een trombocytopenie?

P: premature neonaten (amenorroeduur<32 weken) met een trombocytopenie (trombocytenaantal <50*10^9/L bloed);
I: profylactische trombocytentransfusie met hyperconcentraatproduct;
C: profylactische trombocytentransfusie met normaal concentraat/ PAS;
O: platelet count increment (= opbrengst na transfusie); major bleeding.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte opbrengst van de transfusie (platelet count increment) en ernstige bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar studies naar bloedproducten bij neonaten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 7 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie (retro- of prospectief) bij neonaten waarin ten minste twee producten met elkaar vergeleken worden, met rapportage van een van de uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twee studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens een studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en een studie definitief geselecteerd. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van deze studie zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de studie van Honohan werden de resultaten van 3 neonatale intensive care units (NICU) in Nederland vergeleken. De NICU's gebruikten andere producten en interne richtlijnen: NICU-1, hyperconcentraat; NICU-2, trombocyten in PASII; en NICU-3, trombocyten in plasma. Een neonataletransfusie werd in deze studie gedefinieerd als een transfusie binnen 30 dagen na de geboorte. Data werd uit medische dossiers gehaald. In totaal werden 3698 neonaten opgenomen op de drie NICU's tijdens de studieperiode, waarvan respectievelijk 70 (197 transfusies), 68 (105 transfusies) en 8 (8 transfusies) neonaten een trombocytentransfusie ontvingen en aan de inclusiecriteria voldeden.

Het toegediende volume van trombocytentransfusie met hyperconcentraat was vijf keer lager dan trombocyten in PASII en plasma. Neonaten die transfusie met hyperconcentraat ontvingen kregen tweemaal de trombocyten dosis (mediaan $20x10^9$/kg) in vergelijking met neonaten die PASII-trombocyten (mediaan $11x10^9$/kg) en plasma trombocyten (mediaan $11x10^9$/kg) ontvingen, respectievelijk.

De trombocytengetallen werden gemeten voor en na de trombocytentransfusie. De datum en tijd van alle getallen werd geregistreerd en gebruikt om het tijdsinterval tussen pre- en posttransfusie trombocytengetallen en transfusie te berekenen. Omdat deze intervallen verschilden tussen de centra werden vroege en late follow-up getallen gedefinieerd en berekend als volgt:

- Vroege: posttransfusie trombocytengetal binnen 8 uur na transfusie – pretansfusie waarden gemeten niet meer dan 8 uur voor transfusie.
- Follow-up: posttransfusie trombocytengetal minimaal 16 tot maximaal 24 uur na transfusie – pretransfusie gemeten niet meer dan 8 uur voor transfusie.

Percentage trombocyten herstel:

- Vroege: vroege count increment/ aantal trombocyten getransfundeerd x 0.67 (factor om te corrigeren voor splenic pooling) x bloedvolume x 100.
- Folllow up: follow-up count increment/ aantal trombocyten getransfundeerd x 0.67 (factor om te corrigeren voor splenic pooling) x bloedvolume x 100.

Er werd een ongecorrigeerde analyse uitgevoerd en een analyse waarin multivariabel werd gecorrigeerd voor: timing van de meting van de trombocytengetallen (verschillend in verschillende centra), patiëntkarakteristieken en klinische conditie van de patiënt.

Door het kleine aantal patiënten die plasmatrombocyten ontvingen (n=8) konden voor deze groep geen sensitiviteitsanalyses worden uitgevoerd.

<u>Platelet count increment (opbrengst na transfusie)</u>

Vroeg (263 transfusies in 120 neonaten)

Het percentage trombocyten recovery na multivariabele correctie was voor hyperconcentraat 78 (57 tot 98), PASII 63 (45 tot 83) en plasma 61 (34 tot 88) (p=0.113).

In de multivariabel gecorrigeerde analyses resulteerde transfusie met hyperconcentraat in een 49% (95%BI: 37 tot 54; p=0.000) hogere vroege count increment dan PASII TT ((112 (87 tot 137) versus 59 (37 tot 82) $x10^9$/L respectievelijk. Er was echter geen significant

verschil in het percentage van de trombocyten recovery tussen de twee groepen (78 (56 tot 99) versus 62 (43 tot 82), p=0.092)). De auteurs concluderen dat het verschil in trombocyten increments waarschijnlijk wordt veroorzaakt door de tweemaal hogere trombocytendosis van de transfusie met hyperconcentraat en dat een verslechtering van de kwaliteit van de trombocyten door volumereductie niet waarschijnlijk is.

Follow up (135 transfusies in 87 neonaten)
De gemiddelde follow-up count increments waren respectievelijk 57x10^9/l (95%-BI 39 tot 76), 35x10^9/l (21 tot 49) en 34x10^9/l (17 tot 51) voor hyperconcentraat, PASII en plasma. Het follow-up percentage trombocytenherstel was na multivariabele correctie resp. 39 (9 tot 70), 37 (7 tot 66) en 21% (5 tot 67) (p=0.714).

In de multivariabel gecorrigeerde analyses resulteerde hyperconcentraat TT in een 37% (95%BI: -10 tot 44; p=0.067) hogere vroege count increment dan PASII ((64 (19 tot 106) versus 39 (-1 tot 80) x10^9/L respectievelijk). Ook was er geen significant verschil in het percentage trombocyten recovery tussen de twee groepen (40 (7 tot 74) versus 36 (5 tot 67), p=0.714).

Overige uitkomstmaten
De uitkomstmaten bijwerkingen en bloedingen werden in de studie niet gerapporteerd.

Hoewel de beschreven onderzoeksresultaten relevant zijn voor het beantwoorden van de uitkomstmaten zijn deze echter onvoldoende betrouwbaar om een conclusie te kunnen trekken over de klinische voordelen van hyperconcentraatproduct, PAS of normaal concentraat. Met name omdat de studie retrospectief en observationeel was: de patiëntengroepen waren niet vergelijkbaar, en naast verschillen in product waren er verschillen in de gevolgde richtlijnen (trigger, dosis, timing van bepaling van de count increments). Hoewel de auteurs trachten voor deze verschillen te corrigeren middels multivariabel gecorrigeerde analyses en sensitiviteitsanalyses is prospectief (gerandomiseerd) onderzoek nodig om conclusies te kunnen trekken over de effecten van de drie producten. In deze studie zouden ook de voor de patiënt relevante klinische uitkomstmaten (bloedingsrisico's, aantal transfusies, tijd tot volgende transfusie bijwerkingen en risico op volume overload) moeten worden meegenomen.

Conclusies

- GRADE	Er zijn te weinig betrouwbare gegevens om een conclusie te kunnen trekken over de verschillen in opbrengst na transfusie en het risico op bijwerkingen en bloedingen na profylactische trombocytentransfusies met hypergeconcentreerd product in vergelijking met een niet geconcentreerd product.

Overwegingen

De auteurs concluderen dat de data de suggestie wekt dat tweemaal de aanbevolen neonatale trombocytendosis resulteert in substantieel hogere count increments tot 24 uur na de transfusie. Een grote prospectieve trial is nodig om de mogelijke klinische voordelen (minder trombocytentransfusies, bijwerkingen of risico op volume overload) van hyperconcentraat trombocyten te onderzoeken (Honohan, 2013). Deze aanbevelingen zijn daarmee niet gebaseerd op evidence maar enkel op theoretische gronden, om mogelijke volume-overbelasting bij extreme prematuren te minimaliseren en transfusie-opbrengst te verbeteren.

Aanbevelingen

Overweeg bij profylactische transfusie hyperconcentraat te gebruiken als trombocyten transfusie product bij extreem vroeggeboren neonaten (<32 weken amenorroeduur) en normaal concentraat of PAS bij neonaten ouder dan 32 weken. NB: Deze aanbeveling is niet gebaseerd op evidence maar enkel op theoretische gronden, om mogelijke volume-overbelasting bij extreme prematuren te minimaliseren en transfusie-opbrengst te verbeteren.

Literatuur

Honohan A, van't Ende E, Hulzebos C, et al. Posttransfusion platelet increments after different platelet products in neonates: a retrospective cohort study. Transfusion. 2013;53(12):3100-9.

New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol. 2016;175(5):784-828. doi: 10.1111/bjh.14233.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Honahan, 2013	Type of study: retrospective cohort study Setting: NICU Country: Netherlands Source of funding: Sanquin	Inclusion criteria: Neonates admitted to the NICU over a 2-year period, January 2007-December 2008, at least one PLT transfusion in the first month after birth Exclusion criteria: thrombocytopenia caused by maternal autoimmune thrombocytopenia, fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia, and those undergoing major surgery, neonates who only received PLT transfusion(s) around the time of an exchange transfusion. N total at baseline: NICU1: n=70 (197 transfusions), NICU2: n=68 (105 transfusions) NICU3: n=8 (8 transfusions) Important prognostic factors[2]:	**NICU-1: volume-reduced PLTs** 1) PLT count less than 30 x 109/L and stable; 2) PLT count less than 50 x 109/L and unstable, birthweight less than 1000 g, previous major bleeding, after exchange transfusion and/or before planned surgery, and/or rapid decrease of PLTs; or 3) PLT count less than 100 x 109/L in neonates with active bleeding. **NICU-2: PASII** the same guidelines were applied as in NICU-1 except for a PLT transfusion threshold of less	-	Length of follow-up: - Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: The early count increment was estimated for 91% (191/197), 73% (77/105), and 75% (6/8) of transfusions in NICU-1, -2, and -3, respectively. The follow-up count increments were estimated for 41% (81/197), 53% (56/105), and 62% (5/8) of transfusions from NICU-1, -2, and -3, respectively.	1: volume reduced PLTs 2: PASII 3: plasma PLTs *Number of included transfusions* 1: 197 2: 105 3: 8 *Administered dose (x109/kg) (IQR)* 1: 20 (20-20) 2: 11 (10-17) 3: 11 (10-14) *Administered volume (mL/kg)* 1: 2 (2-2) 2: 11 (10-14) 3: 10 (10-12) *Transfusion indication, n(%)* Prophylactic (trigger based) 1: 194 (99) 2: 102 (98) 3: 0 Intervention	A neonatal transfusion was defined as a transfusion given up to 30 days after birth. Volume-reduced PLTs were administered in 15 minutes, using an infusion pump system, at a dose of 20 ¥ 109 PLTs/kg corresponding to a transfusion volume of 2 mL/kg body weight. Plasma PLTs and PASII PLTs were administered in 30 minutes through a standard 170-mm filter, using an infusion pump system, at a dose of 10 ¥ 109 PLTs/kg corresponding to a transfusion volume of approximately 10 mL/kg. The neonatal blood volume was calculated as: Birthweight (kg)x 95 mL (mean blood volume for a premature neonate). All PLT products for neonates were apheresis PLTs

		Gestational age at birth(weeks) Gestational age at birth (weeks) 1: 30 (27-37) 2: 27 (26-30) 3: 29 (27-36) *Apgar score at 5 minutes* 1: 8 (5-9) 2: 8 (5-8) 3: 8 (6-9) *Need endotracheal mechanical ventilation* *1: 54 (77)* 2: 63 (93) 3: 7 (88) *Duration ventilation (days)* 1: 7 (3-11) 2:13 (4-21) 3: 21 (11-46) *Sepsis* 1: 38 (54) 2: 40 (59) 3: 2 (25) *Neonates receiving more than one transfusion* 1: 34 (48) 2: 20 (29) 3: 0 (0) *Cause of thrombocytopenia or associated features*	than 20 x 109/L in stable neonates. **NICU-3: plasma PLTs** PLT transfusions were indicated when PLT count fell below 50 x 109/L in combination with bleeding or before surgical intervention.			1: 0 2: 0 3: 3 (38) Bleeding 1: 2 (1) 2: 3 (3) 3: 5 (62) Unknown 1: 1 (<1) 2: 0 3: 0 *Hemorrhage during period of thrombocytopenia* Major§ 1: 12 (6) 2 10 (10) 3: 2 (25) Minor 1: 0 2: 4 (4) 3: 3 (38) **Multivariable adjusted analysis** *Early count increment* 1: 111 (86-135) 2: 62 (40-84) 3: 47 (14-79), P=0.000 *Early percentage of PLT recovery* 1: 78 (57-98) 2: 63 (45-83) 3: 61 (34-88), P=0.113	(referred to further as PLTs) collected from a single untransfused male cytomegalovirus-seronegative donor using a semiautomated apheresis machine. All products were blood group O D– lacking irregular red blood cell (RBC) antibodies and with anti-A and anti-B titers of less than 128. Early: posttransfusion PLT count at not more than 8 hours after transfusion minus pretransfusion PLT count obtained not more than 8 hours before transfusion. Follow-up: posttransfusion PLT count at at least 16 to not more than 24 hours after transfusion minus pretransfusion PLT count obtained not more than 8 hours before Transfusion Early: (early count increment/number of PLTs transfused x 0.67) x blood volume (L) x 100 Follow-up: (follow-up count increment/number of PLTs transfused x 0.67) x blood volume (L) x 100.

		Sepsis 1: 141 (72) 2: 55 (52) 3: 2 (25) Necrotizing enterocolitis 1:0 2:7 (7) 3: 0 (0) Venous catheter thrombosis† 1: 7 (4) 2: 1 (1) 3: 0 Cerebral sinus venous thrombosis‡ 1,2,3: 0 0 0 Maternal RBC alloimmunization 1:7 (4) 2: 0 3: 0 Trisomy 21 1: 4 (2) 2: 1 (1) 3: 0 Intrauterine growth restriction or preeclampsia 1: 4 (2) 2: 12 (11) 3: 3 (37) Other 1: 31 (16) 2: 19 (18) 3: 3 (37) Unknown 1:3 (1) 2:10 (10)				Follow up count increment 1: 60 (19-100) 2: 38 (-0.2 to 77) 3: 4 (-38 to 46), p=0.082 Folow up percentage of PLT recovery: 1: 39 (9-70) 2: 37 (7-66) 3: 21 (-11 to 52), p=0.837 **Sensitivity analysis** *Early count increment* ($x10_9$/L) Multivariable adjustment‡ 1: 112 (87-137) 2: 59 (37-82) Absolute difference: 55 (32-74) % difference: 49 (37-54) P=0.000 *Early percent PLT recovery* Multivariable adjustment 1: 78 (56-99) 2: 62 (43-82) %difference: 16 (-3 to 34) P=0.092	In this formula, 0.67 is a factor to correct for splenic pooling. multivariable adjustment for timing of posttransfusion PLT count, neonate characteristics (sex, gestational age at birth, birthweight, Apgar score), and clinical condition (need for endotracheal mechanical ventilation, presence of patent ductus arteriosus, sepsis, necrotizing enterocolitis, IVH, and or major hemorrhage during a thrombocytopenic episode)

		3:0 (0) Groups comparable at baseline? newborns in NICU-1 and -3 were less premature than in NICU-2.				*Follow-up count increment* (x109/L) Multivariable adjustment 1: 62 (19-106) 2: 39 (-1 to 80) Abolute difference: 23 (-2 to 47) %difference: 37 (-10 to 44) p=0.067 *Follow-up percent PLT recovery* Multivariable adjustment: 1: 40 (7-74) 2: 36 (5-67) %difference: 4 (-18 to 27) p=0.714	

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
Honohan, 2012	Likely: baseline characterics in three selected NICU's are different.	unlikely	Likely: in the NICU's the timing of measurement of increment count differed.	unlikely

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.**
5. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
6. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
7. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
8. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	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 adj2 gestation*) or SGA or NICU or neonatal intensive care unit*.ti,ab. or (gestational age adj2 "32")).ab,ti. (226552) 2 (platelet adj1 (product or products)).ti,ab. (392) 3 ((additive adj1 solution adj2 platelet*) or (additive adj1 solution adj2 plt*)).ti,ab. (134) 4 ((hyperconcentrate* or dry or (volume adj1 reduced) or (high adj1 concentrat*) or (small adj1 volume)) adj2 (platelet* or plt*)).ti,ab. (148) 5 2 or 3 or 4 (657) 6 1 and 5 (6)	7
Embase (Elsevier)	1. '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 NEXT/2 gestation*):ab,ti OR sga:ab,ti OR nicu:ab,ti OR 'neonatal intensive care unit':ti,ab OR (gestation* NEAR/3 32):ti,ab 2. (((hyperconcentrate* OR dry) NEAR/2 (platelet* OR plt*)):ti,ab OR (volume NEAR/1 reduced NEAR/2 (platelet* OR plt*)):ti,ab OR (small NEXT/1 volume NEAR/2 (platelet* OR plt*)):ti,ab OR (high NEAR/1 concentrat* NEAR/1 (platelet* OR plt*)):ti,ab) 3. (additive NEXT/1 solution NEXT/2 platelet*):ti,ab OR (additive NEXT/1 solution NEXT/2 plt*):ti,ab 4. (platelet NEXT/1 (product OR products)):ti,ab 5. 2 or 3 or 4 6. 1 and 5 N=6 waarvan 1 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Schoenfeld H, Muhm M, Doepfmer UR, Kox WJ, Spies C, Radtke H. The functional integrity of platelets in volume-reduced platelet concentrates. Anesth Analg. 2005;100(1):78-81	Exclusie: in vitro testen van trombocyten hemostatische functie voor en na volume reductie van trombocytenconcentraat.

3.6 Alternatieven voor trombocytentransfusie en additieven bij patiënten met een tijdelijke of chronische trombocytopenie in de profylactische setting

Uitgangsvraag

Voor patiënten met een tijdelijke aanmaakstoornis (chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie) of patiënten met een chronische aanmaakstoornis (beenmergziekte):

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

3.6.1 Wat zijn de alternatieven voor trombocytentransfusies?

3.6.2 Welke bijdragen hebben antifibrinolytica als additieve behandeling bij profylactische trombocytentransfusies?

Inleiding

Als direct alternatieven voor trombocytentransfusie kunnen worden genoemd: trombopoietine mimetica (door stimulatie van de endogene trombocyten productie); desmopressine (door verhoging van de vWF concentratie waardoor betere endotheel adhesie); rFVIIa, fibrinogeen of rFXIII (waardoor verbeterde vorming van cross-linked fibrine). Ook toekomstige behandelingen met artificiële en gemodificeerde trombocyten zoals gevriesdroogde trombocyten, hemostatische (nano)partikels of plaatjesmembraan deeltjes, waarvoor op nu nog alleen dierexperimenteel bewijs is gerapporteerd, kunnen wellicht directe alternatieven voor trombocyten transfusies gaan worden.Het product bevroren bloedplaatjes (frozen platelets), dat ontwikkeld is door het Amerikaanse leger en van oudsher wordt toegepast bij oorlogsverwondingen, lijkt nu steeds meer in de belangstelling te staan als alternatief voor trombocytentransfusie.

De werkgroep is van mening dat ook het niet-profylactisch toedienen van trombocytentransfusies een alternatieve strategie kan zijn.

De noodzaak voor alternatieven voor trombocytentransfusies wordt ingegeven door het toenemend gebruik van trombocytentransfusies (2,4 miljoen eenheden in Europa (Van Hoeven, 2015) en 1,3 miljoen eenheden in de Verenigde Staten (Whitaker, 2015)), terwijl tegelijkertijd fundamentele vragen over de effectiviteit van profylactische trombocytentransfusies deels onbeantwoord blijven. RCT's b enadrukken dat het trombocytenaantal alleen een slechte voorspeller is van bloedingen en dat andere factoren moeten worden meegewogen als risicovoorspeller (Desborough, 2016).

Ondanks de toegenomen toepassing blijven trombocytentransfusies kostbare bloedproducten, die mede door hun korte houdbaarheid en specifieke bewaareigenschappen niet altijd en overal beschikbaar zijn. Een andere overweging is dat trombocytentransfusies gepaard gaan met soms ernstige transfusiereacties, met name bacteriële contaminatie, allergische/anafylactische reacties en koortsreacties. Alternatieven voor trombocytentransfusies kunnen in spoedsituaties sneller worden toegepast, met mogelijk betere uitkomsten ten aanzien van vermindering/voorkómen van bloedingen. Patiënten die bloedtransfusies weigeren, zoals Jehova's getuigen, of patiënten die refractair zijn op trombocytentransfusies, zouden kunnen worden geholpen bij alternatieve behandelingen. Ten slotte, de beperkte toegang tot veilige bloedproducten in grote delen van de wereld benadrukt de noodzaak voor alternatieve behandelingen voor bloedtransfusie.

Beperkingen van de gestelde uitgangsvragen

De indicatie voor alternatieven wordt beperkt tot de profylactische toediening. Daardoor blijven buiten beschouwing de indicaties bij bloedingen (therapeutische indicatie) en bij ingrepen/operaties ingeval van trombocytopenie. De therapeutische setting zal in een ander deel van deze richtlijn worden beschreven, deze teksten worden volgend jaar verstuurd voor commentaar en autorisatie.

Patiënten zonder trombocytopenie, maar met een (verworven) trombopathie worden evenmin in deze module meegenomen. Voor deze groep wordt verwezen naar de richtlijn antitrombotisch beleid (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html) en naar de nieuw te resiveren richtlijn congenitale trombopathie.

Omdat kunstmatige trombocytensubstituten nog te experimenteel zijn en niet beschikbaar voor de Nederlandse situatie heeft de werkgroep ervoor gekozen deze alternatieven niet mee te nemen. Dit geldt ook voor het product bevroren bloedplaatjes (frozen platelets). In de toekomst is er wellicht wel plaats voor deze middelen in de richtlijn.

Zoeken en selecteren

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in de volgende systematische vraag:

Voor patiënten met een tijdelijke aanmaakstoornis (chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie) of patiënten met een chronische aanmaakstoornis (beenmergziekte):

- Wat zijn de alternatieven voor trombocytentransfusies?
- Welke bijdragen hebben antifibrinolytica als additieve behandeling bij profylactische trombocytentransfusies?

P1: patiënten met trombocytopenie door een tijdelijke aanmaakstoornis (chemotherapie geïnduceerde) of
P2: door chronische aanmaakstoornis;
I: alternatief of additief;
C: placebo of profylactische trombocytentransfusie;
O: bloedingen.

- Aantal en ernst van bloedingsepisodes binnen 30 dagen na aanvang van de studie:
  - aantal patiënten met minimaal een bloeding WHO-graad 2 of groter;
  - totaal aantal dagen met bloeding per patiënt;
  - aantal patiënten met minimaal een ernstige of levensbedreigende bloeding (=WHO-graad 3 en 4);
  - tijd van randomisatie tot eerste bloedingsepisode.
- Mortaliteit (all-causes, secundair aan bloeding of infectie) binnen 30 en 90 dagen na aanvang trial
- Aantal trombocyten transfusies per patiënt en aantal units per patiënt binnen 30 dagen na aanvang van de trial
- Ongewenste neveneffecten van de behandeling (transfusiereacties, transfusie overgedragen infecties, trombo-embolie, ontwikkeling trombocytenantilichamen, ontstaan van refractairiteit binnen 30 en 90 dagen na aanvang van de trial.

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

Samenvatting literatuur

De P omvat twee patiëntengroepen, waarvoor beiden een separate Cochrane review beschikbaar is (Desborough, 2016a; Desborough, 2016b). Deze systematische reviews zijn als uitgangspunt voor de uitwerking van deze vraag genomen. Studies over additieven bij chronische aanmaakstoornissen zitten in de review. Over additieven bij tijdelijke aanmaakstoornissen is een losse systematische review geschreven die voor deze richtlijn is gebruikt (Estcourt, 2016). De resultaten worden per patiëntengroep beschreven.

Patiënten met tijdelijke aanmaakstoornis

Zoeken en selecteren

Voor de Cochrane review van Desbourough (2016a) is van 1946 tot 19 mei 2016 systematisch gezocht in de volgende databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, PubMed, CINAHL, UKBTS/SRI Transfusion Evidence Library, Web of Science, LILACS, IndMed, KoreaMed, PakMediNet (Desborough, 2016a). Ook werd gezocht in verschillende databases naar nog lopende trials.

In de Cochrane review worden de volgende alternatieven meegenomen:

- kunstmatige trombocyten substituten;
- plasmaproducten;
- rFVIIa;
- fibrinogeen;
- TPO- mimetica;
- DDAVP.

De antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur (TXA) en epsilon aminocaproic zuur (EACA) worden voor patiënten met een tijdelijke aanmaakstoornis in een separate Cochrane review beschreven (Estcourt, 2016). Deze review en de resultaten worden verderop in de tekst (zie kop antifibrinolytische middelen) besproken.

De literatuurzoekactie leverde 3583 unieke treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd vergelijkend onderzoek bij patiënten met hematologische maligniteiten die behandeld worden met chemotherapie of stamceltransplantatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 157 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 149 studies geëxcludeerd, en 8 studies definitief geselecteerd. Er werden 6 lopende studies benoemd die mogelijk relevant zijn, maar ten tijde van de Cochrane nog niet gepubliceerd waren:

- EudraCT 2015-000929-37 (website bekeken september 2017: nog geen resultaten beschikbaar).
- NCT01397149: studie is afgebroken i.v.m. te weinig inclusies.
- NCT01656252: This study has been terminated. Study stopped per Novartis request due to futility from another study.

- NCT01890746 (website bekeken september 2017: studie afgerond, maar geen peer reviewed publicatie gevonden).
- Popat 2015 NCT01000051 (website bekeken september 2017: this study is ongoing, but not recruiting participants)
- Vadhan-Raj 2010 (website bekeken september 2017: studie afgerond maar geen peer reviewed publicatie gevonden).

Geen van deze studies is bij het schrijven van deze module (oktober 2017) inmiddels beschikbaar.

Resultaten

Acht onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse van de Cochrane review. 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.

Er werden 10 trials in acht referenties met 554 participanten geïncludeerd. Zes trials (336 participanten) includeerden alleen deelnemers met acute myeloide leukemie die intensieve chemotherapie ondergingen, twee trials (38 participanten) includeerden participanten met lymfoom die intensieve chemotherapie ondergingen en twee trials (180 participanten) onderzochten participanten met allogene stamceltransplantatie. Mannen en vrouwen zijn evenredig vertegenwoordigd in de onderzoeken. De leeftijd ligt tussen de 16 en 81 jaar. Alle onderzoeken werden uitgevoerd in hoge-inkomens landen. Acht trials rapporteren dat de leveranciers van het product de trial sponsorden, twee trials rapporteren niet of zij sponsoring ontvingen. Er werden geen studies gevonden naar fibrinogeen concentraat, recombinant geactiveerd factor VII of desmopressine.

Negen trials vergeleken TPO-mimetica met placebo of standaard zorg en trombocytentransfusie; zeven gebruikten pegylated recombinant human megakaryocyte growth and differentiation factor (PEG-rHuMGDF) en twee gebruikten recombinant human thrombopoietin (rhTPO). Een trial vergeleek een plasma product (trombocyten-arme plasma) met trombocytentransfusie. De doseringen in de trials varieerde van 2,5 µg/kg (Archimbaud 1999-T1; Archimbaud 1999-T2; Moskowitz 2007-T1; Schiffer 2000) tot 30 µg/kg (Geissler 2003-T2) voor PEG-rHuMGDF. Patiënten behandeld met rhTPO ontvingen 300 units/kg in een trial (Miao, 2012) en 15.000 units in een andere trial (Han, 2015). Er was heterogeniteit in de duur van behandeling (van een enkele dosis tot 28 dagen behandeling) en timing van de behandeling (van zes dagen voor start van de chemotherapie tot 11 dagen na start van chemotherapie). Van belang is te melden dat PEG-rHuMGDF inmiddels is teruggetrokken in verband met de ontdekking dat in sommige gevallen voor zowel patiënten als gezonde vrijwilligers antiplatelet antibodies ontwikkelden resulterend in een langere trombocytopenie (Li, 2001). Deze bevinding is meegenomen in het graderen van de bewijskracht en het trekken van conclusies voor deze richtlijn.

De auteurs van de Cochrane concluderen, dat alle studies die werden geïncludeerd een hoog risico op bias hebben, en dat een meta-analyse niet mogelijk was in zeven trials door problemen met de manier waarop de uitkomsten gerapporteerd zijn. Zo wordt dezelfde controlegroep in verschillende studies gebruikt (meta-analyse is niet mogelijk omdat deze patiënten dan meegenomen worden als individuele patiënten); en worden de patiënten die eerst in een studie worden geïncludeerd later in een andere studie geïncludeerd. Ook

wordt de data van verschillende interventie-armen samen gerapporteerd of wordt de data gerapporteerd als mediaan met range.**TPO-mimetica**

Bloedingen

Aantal patiënten met minimaal een bloedingsepisode

Drie trials (210 participanten) rapporteerden een hoger aantal participanten met minimaal een bloeding (Geissler, 2003-T1; Geissler, 2003-T2; Han, 2015). Slechts een studie rapporteerde de uitkomsten dusdanig dat deze geanalyseerd kon worden (Han, 2015). Er was geen bewijs van een verschil in het risico op bloedingen tussen patiënten behandeld met een TPO-mimetica of placebo of standaard zorg in aanvulling op een trombocytentransfusie (OR 0.40, 95% CI 0.10 tot 1.62, een studie, 120 patiënten, zeer lage bewijskracht).

De andere twee studies rapporteerden de data van controlegroep en interventiegroep samen. Deze rapporteerden dat 22,5% van de participanten behandeld met een TPO mimeticum in vergelijking met 50% van de patiënten die placebo of standaard zorg kregen, minimaal een bloedingsepisode kregen.

Aantal patiënten met minimaal een ernstige of levensbedreigende bloeding

Drie studies (209 participanten) rapporteerden het aantal patiënten met minimaal een episode van een ernstige of levensbedreigende bloeding (Geissler, 2003-T1; Geissler, 2003-T2; Han, 2015). Er is geen bewijs voor een verschil in het risico op een levensbedreigende bloeding tussen participanten die behandeld werden met TPO mimeticum in vergelijking met de controlegroep na 30 dagen (OR 1,46, 95% CI 0,06 tot 33,14, drie studies, 209 patiënten, zeer lage bewijskracht) of 90 dagen OR 1,00, 95% CI 0,06 tot 16,37 (een studie, 120 patiënten, zeer lage bewijskracht).

Overige uitkomstmaten ten aanzien van bloedingen

Er werden geen onderzoeken gevonden waarin het aantal dagen met bloeding per patiënt, aantal patiënten met minimaal één ernstige of levensbedreigende bloeding of tijd van randomisatie tot eerste bloedingsepisode werd gerapporteerd.

Mortaliteit

Vijf trials (266 participanten) rapporteerden all-cause mortaliteit. Data van vier trials kon niet worden meegenomen in de meta-analyse omdat de interventie en/of controlegroepen samen werden gerapporteerd. Er is geen bewijs voor een verschil in all-cause mortaliteit tussen patiënten behandeld met TPO-mimetica versus controle na 30 dagen (OR niet berekenbaar, een studie, 120 patiënten, zeer lage bewijskracht) of 90 dagen (OR 1,00, 95% CI 0,24 tot 4,20, een studie, 120 patiënten, zeer lage bewijskracht). Twee van de studies die niet in de meta-analyse konden worden meegenomen rapporteerden mortaliteit van 0% tot 9,3% in de gecombineerde TPO mimeticum arm en 11,8% in de gecombineerde controle arm van de studie. Twee andere trials rapporteerden een mortaliteit na 90 dagen van 13,6% in de interventiearm en 25% in de controlearm.

De mortaliteit secundair aan bloedingen of infecties werd in geen van de studies gerapporteerd.

Trombocytentransfusies

Aantal trombocyten transfusies per patiënt en aantal units per patiënt binnen 30 dagen na aanvang van de trial

Zes trials (378 participanten) rapporteerden trombocytentransfusies per patiënt. In één studie werden de resultaten zo gepresenteerd dat deze geschikt waren voor meta-analyse (Han, 2015). Er was een significante afname in behoefte aan transfusie tussen participanten die TPO-mimetica kregen in vergelijking met de controlegroep (mean difference -3 units 95% CI -5,39 tot -0,61, een studie, 120 patiënten, zeer lage bewijskracht). Trombocytentransfusies per patiënt werden gepresenteerd als medianen in vijf van de trials. De range van de medianen was 4 tot 10 trombocytentransfusies per participant die TPO-mimetica ontvingen en 4 tot 8 transfusies voor participanten die een placebo of standaard zorg kregen.

Adverse effects van de behandeling

Transfusiereacties: geen trial rapporteerde transfusiereacties.

Transfusie overgedragen infecties: geen trial rapporteerde transfusiereacties.

Tromboembolie: Zeven trials (498 participanten) rapporteren tromboembolische events. Twee trials rapporteren data op een manier die meta-analyse mogelijk maakt. Geen enkele patiënt in deze trials had een trombo-embolie (Han, 2015; Miao, 2012).

Voor de overige vijf trials kon de data niet gecombineerd worden omdat de interventie en controlearmen gecombineerd waren. De ratio trombo-embolische varieerde van 0% tot 9.1% voor participanten die TPO-mimetica kregen tot 5.9% tot 15.8% voor patiënten in de controlegroep.

Ontwikkeling trombocytenantilichamen: geen van de geïncludeerde trials rapporteerde transfusiereacties de ontwikkeling trombocytenantilichamen.

Ontwikkeling van trombocyten refractairiteit: geen trial rapporteerde de ontwikkeling van trombocyten refractairiteit.

Geneesmiddelen reacties binnen 30 en 90 dagen na aanvang van de trial: zes trials (385 participanten) rapporteren bijwerkingen tegen de middelen. De data voor trials kon niet gecombineerd worden omdat de controlearmen en interventiearmen gecombineerd werden, een studie rapporteerde de controlearm individueel een interventiearmen gecombineerd (Miao, 2012) en in drie trials werd het aantal events onvoldoende duidelijk gerapporteerd om data-extractie mogelijk te maken. Geneesmiddel reacties werden vaker gerapporteerd bij participanten die TPO-mimetica ontvingen (1,5% tot 17,1%) dan de placebo- of standaard zorggroep (0%), maar het type reactie was niet consistent tussen de trials en geen van de trials rapporteerde hetzelfde type adverse event (met uitzondering van trombo-embolie hierboven gerapporteerd).

Plasmaproducten

Eén trial met 18 participanten vergelijkt een plasmaproduct met trombocytentransfusie (Higby, 1974). De patiënten kregen tweemaal per week een transfusie die gestart werd bij een trombocytengetal van minder dan $30x10^9$/l en die werd gecontinueerd tot het getal boven de $30x10^9$/l uit kwam en ten minste twee dagen bleef zonder transfusie. Omdat

deze studie in begin jaren ’70 werd uitgevoerd zijn er zorgen over de generaliseerbaarheid van deze resultaten naar de huidige situatie: er zijn mogelijk verschillen in de kwaliteit van de trombocyten en wijzigingen in de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten. Het is echter onwaarschijnlijk dat een vergelijkbare trial opnieuw zal worden uitgevoerd wegens ethische bezwaren: de controle-arm stelt patiënten bloot aan een transfusieproduct dat mogelijk schadelijk is en naar verwachting geen voordelen voor de patiënt oplevert. Deze kleine studie kan niet worden beoordeeld op de gekozen uitkomstmaten: bloeding, mortaliteit, adverse effect of andere uitkomstmaten. Daarom is besloten om de resultaten van deze trial niet uitvoering in deze richtlijn te beschrijven.

Antifibrinolytica

Deze middelen worden beschreven in de Cochrane review van Estcourt (2016). Dit is een update van een eerdere systematische review. Studies over patiënten met een hematologische ziekte (maligne of niet maligne) en ernstige trombocytopenie door beenmergfalen (secundair aan de ziekte of door de behandeling) waarvoor trombocytentransfusies nodig waren en waarin antifibrinolitica (tranexaminezuur en epsilon aminocaproinzuur (EACA) als additief middel werden toegepast, werden geïncludeerd. Er werd gezocht tot maart 2016. De originele search (januari 2013) leverde 953 unieke hit op. De aanvullende search (maart 2016) leverde 322 mogelijk relevante hits op. Uiteindelijk werden vier afgeronde onderzoeken met in totaal 95 patiënten geïncludeerd. Tevens zijn drie studies geschikt voor inclusie, maar deze studies zijn bij het schrijven van deze richtlijn (oktober 2017) nog niet afgerond:

- Problema, 2014.
- Treatt, 2015.
- A-treat, 2015.

Drie studies onderzoeken TXA in de reductie van bloedingen tijdens behandeling van AML (Avvisati, 1989; Fricke, 1991; Shpilberg, 1995). De resultaten van een van deze studies (8 patiënten) kunnen echter niet worden meegenomen door ernstige methodologische beperkingen van de studie (Fricke, 1991). Een studie evalueerde het effect van EACA voor bloedingen tijdens inductie chemotherapie voor acute leukemie (Gallardo, 1983)

TXA versus placebo

De resultaten van twee studies (68 patiënten) die TXA vergleken met placebo worden hier beschreven. De populatie verschilde per studie: APML-patiënten die inductie chemotherapie ondergingen (12 patiënten) (Avvisati, 1989) en AMLS (56 patiënten) die verschillende therapieën ondergingen (Shpilberg, 1995). In de studie van Avvisati werden naast de onderzochte interventie (of placebo) trombocytentransfusies (6 tot 8 units/m^2) gegeven voor de eerste zeven dagen en additioneel voor bloedingen; en erytrocyten werden gegeven om de hemoglobineconcentratie boven 90g/l te houden. In Shpilberg werden trombocytentransfusies (4 units/m^2) gegeven onafhankelijk van de waarden, maar alleen wanneer een klinisch significante bloeding optrad. Erytrocyten werden gegeven om de hemoglobinewaarde boven 90g/l (5,5 mmol/l) te houden.

Bloedingen

Twee studies rapporteerden bloedingen, echter op een andere manier. Shpilberg (1995) rapporteerde het gemiddelde aantal bloedingsevenementen per patiënt: tijdens inductie chemotherapie was er geen verschil in het aantal bloedingen tussen de TXA en placebo (38 patiënten, mean difference: 1,70 bloedingen (95%CI: -0,37 tot 3,77). Ook tijdens consolidatie chemotherapie werd er geen verschil gezien (18 patiënten, MD −1,50 bloedingen (95% CI −3,25 tot 0,25)). Opmerkelijk hier is dat de auteurs van het originele artikel rapporteren dat er een significant verschil gevonden werd. De auteurs van de Cochrane review geven aan dit niet te kunnen verklaren omdat niet wordt vermeld welke statistische analyses uitgevoerd werden.

Avvisati (1989) rapporteerde bloeding als een cumulatieve score in de eerste observatieperiode (dag 2 tot 7), tweede periode (dag 8 tot 14) en overall score. De studie meldt dat er een reductie in de overall cumulatieve bloedingsscores was in de TXA-groep (p=0,0045).

Mortaliteit

Geen van de studies rapporteerde all-cause mortaliteit en mortaliteit door trombo-embolie. De studie van Shpilberg (1995) (56 patiënten) rapporteerde mortaliteit secundair aan een bloeding, en stelt dat er geen fatale bloedingen waren.

Aantal trombocyten transfusies per patiënt en aantal units per patiënt

Geen van de studies rapporteerde het aantal trombocytentransfusies per patiënt. De studie van Shpilberg rapporteerde het aantal units per patiënt. Tijdens inductietherapie was er geen verschil in het aantal units per patiënt (38 patiënten, mean difference -1,00 units (95%-CI -9,11 tot 7,11). Tijdens consolidatietherapie was er een afname in het aantal trombocytencomponenten per patiënt (18 patiënten, MD −5,60, 95%CI −9,02 tot −2,18).

Adverse effects

Tromboembolie: Twee studies rapporteren het optreden van een tromboembolie (68 patiënten). Er werden in geen van beide studies gevallen gerapporteerd.

Geneesmiddelbijwerking: Avvisatie rapporteerde de bijwerkingen van de antifibinolytica niet. Shpilberg (1995) (56 patiënten) rapporteerden dat er geen bijwerkingen werden gezien.

Bijwerking van de transfusie: werd in geen van de studies gerapporteerd.

Epsilon aminocaproic acid (EACA) versus placebo

Er was slechts één trial die EACA vergeleek met placebo (Gallardo, 1983). Dit was een abstract die een gerandomiseerde studie beschrijft in volwassen patiënten (n=19) die remissie inductie ondergaan voor acute leukemie (AML en ALL). Alle patiënten ontvingen trombocytentransfusies bij trombocytopenie (<20x10^9/l). Een arm van de studie ontving AECA (100mg/kg oplaaddosis en 12 tot 24 gram de opvolgende dagen), en de andere arm niet.

Bloedingen

Geen van de studies rapporteerde het aantal en de ernst van bloedingsepisodes binnen 30 dagen na aanvang van de studie.

Mortaliteit

De studie van Gallardo rapporteerde niet de mortaliteit (all cause) of mortaliteit ten gevolge van een bloeding. De studie rapporteert dat er geen patiënten overleden ten gevolge van een trombose (18 patiënten).

Aantal trombocytentransfusies of units

De studie rapporteert niet het aantal transfusies of units per patiënt. De studie rapporteert wel dat het aantal transfusies per dag at risk lager was bij patiënten die EACA kregen: 1 per 13,3 dagen at risk versus 1 per 10,5 dagen at risk. Echter de auteurs noteren dat dit niet significant was (geen p-waarde)

Adverse events

Er werden geen specifieke bijwerkingen van de antifibrinolytica beschreven, hoewel de auteurs rapporteren dat de bijwerkingen minimaal waren (18 patiënten). Bijwerkingen van de transfusies werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De auteurs van de Cochrane review hebben de bewijskracht per uitkomstmaat gegradeerd met de GRADE-methodiek. Deze gradering werd voor deze richtlijn overgenomen. Een algemene opmerking over de bewijskracht voor de uitkomstmaten over bloedingen: de manier waarop bloedingen beoordeeld en gerapporteerd worden varieert erg tussen trials. Daarnaast worden bloedingen soms retrospectief geanalyseerd. Dit leidt tot een risico op bias omdat bloedingen gemist kunnen worden, en vooral meer ernstige bloedingen minder vaak gemist zullen worden. Ook bij prospectieve rapportage van bloedingen kan nog vertekening optreden doordat verschillende beoordelaars een bloeding anders zullen beoordelen en het moeilijk is om de beoordelaars te blinderen voor de interventie.

TPO-mimetica

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is zeer laag omdat er gedowngrade is vanwege beperkingen in de studie-opzet (niet geblindeerd) en imprecisie. Daarnaast werden er in de studies middelen gebruikt die teruggetrokken zijn. De resultaten van deze studies maken het daarom niet mogelijk een conclusie te trekken over TPO-mimetica die voor de Nederlandse praktijk beschikbaar zijn.

Korthoudbare Plasmaproducten

Er was een trial die PPP vergelijkt met trombocytentransfusies. Deze studie heeft een risico op bias door verschil in de baseline karakteristieken van de patiënten en onduidelijkheid over de methode van randomisatie. Verder is voor alle uitkomstmaten met twee niveaus gedowngrade naar een zeer lage bewijskracht in verband met beperkingen in de studie-opzet en imprecisie.

Antifibrinolytica

De bewijskracht voor alle uitkomsten is met een niveau verlaagd omdat alle studies naar antifibrinolytica methodologische beperkingen hadden.

TXA versus placebo: de bewijskracht voor alle uitkomstmaten is met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien imprecisie (in totaal 68 patiënten in twee studies) en heterogeniteit (andere patiëntpopulaties, verschillende therapieën). Daarnaast werd in de studie van Shpilberg (1995) trombocytentransfusies gegeven wanneer er een klinisch significante bloeding optrad (dus niet echt profylactisch).

EACA versus placebo: de bewijskracht voor alle uitkomstmaten is met twee niveaus verlaag gezien imprecisie (in totaal slechts 19 patiënten) en beperkingen in de studieopzet (enkel abstract beschikbaar, details over studie kwaliteit niet beschikbaar).

Conslusies

TPO-mimetica

- **GRADE**	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken over de effectiviteit en veiligheid van profylactische toediening van TPO-mimetica als alternatief voor trombocytentransfusies bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge een tijdelijke aanmaakstoornis. *Bronnen (Desborough, 2016a)*

Plasmatransfusies

- **GRADE**	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken over de effectiviteit en veiligheid van profylactische plasmatransfusies als alternatief voor trombocytentransfusies bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge van een tijdelijke aanmaakstoornis *Bronnen (Desborough, 2016a)*

Fibrinogeenconcentraat, recombinant activated factor VII, desmopressine

- **GRADE**	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden naar fibrinogeen concentraat, recombinant activated factor VII of desmopressine als alternatief voor profylactische trombocytentransfusies bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge van een tijdelijke aanmaakstoornis (chemotherapie of stamceltransplantatie geïnduceerd).

Antifibrinolytica: TXA

- **GRADE**	Er zijn onvoldoende gegevens om een conclusie te kunnen trekken over de additionele rol van TXA bij trombocytentransfusie in vergelijking met placebo op het optreden van bloedingen, aantal units trombocyten per patiënt, mortaliteit en bijwerkingen.

Antifibrinolytica: EACA

- **GRADE**	Er zijn onvoldoende gegevens om een conclusie te kunnen trekken over het effect van EACA in vergelijking met placebo op het optreden van bloedingen, aantal units trombocyten per patiënt, mortaliteit en bijwerkingen.

Patiënten met chronische beenmergaandoening

Voor de Cochrane review van Desborough (2016b) is van 1946 tot 27 april 2016 systematisch gezocht in de volgende databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, PubMed, CINAHL, UKBTS/SRI Transfusion Evidence Library, Web of Science, LILACS, IndMed, KoreaMed, PakMediNet (Desborough, 2016b). Ook werd gezocht in verschillende databases naar nog lopende trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde 4104 unieke treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd vergelijkend onderzoek bij patiënten van alle leeftijden met trombocytopenie door chronisch beenmergfalen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 92 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 67 studies geëxcludeerd en 7 studies definitief geselecteerd. Er werden geen studies gevonden naar plasmaproducten, fibrinogeen concentraat, rFVIIA, rFXIII, rIL6 of rIL11.

Er werden vier lopende studies benoemd die mogelijk relevant zijn, maar ten tijde van de Cochrane nog niet gepubliceerd waren:

- EudraCT 2010-022890-33: Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia due to low- and intermediate risk myelodysplastic syndromes.
- EudraCT 2014-000174-19; fficacy and Safety of Eltrombopag in Patients with Acquired Moderate Aplastic Anemia (EMAA) who are treated with Ciclosporin A Prospective Randomized Multicenter Study.
- NCT02099747: A Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Horse Antithymocyte Globuline (hATG) + Cyclosporine A (CsA) With or Without Eltrombopag as Front-line Therapy for Severe Aplastic Anemia Patients.
- NCT02158936: A Study of Eltrombopag or Placebo in Combination With Azacitidine in Subjects With International Prognostic Scoring System (IPSS) Intermediate-1, Intermediate-2 or High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS).

Ook ten tijde van het schrijven van deze richtlijn (oktober 2017) waren deze studies nog niet afgerond en/of gepubliceerd.

<u>TPO-mimetica versus placebo</u>

Er waren vijf onderzoeken met 456 participanten die TPO-mimetica vergeleken met placebo (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Het type TPO-mimetica (vier romiplostim trials en een eltrombopag trial), dosering en duur van toediening varieerde tussen trials.

<u>Aantal patiënten met minimaal een bloedingsepisode</u>

Vier onderzoeken (206 patiënten) rapporteren de uitkomstmaat aantal patiënten met minimaal een bloedingsepisode (Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). De resultaten van de studies naar romiplostim en eltrombopag zijn hier samen genomen. Er was onvoldoende bewijs om een verschil in het risico op een bloedingsepisode te detecteren tussen patiënten die behandeld werden met TPO-mimetica en placebo (RR 0,86, %-BI 0,56 tot 1,31, I2 = 0%, vier studies, 206 patiënten, lage bewijskracht).

Aantal patiënten met minimaal een ernstige of levensbedreigende bloeding

Een studie (40 patiënten) rapporteerde het aantal patiënten met minimaal een ernstige of levensbedreigende bloeding (Kantajian, 2010). Er was onvoldoende bewijs om een verschil in het risico op een ernstige of levensbedreigende bloeding te detecteren tussen patiënten die behandeld werden met TPO-mimetica en placebo (RR 0,31, 95% CI 0,04 tot 2,26, een studie, 40 patiënten, lage bewijskracht).

Overige uitkomstmaten ten aanzien van bloedingen

Aantal dagen met een bloeding per patiënt werd in geen van de studies gerapporteerd.

Mortaliteit (all-cause)

Vijf studies (456 patiënten) rapporteerden de mortaliteit (all cause) (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er was onvoldoende bewijs om een verschil in mortaliteit te detecteren tussen patiënten die behandeld werden met TPO-mimetica en placebo (RR 0,74; 95% CI 0,52 to 1,05, I^2 = 0%, vijf studies, 456 patiënten, zeer lage bewijskracht).

Mortaliteit (door bloeding)

Vijf studies (456 patiënten) rapporteerden de mortaliteit door een bloeding (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er was geen bewijs voor een verschil in mortaliteit door bloeding tussen patiënten die behandeld werden met TPO-mimetica en placebo (RR 0,44, 95% CI 0,07 to 2,69, I^2=38%, vijf studies, 457 patiënten).

Aantal patiënten die een trombocytentransfusie nodig hadden

Vier studies (206 patiënten) rapporteerden het aantal patiënten die een trombocytentransfusie nodig hadden (Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er was een significante reductie in het aantal transfusies voor patiënten die behandeld werden met TPO-mimetica in vergelijking met placebo (RR 0,76, 95% CI 0,61 to 0,95, I^2=0, vier studies, 206 patiënten, redelijke bewijskracht).

Aantal units trombocyten getransfundeerd per patiënt

Vijf studies (456 patiënten) rapporteerden het aantal units trombocyten getransfundeerd per patiënt (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er waren echter te weinig gegevens beschikbaar om deze data te gebruiken voor meta-analyse, zie tabel 3.5 (overgenomen uit Desborough, 2016b).

Tabel 3.5 Trombocytentransfusies per patiënt*

Studie	Inclusion criteria (platelet count)	Duration of follow-up	Platelet transfusions per participant (mean)			
			Placebo	Romiplostim (500µg)	Romiplostim (750µg)	eltrombopag
Kantarjian 2010	Any	16 weeks	6.08	8.08	2.43	-
Wang 2012	Any	16 weeks	3.92	0.21	6.23	-
Giagounidis 2014	< 20 x 10^9/L or ≥ 20 and bleeding	26 weeks	15.6	-	11.1	-
Greenberg 2013	Any	16 tot 20 weeks	5.8	-	3.1	-
Platzbecker 2015	< 30 x 10^9/L or transfusion dependent	26 weeks	28.8	-	-	37.8

*Resultaten zijn gerapporteerd als gemiddeld aantal trombocytentransfusies per patiënt. Standaarddeviaties werden niet in elke studie gerapporteerd.

Gemiddeld aantal transfusie episodes per patiënt
Geen trial rapporteerde deze uitkomstmaat.

Adverse events
Transfusiereacties: Een studie rapporteerde transfusiereacties (Platzbecker, 2015). Er werd in de studie een transfusiereactie gerapporteerd. Er was geen bewijs voor een verschil in de incidentie van transfusiereacties tussen patiënten die eltrombopag of placebo kregen (Peto odds ratio (pOR) 0,06; 95%CI 0,00 to 3,44, een studie, 98 patiënten, zeer lage bewijskracht).

Transfusie overgedragen infecties: deze uitkomstmaat werd in geen van de trials gerapporteerd.

Trombo-embolie: vijf studies (456 patiënten) rapporteren het optreden van trombo-embolieën (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er was geen bewijs voor een verschil in het optreden van trombo-embolieën met TPO-mimetica in vergelijking met placebo (RR 1,41; 95% CI 0,39 to 5,01, I^2=0%, vijf studies, 456 patiënten, zeer lage bewijskracht).

Ontwikkeling trombocytenantilichamen: deze uitkomstmaat werd in geen van de studies gerapporteerd.

Ontwikkeling van trombocyten refractairiteit: deze uitkomstmaat werd in geen van de studies gerapporteerd.

Geneesmiddelen reacties binnen 30 en 90 dagen na aanvang van de trial: Vijf studies (455 patiënten) rapporteerden drug reactions (Giagounidis, 2014; Greenberg, 2013; Kantarjian, 2010; Platzbecker, 2015; Wang, 2012). Er was geen bewijs voor een verschil in geneesmiddelreacties tussen TPO-mimetica en placebo (RR 1,12; 95%-CI 0,83 to 1,51, vijf studies, 455 patiënten, lage bewijskracht).

DDAVP versus placebo
Een studie met acht participanten vergeleek DDAVP met placebo (Mannuci, 1986). De enige uitkomstmaat die in deze trial werd gerapporteerd was duur van de bloedingstijd. Dit is een test die de bloedingsneiging inschat en wordt gedaan door een kleine snede in de onderarm van de participant te maken en te meten hoe lang het duurt voor de bloeding stopt. Deze test wordt niet meer gebruikt en wordt niet beschouwd als een betrouwbare test om het bloedingsrisico te meten. Er werden geen klinische uitkomsten gerapporteerd in deze studie en daarmee zijn de resultaten niet bruikbaar.

Tranexaminezuur versus placebo
Er werden geen studies naar tranexaminezuur geïncludeerd in de analyses omdat er significante methodologische beperkingen waren: de uitkomstmaat bloedingen was niet hetzelfde gedefinieerd in de interventie en controlegroep; voor slechts drie van de acht participanten was complete data beschikbaar, er is een hoog risico op rapportagebias en

een van de acht patienten wordt beschreven in de trial terwijl deze aan de exclusiecriteria voldeet (Fricke, 1991).

Korthoudbare Plasmaproducten, fibrinogeen concentraat, rFVIIA, rFXIII, rIL6 of rIL11.
Er werden geen studies gevonden naar deze middelen.

De bewijskracht is overgenomen uit de Cochrane review. Daar beschrijven ze dat de bewijskracht voor alle uitkomstmaten een punt is verlaagd gezien er bij alle studies een verhoogd risico op bias is in verband met belangen van de auteurs (deelname advisory board en ontvangen van honoraria van farmaceut; farmaceut sponsorde de studie; auteur ontving sponsoring, was consultant, werknemer en/of bezit aandelen van de farmaceut). Verder werd de bewijskracht voor alle uitkomstmaten behalve aantal trombocytentransfusies, verlaagd in verband met imprecisie (underpowered). Voor mortaliteit, transfusiereacties en trombo-embolie werd wegens ernstige imprecisie met twee niveaus verlaagd.

Conclusies

TPO-mimetica

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat er minder trombocytentransfusies nodig zijn door behandeling met TPO-mimetica in vergelijking met placebo bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge van een chronische aanmaakstoornis. *Bronnen (Desborough, 2016b)*

TPO-mimetica

Laag of Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over het verschil in: • het risico op minimaal een bloedingsepisode (bewijskracht laag); • het aantal patiënten met minimaal één ernstige of levensbedreigende bloeding (bewijskracht laag); • geneesmiddelenreacties (bewijskracht laag); • mortaliteit (all cause) (bewijskracht zeer laag); • mortaliteit (secundair aan een bloeding) (bewijskracht zeer laag); • het aantal units trombocyten dat wordt getransfundeerd per patiënt (geen studieresultaten beschikbaar); • het aantal transfusiereacties (geen studieresultaten beschikbaar); • transfusie overgedragen infecties (geen studieresultaten beschikbaar); • optreden van trombo-embolie (geen studieresultaten beschikbaar) met behandeling met TPO-mimetica in vergelijking met placebo bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge van een chronische aanmaakstoornis. *Bronnen (Desborough, 2016b)*

- **GRADE**	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden naar DDAVP, tranexaminezuur, trombocyten-arme plasmaproducten, fibrinogeen concentraat, recombinant activated factor VII, rFXIII, rIL6 of rIL11, DDAVP en tranexaminezuur bij patiënten met trombocytopenie door chronisch beenmerg falen.

Overwegingen

Het belang van het nagaan van alternatieven voor trombocytentransfusies wordt in de inleiding toegelicht. Uit de gepubliceerde studies en de uitgevoerde Cochrane analyses komt geen of te weinig bewijs naar voren om betrouwbare conclusies te trekken over de effectiviteit en veiligheid van alternatieven voor trombocytentransfusies. Dit geldt voor zowel tijdelijke als chronische aanmaakstoornis.

De lopende studies bij patiënten met een tijdelijke aanmaakstoornis zijn te klein voor belangrijke wijzigingen in de huidige bewijskracht, waarmee het huidige beleid ook na publicatie van de nieuwe data niet zal veranderen. Dit blijft een kennishiaat.

De komende 3 tot 5 jaar zullen naar verwachting ook resultaten bekend worden van nog lopende studies bij patiënten met een chronische aanmaakstoornis. Deze nieuwe data zullen wel meer bewijs opleveren of alternatieve voor trombocytentransfusies (i.c. TPO-mimetica) een rol gaan spelen in de behandeling en management van patiënten met een chronische aanmaakstoornis.

Voor wat betreft de additieve therapieën bij trombocytentransfusies ligt de nadruk uitsluitend op toepassing van antifibrinolytica. De gepubliceerde studies zijn te klein en voldoen methodologisch niet. Ook hier is het wachten op resultaten van lopende studies die binnen 3 tot 5 jaar worden verwacht.

Aanbeveling

Bij gebrek aan studies kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor alternatieven voor profylactische trombocytentransfusies bij tijdelijke of chronische aanmaakstoornis; noch voor behandelingen met tranexaminezuur.

Literatuur

Desborough M, Estcourt LJ, Doree C, et al. Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2016a;22;(8):CD010982.

Desborough M, Hadjinicolaou AV, Chaimani A, et al. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2016b;31;10:CD012055. Review. PubMed PMID: 27797129.

Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016.

Van Hoeven LR, Janssen MP, Rautmann G. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2012 report. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM), Strasbourg, France. https://www.edqm.eu/sites/default/files/the_collection_testing_and_use_of_blood_and_blood_components_in_europe 2012_report.pdf. 2015.

Whitaker BI, Rajbhandary S, Harris A. The 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey Report. American Association of Blood Banks. Available at: http://www.aabb.org/research/hemovigilance/bloodsurvey/Pages/default.aspx. 2015.

Desborough MJ, Smethurst PA, Estcourt LJ, et al. Alternatives to allogeneic platelet transfusion. Br J Haematol. 2016;175(3):381-392. doi:10.1111/bjh.14338. Epub 2016 Sep 21. Review.

Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood. 2001; 98(12):3241–8. (PubMed: 11719360).

5 Evidence-tabellen

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Desborough, 2016a individual study characteristics deduced from Desborough	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to 19 may 2016* **A**: Archimbaud 1999-T1 **B**: Archimbaud 1999-T2 **C**: Geissler 2003-T1 **D**: Geissler 2003-T2 **E**: Han 2015 **F**: Higby 1974 **G**: Miao 2012 **H**: Moskowitz 2007-T1 **I**: Moskowitz 2007-T2 J: Schiffer 2000 Study design: RCT	Inclusion criteria SR: RCT, haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Exclusion criteria SR: antifibrinolytic drugs *10 studies included* Important patient characteristics at baseline: *Number of patients; characteristics important to the research question and/or*	**TPO-mimetics:** **A**: PEG-rHuMGDF 2.5 µg/kg/day from 24 hours after the last dose of chemotherapy until a transfusion-independent platelet count ≥ 50 x 109/L. N = 24Intervention arm 2:PEG-rHuMGDF 5 µg/kg/day from 24 hours after the last dose of chemotherapy until a transfusion-independent platelet count ≥ 50 x 109/L. N = 24 **B**: Intervention arm 1:PEG-rHuMGDF 2.5 µg/kg/day as a single dose administered on day 7. N = 12Intervention arm 2:PEG-rHuMGDF 2.5 µg/kg/day for 7 days (day 8 to day 14). N = 14	**A**: placebo **B**: placebo **C**: placebo **D**: placebo **E**: placebo **G**: Standard care. N = 22 **H**: Placebo **I**: Placebo J: placebo **F**: 3 units of platelets per m2 body surface area (equivalent to 3 x 1011 platelets per m2) twice weekly. N = 9	End-point of follow-up: **A**: NR **B**: NR **C**: 28 days after the last dose of chemotherapy **D**: 28 days after the last dose of chemotherapy **E**: 60 days after the last dose of chemotherapy **F**: NR **G**: NR **H**: NR **I**: NR J: 35 days after last dose of chemotherapy For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A: -** **B**: - **C**: 1 **D**: 2 **E**: -	**TPO mimetics** Risk of Bleeding 1 trial, 120 pts OR 0.40, 95% CI 0.10 to 1.62 At least one bleeding episode 2 trials, 90 pts 22.5% versus 50%. Number of participants with at least one episode of severe or life-threatening bleeding: Three trials, 209 participants After 30 days: OR 1.46, 95% CI 0.06 to 33.14 After 90 days: OR 1.00, 95% CI 0.06 to 16.37 All-cause mortality 30 days: OR not estimable as no deaths, one trial, 120 participants	No trials assessed artificial platelet substitutes, fibrinogen concentrate, recombinant activated factor VII or desmopressin Many outcome measures were not reported on in the studies.

	<u>Setting and Country</u>: A: NR B: NR C: Europe and Australia D: Europe and Austalia E: China F: USA G: China H: USA I: USA J: USA <u>Source of funding:</u> NR	*for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...* Patients: A: AML B: AML C: AML receiving consolidation therapy D: AML receiving consolidation therapy E: haematological malignancy F: AML G: Malignant blood cell disorder H: Diagnosis of follicular lymphoma, grade III, DLBCL, transformed DLBCL, anaplastic large cell lymphoma, mantle cell lymphoma and peripheral T cell I: grade III follicular lymphoma,	**C**: PEG-rHuMGDF 30 µg/kg as a single dose on day -6. N =37 **D**: PEG-rHuMGDF 30 µg/kg, 13 doses from day -6 to day +6. N = 35 **E**: rhTPO 15,000 units daily, from day +1 until platelet count > 20 x 109/L for 7 days or 60 days. N = 60 **G**: Intervention arm 1:rhTPO 300 units/kg/day (Sansei Shengyang Pharmaceutical company product) from day +1 until platelet count of 50 x 109/L or platelet count > 20 x 109/L for 7 days. N = 23Intervention arm 2:rhTPO 300 units/kg/day from day +4 until platelet count of 50 x 109/L or platelet count > 20 x 109/L for 7 days. N = 20Intervention arm 2:rhTPO 300 units/kg/day from day +7 until platelet count of 50 x 109/L or platelet count > 20 x 109/L for 7 days. N = 24 **H**: Intervention arm 1:PEG-rHuMGDF 2.5		**F**: 3 participants were re-randomised after initial allocation from the PPP (intervention) arm to the platelet transfusion (comparator) arm. These participants were included in the PPP analysis but were excluded from the platelet transfusion arm analysis. **G**: 31 **H**: 2 **I**: 1 J: 3	90 days: R 1.00, 95% CI 0.24 to 4.20, one trial, 120 participants Two additional trials reported all-cause mortality at 30 days that could not be included in meta-analysis with all-cause mortality of 0% to 9.3% in the combined TPO mimetic arms and 11.8% in the combined control arms (Archimbaud 1999-T1; Archimbaud 1999-T2). Two further trials reported all-cause mortality at 90 days in a manner that could not be used for meta-analysis with an all-cause mortality of 13.6% in the combined intervention arms and 25% in the combined control arms (Moskowitz 2007-T1; Moskowitz 2007-T2). <u>Number of platelet transfusions per participant</u> mean difference -3 units, 95% CI -5.39 to -0.61, one trial, 120 participants Data could not be combined in the	

		DLBCL, transformed DLBCL, anaplastic large cell lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T cell J: AML <u>N:</u> **A**: 70 **B**: 38 **C**: 46 D: 44 E: 120 F: 21 G: 120 H: 22 I: 19 J: 60 Groups comparable at baseline?	µg/kg/day on days 4 to 10 postchemotherapy. N = 8Intervention arm 2:PEG-rHuMGDF 5 µg/kg/day on days 4 to 10 postchemotherapy. N = 8 **I**: PEG-rHuMGDF 5 µg/kg/day on days 4-10 postchemotherapy. N =9 J:Intervention arm 1:PEG-rHuMGDF 2.5 µg/kg/day starting on day after last dose of chemotherapy and continuing until platelet count 50 x 109/L or 28 days (whichever came first). N = 19Intervention arm 2:PEG-rHuMGDF 5 µg/kg/day starting on day after last dose of chemotherapy and continuing until platelet count 50 x 109/L or 28 days (whichever came first). N = 19 **Platelet-poor plasma** **F**: PPP, of equal volume to the platelets in the comparator arm, twice weekly. N = 9			remaining five trials, as in four trials, the control arms had been combined and data were presented as medians <u>Thromboembolism</u> Rates of thromboembolism ranged from 0% to 9.1% for participants treated with TPO mimetics to 5.9% to 15.8% for participants treated with control. <u>Drug reactions</u> Drug reactions were reported more commonly among participants receiving TPO mimetics (1.5% to 17.1%) than placebo (0%), but the types of adverse events were not consistent between trials with no two trials reporting the same types of adverse event (with the exception of thromboembolism as reported above). **Platelet poor plasma** <u>Number of participants with at least one bleeding episode</u>	

						OR 16.00, 95% CI 1.32 to 194.62, one trial, 18 participants <u>Number of participants with at least one episode of severe or life-threatening bleeding</u> OR 4.00, 95% CI 0.56 to 28.40, one trial, 18 participants <u>Mortality secondary to bleeding</u> OR 0.30, 95% CI 0.01 to 8.35, one trial, 18 participants	
Estcourt, 2016 individual study characteristics deduced from Estcourt	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to march 2016* **A**: Avvisati, 1989 **B**: Fricke, 1991 **C**: Shpilberg, 1995 **D**: Gallardo, 1983 <u>Study design</u>: RCT A: parallel RCT B: cross-over RCT C: parallel RCT	Inclusion criteria SR: RCT, people of any haematological disorder (malignant or non-malignant) who were severely thrombocytopenic due to bone marrow failure (secondary to the disease or to its treatment) and required platelet transfusions	Describe intervention: **A**: TXA **B**: TXA **C**: TXA **D**: EACA therapy	Describe control: **A**: placebo **B**: placebo **C**: placebo **D**: no EACA therapy	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: for 14 days from start of antileukaemic treatment **B**: not reported **C**: not reported **D**: not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** **B**: **C**: **D**: **E**: **F**:	<u>TXA versus placebo (many outcome measures not reported on in the selected studies)</u> <u>Bleeding</u> Different definitions in studies: Number of bleeding events per participant. *During induction therapy:* 38 participants, mean difference (MD) 1.70 bleeding events, 95% confidence interval (CI) −0.37 to 3.77 *During consolidation chemotherapy:* 18 participants; MD −1.50	Number of platelet transfusions or number of platelet components: Neither study reported the number of platelet transfusions per participant. Number of red cell transfusions or number of red cell components: Neither study reported the number of red cell transfusions per participant.

	D: parallel RCT <u>Setting and Country</u>: A: Italy and the Netherlands B: USA C: Israel D: USA <u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship)	Exclusion criteria SR: immune thrombocytopenic purpura (ITP) *4 studies included* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N</u> **A**: 14 **B**: 8 **C**: 38 **D:** 19 *<u>Sex</u>:* **A**: % Male **B**: **C**: **….** Groups comparable at baseline?			**G**: **H**: **I**: ….	bleeding events (95% CI −3.25 to 0.25) Bleeding as a cumulative score in the first observation period “there was a reduction in the overall cumulative haemorrhagic scores in the TXA study arm (P = 0.0045)”. <u>Mortality</u> <u>Secondary to bleeding</u> 0 of 56 pts <u>Adverse events of antifibrinolytic agents</u> 0 of 56 pts EACA versus no EACA <u>Bleeding</u> bleeding as the proportion of days at risk of bleeding (defined as where the platelet count was < 20 × 109/L): capilary bleeding: 31% versus 50% (p-value not reported) Major bleeding (defined as nose bleeding requiring posterior packing, gross GI or GU bleeding and bleeds within the central nervous system (CNS):	

						15 versus 19% (p-value not reported) <u>Mortality (secondary to thromboembolism):</u> 0 of 18	
Chronic bone marrow failure							
Desborough, 2016b individual study characteristics deduced from Desborough	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to may 2016* A: Fricke 1991 B: Giagounidis 2014 C: Greenberg 2013 D: Kantarjian 2010 E: Mannucci 1986 F: Platzbecker 2015 G: Wang 2012 <u>Study design</u>: RCT Parallelgroup two-arm trials: Giagounidis 2014; Greenberg 2013; Platzbecker 2015 Parallel group threearm trials:	Inclusion criteria SR: with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure who were allocated to either an alternative to platelet transfusion We excluded people undergoing intensive chemotherapy or stem cell transfusion. Exclusion criteria SR: *7 studies included:* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: Type of patients	Describe intervention: **TPO-mimetic** **B**: romiplostim (weekly subcutaneous 750 µg) **C**: romiplostim (weekly subcutaneous 750 µg) **D**: romiplostim **F**: eltrombopag (oral 50 mg daily which was increased every two weeks based on the patients' platelet and peripheral bone marrow blast counts) **G**: romiplostim **DDVAP** **E:** desmopressin **Tranexamic acid** **A**: tranexaminic acid No randomised trial of artificial platelet substitutes, platelet-poor plasma, fibrinogen concentrate, rFVIIa, rFXIII, rIL6 or rIL11 was identified.	Describe control: **A**: placebo **B**: Placebo **C**: placebo **D**: placebo **E**: placebo **F**: placebo **G**: placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **A:** up to 2 years **B**: up to 5 years **C**: 16 weeks **D**: 16 weeks **E**: 4 hours **F**: 12 months **G**: 16 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> -	<u>Outcome measure-1</u> RR (95%-CI) **TPO-mimetic** <u>The number of participants with at least one bleeding episode</u> 0.86 (0.56 to 1.31), I2 = 0%, four trials, 206 participants, low-quality evidence <u>The number of participants with at least one episode of severe or life-threatening bleeding</u> 0.31 (0.04 to 2.26), one trial, 40 participants, low-quality evidence <u>Number of days of bleeding per participant:</u> not reported in trials <u>All-cause mortality</u> 0.74 (0.52 to 1.05), I2 = 0%, five trials, 456 participants, very low-quality evidence <u>Mortality due to bleeding</u>	<u>Facultative</u>: Brief description of author's conclusion Risk of bias assessment of individual studies: see original article. Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained

	Kantarjian 2010; Wang 201 Cross-over trials Fricke 1991; Mannucci 1986. <u>Setting and Country</u>: A: USA B: Australia, Canada, France, Germany, Italy, Poland, UK and the USA C: USA D: USA E: Italy and Spain F: Brazil, Denmark, France, Germany, Hong Kong, Italy, South Korea, Taiwan, UK and the USA G: USA <u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship)	**A**: aplastic anaemia and MDS **B**: MDS **C**: MDS **D**: MDS **E**: aplastic anaemia and familial trombocytopenia **F**: MDS and AML if no intensive treatment was planned **G**: MDS *Treatment* **A**: unclear **B**: no chemotherapy **C**: low-dose chemotherapy decitabine **D**: low-dose chemotherapy: azacitidine **E**: unclear **F**: no chemotherapy **G**: low-dose chemotherapy lenalidomide <u>N</u> **A:** 8				RR 0.44, 95% CI 0.07 to 2.69, I2 = 38%, five trials, 457 participants <u>Proportion of participants requiring a platelet transfusion</u> RR 0.76, 95% CI 0.61 to 0.95, I2 = 0, four trials, 206 participants, moderate-quality evidence <u>Transfusion reactions</u> 0.79 (0.61, 1.02), one trial, 98 participants <u>Tromboembolism</u> 1.41 (0.39 to 5.01), 5 trials, 456 participants, very low-quality evidence <u>Drug reactions</u> 1.12 (0.83 to 1.51), 5 trials, 455 participants, very low-qualty evidence <u>Number of red cel transfusions per patients</u> Participants treated with eltrombopag received mean 4. 8 units red blood cells whereas those treated with placebo received mean 6.3 units over 6 months	versus unexplained (subgroupanalysis) artificial platelet substitutes, platelet-poor plasma, fibrinogen concentrate, recombinant activated factor VII (rFVIIa), desmopressin (DDAVP), recombinant factor XIII (rFXIII), recombinant interleukin (rIL)6 or rIL11, or thrombopoietin (TPO) mimetics) or a comparator (placebo, standard of care or platelet transfusion).

		B: 250 **C**: 29 **D**: 40 **E**: 53 (8 with chronic bone marrow failure) **F**: 98 **G**: 39 Groups comparable at baseline? yes					

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 et al 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
Desborough, 2016a	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Desborourgh, 2016b	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Estcourt, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

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 RCT's).
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 (dat is 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 (dat is 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.

Hoofdstuk 4 Bloedingen en bloedbesparende technieken

In dit hoofdstuk worden de volgende uitgangsvragen uitgewerkt. Deze vragen worden tijdens de volgende commentaarronde voorgelegd. Dit is de voorlopige afbakening, en voor dit onderwerp worden waarschijnlijk nog enkele vragen uitgebreid of toegevoegd.

1. **Wat is de invloed van het tijdstip/snelheid van toedienen plasma geven op uitkomst bij acuut bloedende patiënten**
2. Wat is de effectiviteit van prehospitaal toediening van tranexaminezuur (en zo ja, welke dosering) bij acuut bloedende patiënt door
    a. Trauma
    b. Obstetrische bloeding
3. Voor welke patiënt start je het massaal bloedtransfusieprotocol? (welke tools kunnen hiervoor gebruikt worden).
4. Wat is de optimale laboratorium monitoring bij volwassenen en kinderen met een bloeding? (Viscoelastische methoden vs. conventionele testen).
5. Peri-operatief gebruik Tranexaminezuur bij kinderen
6. Effectiviteit cellsavers/ autotransfusies/ drainbloed/ tranexaminezuur bij verschillende ingrepen.
    a. NB: Voor cardiochirurgie staat dit in de EACTA-richtlijn van 2017 uitgebreid beschreven en zal niet worden opgenomen in de huidige richtlijn.
7. Wat is de effectiviteit van preoperatieve optimalisatie van anemie (met ijzer IV en oraal en EPO) bij chirurgische patiënten met anemie of met risico op anemie?

Hoofdstuk 5 Plasmatransfusies

In dit hoofdstuk worden de volgende uitgangsvragen uitgewerkt (voorlopige afbakening, tijdens ontwikkelfase kunnen vragen nog wijzigen of kunnen er nog additionele vragen worden toegevoegd). Deze vragen worden tijdens de volgende commentaarronde voorgelegd:

1. Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met verbruikscoagulopathie om spontane of procedure gerelateerde bloedingscomplicaties te voorkomen of bij purpura fulminans?
2. Wat is de beste behandelstrategie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met Streptokinase, Urokinase, Tissue Plasminogen Activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase)?
3. Is er een indicatie voor (en zo ja, hoeveel) profylactische plasmatransfusie bij patiënten met coagulopathie veroorzaakt door leverinsufficiëntie/leverfalen die een ingreep moeten ondergaan?
4. Wat zijn indicaties voor plasmatransfusies bij neonaten?

Er zullen een aantal onderwerpen die in de oude richtlijn werden beschreven bij de herziening niet worden meegenomen omdat wordt verwezen naar de ziektespecifieke richtlijn:

- Hemofilie a en b en aanverwante stollingsfactoren (en factor 13): er wordt verwezen naar de richtlijn hemofilie
- HUS en TMA – er wordt verwezen naar de TMA-richtlijn
- Anstistolling: er wordt verwezen naar de richtljin antitrombotisch beleid

Hoofdstuk 6 Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

In dit hoofdstuk worden de volgende uitgangsvragen uitgewerkt (voorlopige afbakening, tijdens ontwikkelfase kunnen vragen nog wijzigen of kunnen er nog additionele vragen worden toegevoegd). Deze vragen worden tijdens de volgende commentaarronde voorgelegd:

1. Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen voor het optreden van een allergische reactie bij een transfusie?
2. Kunnen NTproBNP, Delta NTproBNP of echocardiografie gebruikt worden om TACO van TRALI te differentiëren?
3. Ijzerstapeling bij hemato-oncologische patiënten, twee deelvragen:
    a. In welke mate beïnvloed ijzerstapeling de prognose bij hemato-oncologische patiënten (MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, Myeloproliferatieve aandoeningen (MPD of MPN)?
    b. In welke mate verbetert ontijzering de prognose bij hemato-oncologische patiënten (MDS-patiënten, post stamceltransplantatie, Myeloproliferatieve aandoeningen (MPD of MPN)?
4. Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen om TACO te voorkomen bij patiënten met een risicoprofiel?
5. Bestaat er bij de huidige bloedproducten nog een indicatie voor bestralen?
6. Optimale werkwijze gestandaardiseerde kweek

Definities en begrippen

- Volwassen /Kind:
- Neonaat: Standard definitions of neonates (up to 28 d of postnatal age) and infants (>28 d to <1 year) are used. The definition of a child is <18 years, In many cases children are admit- ted to adult wards from 16 years of age, and for these patients local blood transfusion administration transfusion policies for adults may be followed (Zie Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children 2016 gebruikte)
- TRALI Transfusion-Related Acute Lung Injury
- TACO Transfusion Associated Circulatory Overload

Kennislacunes

De kennislacunes bij deze richtlijn zullen nog worden aangevuld en aangescherpt nadat de teksten voor het tweede deel van deze richtlijn zijn afgerond.

- Bij module 1.2: Het verdient aanbeveling om een studie uit te voeren met de vraag of inflammatoire darmziekten een verhoogd risico vormen op alloantistofvorming en of profylactisch matchen voor bloedgroepantigenen bij de selectie van donorbloed van meerwaarde is.
- Bij module 1.3: De kosteneffectiviteit van het toevoegen van Jk(a) aan het preventieve matchingsbeleid bij mensen met klinische belangrijke alloantistoffen verdient nader onderzoek.
- Bij 1.5 Er is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit van ABO-identiek transfunderen versus ABO-compatibel transfunderen bij patienten die een plasmatransfusie ontvangen. Een vergelijkende studie waarbij deze transfusiestrategiëen worden vergeleken met klinische uitkomstmaten (waaronder mortaliteit en morbiditeit) is nodig.
- Bij module 3.3: Het is niet (onvoldoende) onderzocht of profylactisch trombocytentransfusie bij patiënten met een trombocytopenie die een interventie ondergaan tot minder bloedingscomplicaties leidt.
- Bij module 3.6: Het is niet (of onvoldoende) onderzocht welke alternatieve en welke additieve behandelingen voor profylactische trombocyten transfusies bij patiënten met trombocytopenie ten gevolge van tijdelijke of chronische aanmaakstoornissen leiden tot minder gebruik van trombocytenconcentraten en tot minder bloedingen. Wetenschappelijk onderzoek naar alternatieve en additieve behandelingen bij trombocytopenie blijft nodig om een effectiever en efficiënter gebruik van deze kostbare bloedproducten te bereiken.

Bijlage 1: Fysiologie van de grenzen van zuurstoftransport bij daling van het hemoglobinegehalte.

De oxygenatie van de weefsels vindt met name plaats door transport van aan zuurstof gebonden hemoglobine. Bij gewoon buitenlucht ademen is slechts een verwaarloosbaar deel zuurstof oplosbaar in plasma. Transport van het zuurstof is afhankelijk van het Hart-Minuut-Volume (HMV: Cardiac Output= slagvolume x hartfrequentie) en wordt Zuurstof transport genoemd (Oxygen Delivery = DO_2). Het zuurstofverbruik (VO_2) kan bepaald worden middels de arteriële Zuurstofcontent (arteriële Oxygen Content = CaO_2) en de gemengd veneuze zuurstofcontent in de arteria pulmonalis (CvO_2).
Het MV wordt bepaald door het slagvolume en de Hartfrequentie (HF) en de contractiliteit, maar ook door de gemiddelde bloeddruk (Mean Arterial Pressure = MAP) en de vaatweerstand (Resistance = R) (zie tabel 1 voor formules)

Tabel 1: Formules	
CaO_2	(1.38 x Hgb x SaO_2) + (0.0031 x PaO_2).
1 g/dl Hb	x 0.6206 het aantal mmol/l
CvO_2	(1.38 x Hgb x SvO_2) + (0.0031 x PvO_2).
DO_2	HMV x CO_2
VO_2	HMV x (CaO_2 – CvO_2) = HMV x (SaO2 – SvO2)
DO_2	HMV x CO2 = (SV x HF) x CO2 = MAP / R x CO2

Bij daling van het hemoglobinegehalte (hemodilutie of anemie) daalt het zuurstofcontent. Compensatie vindt plaats door toename van het slagvolume, wat slechts in geringe mate mogelijk is, toename van de hartfrequentie, toename van de zuurstofextractie en toename van het aantal geperfundeerde vaten van de microcirculatie. Gezien het feit dat er voor de oxygenatie in de long en voor de vulling van het hart tijd nodig is, zal bij extreme daling van het Hb hartfalen ontstaan en de oxygenatie te kort schieten. Naast adaptatie van het hart kan bij langer durende anemie de erytrocyten 2,3 DPG aanmaken, waardoor de zuurstofdissociatiecurve naar rechts verschuift, en er bij dezelfde PO2 meer zuurstof aan de weefsels wordt afgegeven. Deze adaptatie gebeurt niet acuut, maar duurt ongeveer 24 uur. Echter transfusie van erytrocytenconcentraten die 3-5 weken bewaard waren, en daardoor een laag 2,3 DPG-gehalte bevatte, verbeterde de cognitieve dysfunctie van gehemodilueerde vrijwilligers dan wel de oxygenatie van de microcirculatie te herstellen (Weiskopf, 2006; Raat, 2005). Mogelijke verklaring is een verbetering van het flowprofiel van de erytrocyten. Studies met sublinguale flowmeting, toonde aan dat bij hemodilutie de flow verandert en dat een transfusie niet altijd deze flow verbetert (Römers, 2006; Boer).
De kritische Hb grens bij mensen is niet exact bekend, maar in diverse studies bij vrijwilligers en gezonde patiënten, werd aangetoond dat bij hemodilutie tot 3,1 mmol/l inderdaad de hartfrequentie compensatoir toeneemt met ongeveer 4 slagen per minuut per 0,6 mmol/l Hb –daling. Soms werden tijdens dergelijke hemodiluties reversibele ST-veranderingen evenwel zonder angineuze klachten geconstateerd (Weiskopf, 2002). Belangrijker is dat bij deze grens geheugen en cognitieve stoornissen optraden, vaardigheidstesten deficiënt werden (tijd tot reactie nam toe met 19%), en auditory evoked potentials vertraagden (Weiskopf, 2003; Koch, 2014; Lieberman, 2000; Weiskopf,

2000; Weiskopf, 2005; Weiskopf, 2003; Toy, 2000). Bij het Hb van 3.1 mmol/l werd tevens de voor gezonde personen als kritisch zuurstoftransport beschouwde grens van 7.3 ± 1.4 ml O2/kg/min niet meer bereikt (Lieberman, 2000).

Correctie van het Hb tot 4.4 mmol/l of toediening van 100% zuurstof herstelde de meeste geteste parameters muv cognitieve testen (Weiskopf, 2012) en significante vermoeidheidsklachten in rust (Weiskopf, 2006; Koch, 2014; Lieberman, 2000; Leung, 2000). Deze studies toonden ook aan dat Hypoxic hypoxia schadelijker is dan acute anemie, mogelijk door verschil in cerebrale perfusie en de normocapnie bij de acute normovolemische hemodilutie. In dierexperimenteel onderzoek bij varkens toonde hemodilutie aan dat de mitochondriale zuurstof tot een Hb van 2.7 ± 0.8 g/l significant daalde voordat parameters zoals toename in lactaat, daling van de MAP of een daling van het zuurstofgebruik (VO2) zichtbaar werden (Römers, 2016). Opvallend was dat de saturatie niet daalde. Momenteel worden klinische studies verricht. Ook bleken er individuele verschillen te bestaan in het verdragen van een laag Hb. Bij 134 volwassen Jehovah's Getuigen met een Hb < 5 mmol/L, nam pas beneden Hb 3 mmol/L de sterfte ten gevolge van anemie toe (Viele 1994).

Met adequate ondersteuning (ten aanzien van oxygenatie, normothermie, bedrust, isovolemie) wordt een laag Hb vaak goed verdragen. Hemoglobinegehaltes onder de 3 mmol/l moeten echter beschouwd worden als een fysiologisch schadelijke grens. Bij patiënten is voor restrictie tot aan deze zeer diepe Hb triggers echter geen onderzoek beschikbaar.

Literatuur

Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. Anesthesiology. 2006 May;104(5):911-20

Raat NJ e.a. The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. Crit Care Med. 2005 33:39-45; discussion 238-9.

Weiskopf RB e.a Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. Transfusion. 2003; 43: 235

Koch CG. Editorial: tolerating anemia: taking aim at the right target bedfore pulling the transfusion trigger. Transfusion. 2014 Oct;54(10 Pt 2):2595-7

Lieberman JA e.a. Critical Oxygen Delivery in conscious humans is less than 7.3 ml / O2 / kg / min. Anesthesiology 2000: 92: 407

Weiskopf RB e.a. Acute Severe Isovolemic Anemia impairs cognitieve function and memory in humans. Anesthesiology 2000; 92: 1646

Weiskopf RB e.a. Acute isovolemic anemia impairs processing as determined by P300 latency. Clin Neurophysiology 2005; 116: 1028-32.

Weiskopf RB e.a. Acute isovolemic anemia does not impair peripheral or central nerve conduction. Anesthesiology 2003; 99: 546-51.

Toy P e.a. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy resting humans. Transfusion 2000; 40: 457-460

Leung JM e.a. Electrocardiographic ST-segment changes during acute severe isovolemic hemodilution in humans. Anesthesiology 2000; 93: 1004

Weiskopf RB e.a.. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memodry and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. Anesthesiology 2002; 96: 871-877.

Weiskopf RB e.a.. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memodry and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. Anesthesiology 2002; 96: 871-877

Römers LH, Bakker C, Dollée N. Cutaneous Mitochondrial PO2, but Not Tissue Oxygen Saturation, Is an Early Indicator of the Physiologic Limit of Hemodilution in the Pig. Anesthesiology. 2016 Jul;125(1):124-32.

Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. Transfusion. 1994 May;34(5):396-401