Richtlijn
Bloedtransfusie

INITIATIEF:
Landelijke Gebruikersraad Sanquin Bloedvoorziening

ORGANISATIE:
CBO

MANDATERENDE VERENIGINGEN:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Anesthesie Medewerkers
- Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
- Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Hematologie
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- 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

IN SAMENWERKING MET:
- Nederlands Huisartsen Genootschap

FINANCIERING:
Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw in het kader van het programma ‘Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)’.

Colofon: ***Richtlijn Bloedtransfusie***

© Copyright CBO

CBO
Postbus 20064
3502 LB UTRECHT
Tel.: 030 – 284 39 20
e-mail: mwr@cbo.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.

De Landelijke Gebruikersraad adviseert de Raad van Bestuur van Sanquin Bloedvoorziening inzake logistiek en dienstverlening in de bloedvoorziening. Sanquin Bloedvoorziening verzorgt op not-for-profitbasis de bloedvoorziening en bevordert transfusiegeneeskunde zodanig dat wordt voldaan aan de hoogste eisen van kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid. Sanquin Bloedvoorziening levert producten en diensten, verricht wetenschappelijk onderzoek en verzorgt onderwijs, opleidingen, bij- en nascholing.

Het CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP 1

ALGEMENE INLEIDING 4

HOOFDSTUK 1: WETGEVING 13
1.1 Geneesmiddelenwet (Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, Stb. 93, 2007) 13
1.2 Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv; Stb. 645, 1997) 13
1.3 Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl; Stb. 90, 2003) 13
1.4 Productaansprakelijkheid (art 6:185 e.v. BW) 14
1.5 Europese regelgeving 14
1.6 Wet bescherming persoonsgegevens (Wbg; Stb. 302, 2000) 15
1.7 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO; Stb. 161, 1998) 15
1.8 Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO; Stb. 838, 1994) 16
1.9 Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG; Stb. 655, 1993) 16
1.10 Kwaliteitswet Zorginstellingen (Stb. 80, 1996) 17
1.11 Transfusies buiten het ziekenhuis 18

HOOFDSTUK 2: BLOEDPRODUCTEN: KENMERKEN, INDICATIES, LOGISTIEK EN TOEDIENING 20
2.1 Kenmerken en bloedproducten 22
2.1.1 Bloedproducten: karakteristieken, algemeen 22
2.1.2 Erytrocyten, karakteristieken 23
2.1.3 Trombocyten karakteristieken 25
2.1.4 Trombocyten hyperconcentraat 29
2.1.5 Plasma, karakteristieken 30
2.1.6 Granulocyten, karakteristieken 30
2.2 Indicaties bloedproducten 31
2.2.1 Erytrocyten 31
2.2.2 Trombocyten 33
2.2.3 Plasma 34
2.2.4 Indicatie voor bestraalde bloedproducten[1] 35
2.2.5 Indicatie voor CMV veilige en CMV (sero)negatieve producten 37
2.2.6 Indicatie voor Parvo B19 veilige producten 38
2.2.7 Indicatie voor gewassen cellulaire producten en IgA deficiënt plasma 39
2.2.8 Indicatie voor granulocytentransfusies 39
2.3 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport 43
2.3.1 Inleiding 43
2.3.2 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van erytrocyten 43
2.3.3 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van trombocyten 46
2.3.4 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van plasma 48
2.3.5 Houdbaarheid bestraalde producten 49
2.3.6 Houdbaarheid CMV negatief/Parvo B19 veilig 50

2.4 Verpleegkundige aspecten 50
2.4.1 Verpleegkundige aspecten, algemeen 50
2.4.2 Verpleegkundige aspecten; toediening 51
2.5 Bloedtransfusie buiten het ziekenhuis 59

HOOFDSTUK 3: LABORATORIUMASPECTEN 67
3.1 Randvoorwaarden bij verwerking van aanvragen van bloed en bloedproducten ... 67
3.2 Laboratoriumonderzoeken 70
3.2.1 Bloedgroepbepaling 70
3.2.2 Rhesus-D-bloedgroepbepaling 73
3.2.3 Handelen in geval van ABO bloedgroepdiscrepanties 75
3.3 Compatibiliteitsonderzoek bij transfusie van erytrocyten 78
3.3.1 Antistofscreening 78
3.3.2 Compatibiliteitsonderzoek 79
3.3.3 Antistofidentificatieonderzoek 84
3.3.4 Het gebruik van serum of plasma bij antistofscreening en kruisproeven 88
3.4 Hoe om te gaan met gegevens van derden 89
3.5 Uitgeven en overdracht van bloedproducten 90
3.5.1 Procedure uitgeven en overdracht van erytrocytenconcentraat 90
3.6 Selectie van erytrocytenconcentraat 92
3.6.1 Selectie van ABO/ RhD compatibele eenheden (standaard notatie RhD) 92
3.6.2 Selectie bloedproducten voor patiënten met irregulaire erytrocytenantistoffen 94
3.7 Selectie van erytrocyten voor bijzondere patiëntencategoriëen 97
3.7.1 Selectie cEK-compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd 98
3.7.2 Selectie van erytrocyten voor patiënten met hemoglobinopathie (zie ook Hoofdstuk 4) 99
3.7.3 Selectie van erytrocyten voor patiënten met auto-immuun hemolytische nemie (AIHA) 101
3.7.4 Selectie van erytrocyten voor patiënten met myelodysplastisch syndroom .. 101
3.7.5 Selectie van erytrocyten bij operatieve ingrepen met temperatuursverlaging bij patiënten met koude antistoffen 102
3.8 Uitgeven van trombocytenconcentraten 103
3.8.1 ABO-compatibiliteit trombocyten 103
3.8.2 RhD compatibele trombocyten 106
3.9 Uitgeven van plasma 107

HOOFDSTUK 4: CHRONISCHE ANEMIE 119
4.1 Algemene richtlijnen voor het geven van erytrocytentransfusies bij chronische anemie 120
4.2 Aanmaakstoornissen 121
4.2.1 Essentiële nutriëntendeficiënties (ijzer, foliumzuur, vitamine-B12) 121
4.2.2 Beenmerginsufficiëntie 123
4.2.3 Anemie bij chronische nierinsufficiëntie 124
4.2.4 Anemie bij chronische ziekten, exclusief nierfalen/maligniteit 124

4.2.5 Anemie in de zwangerschap 126
4.2.6 Beenmerg-/stamcel-transplantaties 127
4.3 Het gebruik van ESA's /EPO bij aanmaakstoornissen 130
4.3.1 Gebruik ESA's bij patiënten met anemie bij kanker 130
4.3.2 De effecten van ESA's op mortaliteit en overleving van patiënten met kanker 132
4.3.3 Het gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) bij myeloïde aandoeningen 134
4.3.4 Het gebruik van EPO bij anemie als gevolg van nierinsufficiëntie 135
4.3.5 Gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) bij anemie bij chronische ziekten: reumatoïde artritis, HIV-infectie en Inflammatory Bowel Disease (IBD) 136
4.4 Afbraakstoornissen 138
4.4.1 Congenitaal: Sikkelcelziekte 138
4.4.2 Electieve indicaties voor bloedtransfusie bij patiënten met sikkelcelziekte ... 143
4.4.3 Congenitale afbraakstoornis: homozygote beta-thalassemie 149
4.4.4 Afbraakstoornis: paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) 150
4.4.5 Afbraakstoornis: Auto-Immuun Hemolytische Anemie (AIHA) 152
4.4.6 Hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene 156
4.5 Anemie bij neonaten* 161
4.5.1 Toelichting productkeuze voor neonaten 162
4.5.2 Transfusie triggers bij neonaten 162
4.5.3 Dosering van erytrocyten, toediening en productkeuze 164
4.6 Anemie bij kinderen 165
4.7 Specifieke Ziektebeelden 166

HOOFDSTUK 5: TRANSFUSIEBELEID BIJ ACUTE ANEMIE 180
5.1 Acuut bloedverlies: inleiding 180
5.1.1 Inschatting van bloedverlies op basis van symptomatologie 180
5.1.2 Compensatiemechanismen van acuut bloedverlies 181
5.2 Transfusietriggers voor erytrocytentransfusies bij acute anemie ten gevolge van niet massaal bloedverlies: de 4-5-6 regel 182
5.3 Massaal bloedverlies: inleiding 184
5.3.1 Massaal bloedverlies: de gedecompenseerde/hypovolemische shocksituatie ... 186
5.3.2 Transfusiebeleid bij massaal bloedverlies in de gecompenseerde situatie 190
5.3.3 Bijwerkingen van massale transfusies 190
5.4 Transfusiebeleid bij acuut bloedverlies 195
5.4.1 Acuut cq massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus 195
5.4.2 Transfusiebeleid bij acute anemie op de intensive care (IC) 196
5.4.3 Acute anemie en cardiovasculair lijden 201
5.4.4 Acute anemie en cerebraal trauma 205
5.4.5 Acute anemie in combinatie met anesthesie 206
5.4.6 Acute anemie postoperatief 208
5.4.7 Bloedtransfusie richtlijnen/triggers voor kinderen op de intensive care 210
5.4.8 Massale transfusie bij de (premature) neonaat 212
5.4.9 Pre-operatieve chirurgische bloedbestellijsten 213

HOOFDSTUK 6: TROMBOCYTEN- EN PLASMATRANSFUSIEBELEID 224
6.1 Transfusiebeleid bij trombocytopenie en thombocytopathie: algemene inleiding . 224
6.1.1 Oorzaken trombocytocytopenie en trombocytopathie 225
6.1.2 Indicaties voor trombocytentransfusie bij trombocytopenie en trombocytopathie 226
6.2 Trombocytentransfusiebeleid bij neonaten 226
6.2.1 Indicaties voor transfusie bij neonaten 226
6.2.2 Trombocytentransfusiebeleid bij foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) 228
6.2.3 Trombocytentransfusiebeleid bij neonaten waarvan de moeder een auto-immuuntrombocytopenische purpurae (ITP) heeft 231
6.2.4 Dosis en volume van trombocytentransfusies bij neonaten 232
6.3 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie en trombocytopathie bij kinderen (>1 maand na à terme geboorte) 233
6.3.1 Trombocytentransfusiebeleid in geval van congenitale trombocytopenie en trombocytopathie bij kinderen 233
6.3.2 Kinderen met trombocytopenie ten gevolge van leukemie (- behandeling) ... 234
6.3.3. Trombocytentransfusiebeleid bij ernstige aplastische anemie (SAA) bij kinderen 236
6.3.4 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie door versnelde afbraak of verbruik bij kinderen 237
6.3.5 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie bij invasieve ingrepen bij kinderen 238
6.3.6 Dosering van trombocyten bij kinderen 241
6.4 Trombocytentransfusiebeleid bij volwassenen 242
6.4.1 Trombocytentransfusiebeleid bij aangeboren trombocytopenie/-pathie 242
6.4.2 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie door verworven aanmaakstoornissen 243
6.4.3 Perifere trombocytopenie door antistoffen 251
6.4.4 Perifere trombopenie door verbruik bij Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP), Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS), Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP), Diffuse Intravasale Stolling (DIS) en Heparin induced Trombocytopenia (and Thrombosis) (HIT(T)) 253
6.4.5 Trombocytenverlies door pooling bij splenomegalie 257
6.4.6 Verworven trombocytopathie 258
6.5 Trombocytentransfusies in de praktijk 262
6.5.1 Trombocytentransfusiefalen (refractairiteit) 262
6.5.2 ABO/Rh-D selectie 265
6.5.3 Ondersteunende behandelingen bij therapieresistente bloedingen 265
6.6 Plasmatransfusies voor niet-chirurgische patiënten 268
6.6.1 Algemene aspecten 268
6.6.2 Plasmatransfusies aan neonaten 268
6.6.3 Plasmatransfusies aan kinderen 269
6.6.4 Plasmatransfusies aan volwassenen 270

6.6.5 Plasmaproductkeuze en bloedgroepincompatibiliteit 279

HOOFDSTUK 7: TRANSFUSIEREACTIES EN GERELATEERDE AANDOENINGEN 295
7.1. Opzet 295
7.1.1 Algemene inleiding 295
7.1.2 Differentiaaldiagnostiek bij (verdenking op) een van acute transfusiereacties 295
7.2 Niet-infectieuze complicaties van transfusies 298
7.2.1 Acute hemolytische transfusiereactie 298
7.2.2 Uitgestelde (of vertraagde) hemolytische transfusiereactie 301
7.2.3 Anafylactische transfusiereactie 302
7.2.4 Niet-systemische allergische transfusiereacties 304
7.2.5 (Febriele) niet-hemolytische transfusiereactie ((F)NHTR) en milde niet-hemolytische koortsreactie 306
7.2.6 Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) 309
7.2.7 Volumeoverbelasting/Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) 311
7.2.8 Posttransfusie purpura (PTP) 312
7.2.9 Transfusiegeassocieerde ‘graft-versus-host’-reactie (TA-GVHD) 314
7.2.10 Secundaire hemochromatose (hemosiderose) 316
7.2.11 Antistoffen tegen bloedcelantigenen 318
7.2.12 Immunologische effecten van bloedtransfusie 319
7.3 Infectieuze complicaties van bloedtransfusies 322
7.3.1 Infectie door bacteriële contaminatie van bloedproducten 322
7.3.2 Posttransfusie virale infectie 324
7.3.3 Posttransfusie malaria infectie 330
7.3.4 Posttransfusie variant Ziekte van Creutzfeldt Jakob (vCJD) infectie 331

HOOFDSTUK 8: BLOEDBESPARENDE TECHNIEKEN EN GENEESMIDDELEN 342
8.1 Technieken om het bloedverlies bij chirurgische ingrepen te beperken 342
8.1.1 Chirurgische technieken om perioperatief bloedverlies te beperken 342
8.1.2 Anesthesiologische maatregelen om het peri-operatief bloedverlies te verminderen 345
8.1.3 Geneesmiddelen 347
8.1.4 Hemodilutie 365
8.2 Pre- en perioperatieve autologe bloedtransfusietechnieken 372
8.2.1 Preoperatieve autologe (bloed) donatie (PAD) 372
8.2.2 Perioperatieve autotransfusie 378
8.3 Combinatie van bloedbesparende technieken 391

ADDENDUM 1 (HOOFDSTUK 8) 410

ADDENDUM 2 (HOOFDSTUK 8) 416

ADDENDUM 3 (HOOFDSTUK 8) 427

HOOFDSTUK 9: KWALITEITSSYSTEEM EN INDICATOREN 452
9.1 Kwaliteitssysteem, accreditatie en hemovigilantie 454
9.1.1 Inleiding 454
9.1.2 Kwaliteitssystemen en accreditatie 454
9.1.3 Hemovigilantie 456
9.2 Bloedtransfusiecommissie 458
9.3 Opleidingen 460
9.4 Indicatoren 461
9.4.1 Inleiding 461
9.4.2 Waarom interne indicatoren? 462
9.4.3 Hoe zijn de indicatoren tot stand gekomen? 462
9.4.4 Gebruik en implementatie van indicatoren 463
9.4.5 Uitwerking indicatoren in factsheets 464

ADDENDUM 4: NIEUWE EN GEWIJZIGDE AANBEVELINGEN, WETGEVING EN INDICATOREN IN DE NIEUWE CBO RICHTLIJN 477

BIJLAGE 1: AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK 527

BIJLAGE 2: BESCHRIJVING VAN DE LITERATUURSEARCH 530

BIJLAGE 3: AFKORTINGENLIJST 547

BIJLAGE 4: TRANSFUSIEGIDS 549

INDEX 550

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Samenstelling kerngroep (als onderdeel van de werkgroep)
Dhr. drs. F.J.L.M Haas, voorzitter *
Dhr. prof. dr. D.J. van Rhenen
Dhr. prof. dr. R.R.P. de Vries, voorzitter *
Mw. drs. M.A.M. Overbeeke
Mw. dr. V.M.J. Novotny
Dhr. dr. Ch.P. Henny

* Dhr. drs. F.J.L.M. Haas, klinisch chemicus, lid Medische Adviesraad Sanquin Bloedvoorziening en dhr. prof.dr. R.R.P. de Vries, internist-bloedtransfusiespecialist, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling IHB, Leiden, zijn door de Landelijke Gebruikersraad Sanquin Bloedvoorziening voorgedragen als voorzitters

De volgende **werkgroepleden** waren samen met één of meer kerngroepleden **verantwoordelijk voor** de revisie van de volgende **hoofdstukken**:
Mw. mr. H. de Bruijn-van Beek (H1)
Dhr. dr. E.A.M. Beckers (H2)
Mw. dr. J. Slomp (H3)
Dhr. dr. J.J. Zwaginga (H5)
Mw. prof. dr. A. Brand (H6)
Dhr. dr. M.R. Schipperus (H7)
Mw. dr. A.W.M.M. Koopman-van Gemert (H8)

Samenstelling werkgroep per vereniging

Nederlandse Internisten Vereniging
Mw. prof. dr. A. Brand, internist-hematoloog, manager onderzoek & onderwijs, Sanquin Bloedvoorziening Regio ZW afdeling Onderzoek & Onderwijs, Leiden
Stichting Sanquin Bloedvoorziening
Mw. mr. H. de Bruijn-van Beek, algemeen secretaris RvB Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam
Dhr. dr. C.L. van der Poel, transfusiearts-epidemioloog, secretaris medische zaken, Sanquin Bloedvoorziening, Concernstaf, Amsterdam
Dhr. dr. E.A.M. Beckers, transfusiespecialist, Universitair Medisch Centrum, Afdeling Hematologie, Maastricht
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
Dhr. T. Reker, transplantatiecoördinator Universitair Medisch Centrum, Groningen [tot 01-05-2009]
Mw. N.W.M. Gerrits, senior-verpleegkundige hematologie/oncologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, afdeling C6, Amsterdam
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Dhr. dr. Ch.P. Henny, anesthesioloog, Academisch Medisch Centrum, afdeling Anesthesiologie, Amsterdam

Mw. dr. A.W.M.M. Koopman-van Gemert, anesthesioloog-intensivist, Albert Schweitzer Ziekenhuis, locatie Dordtwijk, afdeling Anesthesiologie, Dordrecht

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Mw. dr. A.W.M.M. Koopman-van Gemert, anesthesioloog-intensivist, Albert Schweitzer Ziekenhuis, locatie Dordtwijk, afdeling Anesthesiologie, Dordrecht

Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie

Mw. dr. V.M.J. Novotny, internist-hematoloog/bloedtransfusiespecialist, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afdeling Hematologie, Nijmegen

Mw. drs. M.A.M. Overbeeke, bioloog, hoofd afdeling Immunohematologie, Sanquin Bloedvoorziening, Divisie Diagnostiek, Amsterdam

Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers

Mw. M. Smelt, hemovigilantiemedewerker, St. Antonius Ziekenhuis, Klinisch Chemisch Laboratorium, Nieuwegein

Transfusiegeneeskunde in Academische Ziekenhuizen

Dhr. dr. M.R. Schipperus, internist-hematoloog, Haga Ziekenhuis, afdeling Hematologie, Den Haag

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Dhr. dr. J. Schönberger, cardiothoracaal chirurg, Catharina Ziekenhuis, Afdeling Cardio-thoracale chirurgie, Eindhoven

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Dhr. dr. R.Y.J. Tamminga, kinderarts, oncoloog-hematoloog, Universitair Medisch Centrum, Beatrix Kinderkliniek, Groningen

Mw. dr. C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog, Academisch Medisch Centrum, afdeling Kinderhematologie, Amsterdam

Dhr. dr. E. Lopriore, kinderarts-neonatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling neonatologie, Leiden

Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek

Mw. dr. R.C.R.M. Vossen, klinisch-chemicus, Orbis Medisch Centrum, klinisch-chemisch hematologisch laboratorium, Sittard

Mw. dr. J. Slomp, klinisch-chemicus, Medisch Spectrum Twente, Laboratorium, Enschede

Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Dhr. prof. dr. D.J. van Rhenen, internist-hematoloog, divisiedirecteur Sanquin Bloedvoorziening,Regio ZW, Rotterdam

Dhr. dr. J.J. Zwaginga, staflid bloedtransfusiedienst, hoofd centrum stamceltherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Immunohematologie, Leiden

Dhr. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, Academisch Medisch Centrum/Universiteit Amsterdam, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam

Dhr. dr. J.Th.M. de Wolf, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen (tot 01-04-2009)

Dhr. dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht (per 15-04-2009)

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Dhr. dr. P.J. Kabel, arts-microbioloog, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, afdeling LMMI, Tilburg

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Mw. dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, perinatoloog, Universitair Medisch Centrum, afdeling Verloskunde, Utrecht

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Dhr. dr. J.G. Loeber, klinisch-chemicus, hoofd laboratorium, RIVM, afdeling LIS, Bilthoven (Hoofdstuk 9: Indicatoren)

Dhr. dr. A. Castel (tot en met februari 2009)

Mw. dr. Y.B. de Rijke, (vanaf maart 2009), klinisch chemicus, Erasmus Medisch Centrum, afdeling Klinische Chemie, Rotterdam

Nederlandse Vereniging van Anesthesie Medewerkers

Dhr. H.E. Polak, anesthesieverpleegkundige, Kliniek Via Sana, Mill

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Dhr. Prof. dr. R.J. Porte, Universitair Medisch Centrum, afdeling Heelkunde, Groningen

Nederlands Orthopaedische Vereniging

Dhr. drs. W.G. Horstmann (tot en met maart 2009)]

Dhr. D.B. van der Schaaf, orthopedisch chirurg, Sint Maartenskliniek, afdeling Orthopaedie, Nijmegen (vanaf april 2009)

Adviseur op persoonlijke titel

Dhr. prof. dr. E. Buskens, Hoogleraar MTA, UMCG afdeling Epidemiologie, Groningen

Dhr. H. Vrielink, Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam (vanaf 01-04-2008)

Met speciale dank aan

Dhr. prof. dr. W.G. van Aken, internist n.p. De kerngroep dankt de heer Van Aken voor zijn kritische beoordeling van de conceptteksten en de suggesties ter verbetering.

Met dank aan

Mw. R. Ditz-Kousemaker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw drs. J.C. Wiersum-Osselton, TRIP

Mw. J.S. von Lindern, kinderarts-neonatoloog, Groene Hart Ziekenhuis Gouda, afdeling kindergeneeskunde

A.R.J. Verschoor (coördinator Ziekenhuisinformatiedienst voor Jehova Getuigen)

Uitgeverij Reed business, Elsevier gezondheidszorg

Dhr. dr. J.L. Kerkhoffs, internist-hematoloog, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Dhr. drs. L.M.G. van de Watering, arts-onderzoeker. Sanquin Bloedvoorziening Regio Zuid-West

Mw dr. L. van Pampus, hematoloog, UMC St Radboud,Nijmegen

CBO, Utrecht

Mw. drs. D.M. Schipper, adviseur CBO, projectleider (tot 31 oktober 2010)

Dhr. dr. P.N. Post, senior-adviseur CBO, arts-epidemioloog

Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, senior-adviseur CBO (vanaf 31 oktober 2008)

Dhr. dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, senior adviseur CBO (tot en met 31 oktober 2008)

ALGEMENE INLEIDING

Deze richtlijn bestaat uit aanbevelingen voor de bloedtransfusiepraktijk en de onderliggende argumenten voor deze aanbevelingen. Deze zijn tot stand gekomen door literatuuronderzoek en aansluitende meningsvorming binnen een multidisciplinaire werkgroep met afgevaardigde vertegenwoordigers van de diverse beroepsverenigingen die bij bloedtransfusie zijn betrokken.

Inleiding

Bloed en bloedproducten nemen een bijzondere plaats in binnen de Nederlandse gezondheidszorg. Waar de meeste andere 'verbruiksproducten' in de geneeskunde door commerciële bedrijven worden geleverd, wordt bloed zonder vergoeding afgegeven door vrijwillige donoren (bijna 3% van de Nederlandse bevolking). Bij bloedtransfusies staat de veiligheid en de gezondheid van patiënten en donors centraal. Dat vereist geavanceerde productiemethoden, strakke procedures, strenge kwaliteitseisen en controles en regelgeving en bewaking bij de toediening. Iedere donatie wordt getest, waardoor het risico op bloedoverdraagbare infecties door bloedproducten minimaal is. Toch blijft er, ondanks alle voorzorgen, een zeer kleine kans bestaan op besmetting door bloedtransfusie. Mede daarom is terughoudendheid in het gebruik van bloed en bloedproducten gewenst. Schadeclaims van patiënten, die met HIV besmet bloed ontvingen, deden internationaal het inzicht groeien dat de aansprakelijkheid voor de veiligheid van bloedproducten beter geregeld moest worden. Wat betekent dit in de praktijk? Sanquin Bloedvoorziening is in Nederland verantwoordelijk voor de donorzorg, de donor-productkoppeling en de veiligheid en de werkzaamheid van het product. Maar, wat is veilig en wat is werkzaam? De ziekenhuizen zijn verantwoordelijk voor doelmatig en juist geïndiceerd gebruik van bloedproducten, het compatibiliteitsonderzoek, de product-patiënt koppeling en de registratie daarvan, maar wat is doelmatig en juist geïndiceerd gebruik en hoe krijgt een patiënt het juiste bloedproduct? Met onderhavige revisie van de richtlijn Bloedtransfusiebeleid wordt getracht daar antwoord op te geven.

Aanleiding

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. Er is ook onderzoek gedaan naar de mate waarin de richtlijn daadwerkelijk wordt opgevolgd. Eén van de belangrijkste aanbevelingen van de eerste richtlijn (1982) was dat het gebruik van vol bloed zoveel mogelijk moest worden beperkt en dat het gebruik van erytrocytenconcentraat zoveel mogelijk moest worden gestimuleerd. Dit beleid is geëffectueerd, maar andere aanbevelingen uit de richtlijn zijn minder goed opgevolgd. Dat heeft onder andere te maken met de bewijskracht van de aangehaalde literatuur, maar ook met de mate waarin risico's acceptabel worden gevonden in relatie tot kosten die daarvoor gemaakt moeten worden.
Op 8 januari 2007 ontving het CBO dan ook een brief van de Landelijke Gebruikersraad Sanquin Bloedvoorziening met het verzoek de uit 2004 daterende richtlijn Bloedtransfusiebeleid te reviseren.

Bij de revisie is de nadruk komen te liggen op een verdere versterking van vooral het klinisch denken en handelen op het gebied van de bloedtransfusie.

Doelstelling

De doelstelling van de herziening is het updaten van de multidisciplinaire richtlijn bloedtransfusiebeleid uit 2004 en afgeleide producten, waarbij nieuwe onderzoeksgegevens, onderwerpen die zijn blijven liggen en ontwikkelingen in het maatschappelijk debat op relevantie worden beoordeeld en in de richtlijn worden verwerkt.

Onderdeel hiervan is het doen van aanbevelingen, waardoor een meer uniform klinisch denken en handelen op het gebied van de bloedtransfusie wordt gestimuleerd. Maar ook het verankeren van de rol van verpleegkundigen bij bloedtransfusies en het incorporeren van nieuwe nationale initiatieven, zoals de totstandkoming van TRIX zijn belangrijke aandachtspunten bij de revisie geweest.

De klinische evaluatie van transfusie en klinisch transfusieonderzoek ter ondersteuning van de basis voor richtlijnontwikkeling wordt bevorderd en er wordt deskundigheidsbevordering van medewerkers betrokken bij bloedtransfusie nagestreefd met accent op de ziekenhuissituatie. Dit betreft zowel analisten, verpleegkundigen als artsen.

Daar waar ondanks nieuwe literatuur nog kennislacunes blijven bestaan over (deel)onderwerpen, heeft de werkgroep op basis van discussie en consensus suggesties en aanbevelingen geformuleerd om deze kennislacunes voorlopig te ondervangen.

Tevens heeft deze revisie tot doel gehad om een korte samenvatting van de richtlijn in zakformaat uit te brengen. Een dergelijk boekje (ook wel Transfusiegids genaamd) is eerder met succes lokaal ontwikkeld en het is de bedoeling hier een landelijk instrument van te maken dat 100% aansluit op onderhavige CBO-richtlijn.

Parallel aan de revisie van de richtlijn is er op basis van de richtlijn een set interne indicatoren ontwikkeld, gericht op het effectief en veilig gebruik van bloedproducten. De uitwerking van interne indicatoren ontbrak in de richtlijn van 2004.

Belangrijk onderdeel van de revisie was het ontwikkelen van een meer toegankelijke digitale versie van de richtlijn met een uniforme en gebalanceerde opzet van de hoofdstukken waarin duidelijk zichtbaar is wat er is veranderd.

Ter bevordering van de toegankelijkheid is er vanuit de inhoudsopgave een zoekfunctie gerealiseerd in het PDF-richtlijn-document. Wanneer u op het gewenste hoofdstuk of paragraaf gaat staan in de inhoudsopgave en dan de Enter-toets gebruikt, komt u direct bij het hoofdstuk of de paragraaf die u wenst. Naast deze zoekfunctie is er ook een trefwoordenregister toegevoegd en zijn er buiten het project om initiatieven ontplooid om de Transfusiegids (samenvatting van de richtlijn) in gedrukte vorm te verspreiden.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij bloedtransfusies. Deze richtlijn is geautoriseerd door de verenigingen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Daarmee is deze richtlijn deel geworden van de professionele standaard van de leden van die verenigingen.

Hoewel deze richtlijn in de eerste plaats procedures en handelingen betreft die binnen een ziekenhuis plaatsvinden, gelden de aanbevelingen eveneens voor bloedtransfusies buiten het ziekenhuis, bijvoorbeeld binnen de zelfstandige behandelcentra (ZBC) en via de thuiszorg.

Samenstelling van de kerngroep en werkgroep

De werkgroep richtlijn bloedtransfusiebeleid is multidisciplinair samengesteld: zoveel mogelijk beoefenaars uit uiteenlopende disciplines, betrokken bij bloedtransfusie, zijn verzocht te participeren. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met een evenwichtige vertegenwoordiging van de diverse betrokken disciplines, de geografische spreiding van de leden en de verdeling academische versus niet-academische instellingen. Leden van de werkgroep werden via de betreffende (wetenschappelijke) verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp. Zij ontvingen voor hun aanwezigheid bij werkgroepvergaderingen geen vacatiegelden en/of een reiskostenvergoeding. Uit de leden van de werkgroep is een kleine kerngroep geformeerd. De werkgroep werd voorgezeten door twee voorzitters, die tevens het voorzitterschap van de kerngroep vervulden. De werkgroepleden en kerngroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging voor deelname aan de werkgroep. Er zijn geen voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische industrie gemeld.

Werkwijze kerngroep

De voornaamste taak van de kerngroep was het bewaken van de voortgang van het totale proces, inclusief de resultaten van de werkgroep. De kerngroepleden waren daarbij ieder verantwoordelijk voor het eindresultaat van één of meerdere hoofdstukken. De kerngroep heeft verder in samenwerking met het CBO de finale redactie van de richtlijn uitgevoerd.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep heeft in een periode van twee en een half jaar gewerkt aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De gehele werkgroep kwam meerdere keren bijeen ter plenaire bespreking, ontwikkeling en goedkeuring van de conceptteksten. De werkgroep werkte buiten de plenaire bijeenkomsten in kleine subgroepen aan de te reviseren hoofdstukken van de richtlijn. Sommige werkgroepleden waren betrokken bij de revisie van meerdere hoofdstukken. Per hoofdstuk was er één werkgroeplid verantwoordelijk voor de revisie van het hoofdstuk, daarbij ondersteund door het eindverantwoordelijke kerngroeplid/ kerngroepleden.

Samen met een adviseur van het CBO is volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) per vraag literatuuronderzoek verricht. In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen en reviews in de periode vanaf de einddatum voor inclusie van de literatuur in de vorige revisie (begin 2003) tot en met februari 2008. De gevonden richtlijnen en reviews werden op kwaliteit beoordeeld door de voorzitters met behulp van het AGREE-instrument. Wanneer er een valide richtlijn en/of review werd gevonden, werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. Vervolgens werd door de werkgroepleden per hoofdstuk naar aanvullende studies gezocht vanaf het moment waar de zoekactie in de richtlijn en/of review eindigde.

Binnen het project was er tevens ruimte om het CBO een zevental uitgangsvragen uit te laten werken. De CBO-informatiespecialist zocht daarbij systematisch naar literatuur vanaf het moment waar de zoekactie in de richtlijn en/of review eindigde. Dit gebeurde op basis van vooraf door de subwerkgroep gestelde zoekcriteria. De subwerkgroep, die zich boog over de betreffende vraag, selecteerde vervolgens de artikelen op basis van de kwaliteit en inhoud ervan, waarna de CBO-informatiespecialist de concept-evidencetekst schreef. Deze concept-evidenceteksten werden vervolgens door de betreffende subwerkgroepen beoordeeld en aangevuld met overige overwegingen uit de praktijk en aanbevelingen op basis van de conclusies uit de wetenschappelijke literatuur en deze overige overwegingen.
Alle conceptteksten zijn meerdere malen in de plenaire werkgroep besproken, becommentariëerd en uiteindelijk goedgekeurd.

Werkwijze richtlijnontwikkeling
Het project richtlijn Bloedtransfusiebeleid is gefinancierd door ZonMw binnen het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ). Gedurende ruim twee en een half jaar (november 2007-juli 2010) is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de werkgroep en de kerngroep.

De revisie is gestart met het inventariseren van de in de praktijk ervaren knelpunten bij de toen vigerende richtlijn Bloedtransfusie uit 2004, welke als uitgangspunt diende voor de revisie. De werkgroepleden is gevraagd hun achterban te raadplegen voor het inventariseren en benoemen van deze knelpunten. Tevens zijn de betrokken patiëntenbelangengroepen (zie ook onder ‘patiëntenperspectief’) benaderd voor het inventariseren en benoemen van de door hen ervaren knelpunten uit de praktijk. Na het verzamelen van de knelpunten zijn deze ingedeeld in het hoofdstuk waaronder ze vallen. Uit de geprioriteerde knelpunten zijn zeven uitgangsvragen gedistilleerd voor uitwerking door een CBO-adviseur. Daarbij heeft de werkgroep besloten om de opbouw van de richtlijn te wijzigen en de hoofdstukindeling meer probleemgericht op te zetten, maar waarbij nog steeds uitgegaan wordt van indicaties. Dit mede om de toegankelijkheid van de richtlijn te bevorderen.
De richtlijn is vervolgens gereviseerd volgens de onder ‘werkwijze kerngroep’ en ‘werkwijze werkgroep’ beschreven procedure. De door de werkgroep ontwikkelde teksten zijn vervolgens door de kerngroep en het CBO geredigeerd tot de conceptrichtlijn. Dhr. prof. dr. W.G. van Aken, internist n.p. heeft de conceptteksten in de eindfase kritisch doorgenomen en suggesties voorgesteld ter verbetering.
De conceptrichtlijn, die via de website van het CBO was te raadplegen, is in een consultatieronde voorgelegd aan de betrokken verenigingen van wie gemandateerde vertegenwoordigers zitting hadden in de werkgroep. Hierbij zijn ook specifiek de onder ‘patiëntenperspectief’ genoemde betrokken belangengroepen gevraagd hun commentaar te geven op de conceptrichtlijn Bloedtransfusie. De commentaren die hieruit zijn voortgekomen, zijn verwerkt in de definitieve conceptrichtlijn. Na verwerking van de commentaren is de conceptrichtlijn ter autorisatie aan de verenigingen voorgelegd en goedgekeurd op 1 augustus 2011.

Opbouw van de richtlijn

Hoewel de richtlijn Bloedtransfusie een groot gedeelte van het gebruik van bloedproducten bestrijkt, is niet naar volledigheid gestreefd en dient deze richtlijn ook niet als een handboek voor transfusiegeneeskunde beschouwd te worden. Ook dient de lezer zich goed te realiseren dat eerder gedane aanbevelingen in deze revisie niet altijd zijn herhaald wanneer deze niet zijn veranderd. Ook zijn in sommige gevallen, als aanbevelingen op een bepaald gebied wél zijn veranderd, alleen de veranderde aanbevelingen in deze richtlijn opgenomen. Desalnietemin bevat deze richtlijn meer dan 500 aanbevelingen, waarvan bijna de helft nieuw en ongeveer een kwart gewijzigd. De ten opzichte van de laatste versie van de richtlijn Bloedtransfusie gewijzigde en nieuwe aanbevelingen zijn in de tekst respectievelijk turquoise en geel gemarkeerd. Een overzicht van de gewijzigde en nieuwe aanbevelingen is te vinden in Addendum 4.

Ook nieuw is Addendum 2 bij Hoofdstuk 8 “Kosten-effectiviteit van alternatieven voor allogene bloedtransfusies bij electieve chirurgische interventies”.

De meeste hoofdstukken van de richtlijn zijn volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen de aanbevelingen zijn gebaseerd. Alleen bij dié hoofdstukken/onderdelen, waarbij er weinig of geen wetenschappelijk kwalitatief hoogwaardige literatuur gepubliceerd is, is gekozen voor een meer beschrijvende indeling van het hoofdstuk/onderdeel.

Omdat deze richtlijn erg uitgebreid is en bedoeld voor gebruik door verschillende soorten zorgverleners in de bloedtransfusieketen, hebben we middels kleuren een aantal verschillende onderdelen aangegeven, zodat de verschillende soorten gebruikers makkelijker de voor hen relevante onderdelen kunnen vinden.
Het grootste gedeelte van deze richtlijn is bedoeld voor artsen van velerlei disciplines en heeft een blanco achtergrond. Omdat we in deze richtlijn voor het eerst speciale aandacht aan het transfusiebeleid voor neonaten en kinderen hebben besteed, zijn deze onderdelen (Hoofdstuk 4 paragraaf 4.5 en 4.6, Hoofdstuk 5.4.7 en 5.4.8, Hoofdstuk 6 paragraaf 6.2, 6.3, 6.6.2 en 6.6.3) lichtgroen gekleurd. Verder zijn er een paar onderdelen die zich respectievelijk op verpleegkundigen (Hoofdstuk 2 paragraaf 2.4 t/m 2.4.2) en laboratoriummedewerkers (Hoofdstuk 3) richten. Deze zijn respectievelijk lichtroze en lichtblauw gekleurd. Hoofdstuk 1 en Addendum 3 bij Hoofdstuk 8 (beleid bij Jehova’s-getuigen) betreffen met name juridische aspecten van bloedtransfusie. Tenslotte wordt in Addendum 2 bij Hoofdstuk 8, dat over kosteneffectiviteit van bloedbesparende technieken en geneesmiddelen handelt, aandacht aan het kostenaspect besteed..

Inleiding

In de inleiding wordt kort geschetst wat het onderwerp van het hoofdstuk is en welke specifieke problemen in dit hoofdstuk aan bod komen.

Wetenschappelijke onderbouwing

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het

verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands, Engels, Duits en Frans. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 2003 (Medline) en voor sommige vragen ook in Embase of Cinahl tot en met februari 2008. De opzet van de literatuursearch is samengevat in bijlage 2.

Na het zoeken van literatuur is het resultaat hiervan door de werkgroepleden beoordeeld en zijn de artikelen beoordeeld op klinische relevantie. Wanneer de mogelijkheid bestond dat de uitgangsvraag met het artikel zou kunnen worden beantwoord, werd het artikel in de selectie opgenomen. De geselecteerde artikelen zijn door de werkgroep beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	*Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad*	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

*** Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.**

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Overige overwegingen
Om tot een aanbeveling te komen zijn er, naast het wetenschappelijk bewijs, ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze zijn besproken onder het kopje overige overwegingen.

Aanbeveling
De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij tevens de overige overwegingen in acht zijn genomen.

Literatuur
Elk hoofdstuk eindigt met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Patiëntenperspectief
Er is geen specifieke patiëntenorganisatie die de belangen behartigt van de populatie patiënten die bloedtransfusies ondergaan. Derhalve heeft in de werkgroep richtlijn bloedtransfusie geen vertegenwoordiger van een specifieke patiëntenorganisatie zitting genomen. Wel zijn er specifieke patiëntengroepen die in meerdere mate te maken hebben met bloedtransfusies. Daarom is er in dit revisietraject voor gekozen deze patiëntengroepen te betrekken bij de knelpunteninventarisatie, die de basis vormde voor de revisie en om dezelfde patiëntengroepen in de consultatiefase de conceptrichtlijn voor commentaar voor te leggen. Op deze wijze is beoogd de inbreng van bij bloedtransfusie betrokken patiëntengroepen te borgen in het revisietraject. De volgende patiëntengroepen zijn benaderd en hebben hieraan meegewerkt:
- OSCAR Nederland (sikkelcelziekte en thalassemie)
- Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker (VOKK)
- Contactgroep Kahler en Waldenström Patiënten
- Landelijke Vereniging Dialyse en Transplantatie
- Vereniging Ouders van Couveusekinderen
- Nierpatiënten Vereniging Nederland

Omdat Jehovah's-getuigen vanwege hun geloofsovertuiging een specifiek standpunt innemen tegen bloedtransfusies, is tevens de Vereniging van Jehovah's Getuigen benaderd om mee te denken over knelpunten in de praktijk en is hen gevraagd de conceptrichtlijn in de commentaarfase te becommentariëren.

Autorisatie, disseminatie en implementatie
De conceptrichtlijn is ter autorisatie voorgelegd aan alle betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen. De richtlijn is vervolgens door de betrokken verenigingen en instanties geautoriseerd. De richtlijn is hierna in eerste instantie verspreid via de websites van deze betrokken partijen en beschikbaar gesteld via de website van het CBO www.cbo.nl. De directe link is www.cbo.nl/bloedtransfusie. De definitieve richtlijn zal onder de verenigingen verspreid worden en elektronisch beschikbaar zijn. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zullen de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd worden. Een aankondiging van deze richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, het Tijdschrift voor Bloedtransfusie en het Nederlands Tijdschrift voor Klinisch Chemie en laboratoriumgeneeskunde.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld worden behandeld in hoofdstuk 9 van deze richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en/of breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter wel worden beargumenteerd en gedocumenteerd. Ook moet worden overwogen of dit met met de patiënt moet worden overlegd of meegedeeld.

Herziening

Uiterlijk eind 2015 wordt bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Wij hebben de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB) ,de Vereniging voor Hematologisch Laboratoriumonderzoek(VHL) en de Landelijke Gebruikersraad van Sanquin Bloedtransfusie gevraagd zich te beraden op een structurele aanpak van zowel het stimuleren van de implementatie van de Richtlijn met name door de klinische afdelingen als het bewaken van de actualiteit en de revisie van deze Richtlijn of onderdelen ervan.

HOOFDSTUK 1: WETGEVING

Inleiding

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens de wetten en regelgeving behandeld, die van toepassing zijn op Sanquin Bloedvoorziening/de Bloedbanken (paragraaf 1 t/m 4), Sanquin Bloedvoorziening en ziekenhuizen (paragraaf 5 t/m 7) en ziekenhuizen (paragraaf 8 t/m 11).

1.1 Geneesmiddelenwet (Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, Stb. 93, 2007)

Volgens de definitie van het begrip 'geneesmiddel' in de Geneesmiddelenwet (voorheen de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, de WOG) zijn bloedproducten (zie art. 1 lid 1 d) geneesmiddelen. Onder het regime van de Geneesmiddelenwet vallen bloedproducten die binnen de Europese Unie als geneesmiddel worden aangeduid (bijvoorbeeld albumine, stollingsfactor VIII) of door middel van een industrieel procédé is bewerkt met het oog op de bereiding van geneesmiddelen. Alle andere bloedproducten (bloed, plasma of bloedcellen van menselijke oorsprong) zijn van de toepassing van deze wet uitgezonderd. Op deze producten is de Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv) van toepassing.

1.2 Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv; Stb. 645, 1997)

De bloedvoorziening is gebaseerd op privaatrechtelijke structuren. Sinds de inwerkingtreding van de Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv) op 1 januari 1998 is er een centraal aangestuurde landelijke (privaatrechtelijke) organisatie voor de bloedvoorziening onder verantwoordelijkheid van de Minister van VWS. Bij ministerieel besluit is Sanquin Bloedvoorziening te Amsterdam aangewezen als landelijke organisatie voor de bloedvoorziening. De Wibv heeft als doel de kwaliteit, veiligheid en beschikbaarheid van bloed en bloedproducten in Nederland te verzekeren. Volgens de wet voert de bloedvoorzieningsorganisatie de werkzaamheden, zoals het inzamelen van bloed en het bereiden van bloedproducten, en ook het bewaren, verpakken, etiketteren, vervoeren en afleveren daarvan op verantwoorde wijze uit. Onder verantwoord wordt in ieder geval verstaan: doeltreffend, doelmatig, gericht op een zo hoog mogelijke kwaliteit van de bloedproducten en een zo groot mogelijke veiligheid van donor en ontvanger. De minister kan de organisatie hierover voorschriften geven. Op grond van de Wibv dient Sanquin Bloedvoorziening zich ook bezig te houden met de systematische bewaking, de bewerking en de verbetering van de kwaliteit van haar werkzaamheden en het eindproduct.

1.3 Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl; Stb. 90, 2003)

In 2007 heeft de EU-richtlijn 2004/23/EG van het Europese Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen geleid tot wijziging van de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). In verband hiermee is tevens het op de Wvkl gebaseerde Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (Stb. 2007, 57 en 58) vastgesteld. De reikwijdte van de Wvkl is uitgebreid. Ook instellingen of bedrijven, die lichaamsmateriaal bewerken of autoloog lichaamsmateriaal bewaren, en donortestlaboratoria vallen eronder. De Wvkl is van toepassing op alle handelingen met

lichaamsmateriaal (zowel pre- als postmortaal). Er zijn echter uitzonderingen. Zo is de wet niet van toepassing op bloed afgenomen in het kader van de Wet inzake bloedvoorziening. Stamcellen (zoals hematopoeïtische stamcellen), die worden gewonnen op dezelfde wijze als andere bloedcellen, vallen niet onder de Wet inzake bloedvoorziening, maar onder de Wvkl. In tegenstelling tot wat men zou verwachten geldt voor deze cellen dus een andere wettelijke regeling, zij het dat de eisen ten aanzien van traceerbaarheid en het melden van ernstig ongewenste voorvallen en bijwerkingen gelijk zijn.

1.4 Productaansprakelijkheid (art 6:185 e.v. BW)

In het Burgerlijk Wetboek is de aansprakelijkheid van de producent voor de producten die hij in het verkeer heeft gebracht geregeld. Sanquin Bloedvoorziening is producent van bloedproducten en dus aansprakelijk voor gebreken in de bloedproducten die door haar in het verkeer zijn gebracht. Op grond van de regelgeving op het punt van product-aansprakelijkheid heeft Sanquin Bloedvoorziening een informatieplicht ten aanzien van bijwerkingen van door haar geleverde bloedproducten. Uit de jurisprudentie blijkt dat de producent aansprakelijk is voor schade als gevolg van het optreden van bijverschijnselen van geneesmiddelen, als de producent die mogelijkheid had voorzien of kunnen voorzien en hij daarvoor in een bijsluiter niet gewaarschuwd had. Voor de lang houdbare bloed-producten, die onder de verantwoordelijkheid van de (ziekenhuis)apotheker worden geleverd, kan aan de informatieplicht voldaan worden door een bijsluiter voor de patiënten. Aangezien Sanquin Bloedvoorziening geen rechtstreekse contacten heeft met de patiënt die kort houdbare bloedproducten gebruikt, zal de informatie hierover zich moeten richten op de behandelaar, die op zijn/haar beurt (op grond van de WGBO) gehouden is de informatie door te geven aan de patiënt.
Van een gebrekkig bloedproduct is ook sprake bij fouten in de etikettering van het product. De patiënt kan voor schade als gevolg van fouten in de etikettering de producent aan-sprakelijk stellen. De verantwoordelijkheid van de producent laat onverlet de eigen verant-woordelijkheid van het ziekenhuis tot het doen van onderzoek naar de vraag of het betreffende bloedproduct compatibel is met het bloed van de ontvanger (de patiënt). Dit mede gegeven het feit dat fouten in de etikettering, gegeven de huidige technische moge-lijkheden, niet volledig uit te sluiten zijn.

1.5 Europese regelgeving

Sedert 1997 is het mogelijk dat de Europese Unie (EU) maatregelen neemt op onder andere het terrein van de kwaliteits- en veiligheidseisen voor menselijk materiaal als aanvulling op het nationaal beleid van de lidstaten.
In januari 2003 kwam de EU-richtlijn 2002/98/EG tot vaststelling van kwaliteits- en veilig-heidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad tot stand. De doelstelling van deze richtlijn is te waarborgen dat de kwaliteit en veiligheid van bloed en bloedbestanddelen, ongeacht het beoogde gebruik, in de hele bloed-transfusieketen in alle lidstaten op een vergelijkbaar peil staan, mede gelet op het vrije verkeer van personen binnen de gemeenschap. Deze ‘moederrichtlijn’ heeft haar uitwerking gekregen in een drietal ‘dochterrichtlijnen’ inzake technische voorschriften (2004/33/EG), traceerbaarheid en melding van ernstig ongewenste bijwerkingen en voorvallen (2005/61/EG) en communautaire normen en specificaties inzake een kwaliteitszorgsysteem

voor bloedinstellingen (2005/62/EG). De implementatie van deze EU-richtlijnen in de nationale regelgeving, heeft plaatsgevonden in 2005 door het van kracht worden van de Regeling voorschriften bloedvoorziening (Staatscourant (Stcrt) 2005, 25). Omdat een aantal bepalingen van de EG-richtlijnen betrekking heeft op de kwaliteit van de zorgverlening in ziekenhuizen, voor zover het daarbij gaat om handelingen met bloed en bloedbestanddelen, zijn deze met ingang van februari 2005 geïmplementeerd in het Besluit kwaliteitseisen ziekenhuisbloedbanken (Stb. 2005, 33), dat een uitvoeringsbesluit is bij de Kwaliteitswet zorginstellingen.

In het kader van de activiteiten van de Raad van Europa wordt jaarlijks een bijgewerkte versie gepubliceerd van de zogenoemde 'Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components'. In deze Guide, die geen verplichting inhoudt voor de deelnemende landen, maar wel kan worden gezien als een beschrijving van 'the state of the art', is een aantal hoofdstukken gewijd aan de transfusiepraktijk in ziekenhuizen. Deze hoofdstukken beschrijven gedetailleerd veiligheidsmaatregelen die voor, tijdens en na de transfusie (onder andere compatibiliteitstesten en hemovigilantie) worden aanbevolen.

1.6 Wet bescherming persoonsgegevens (Wbg; Stb. 302, 2000)

Zowel op de activiteiten van de bloedbank (vooral met betrekking tot de gegevens van donors) als op die van het ziekenhuis (vooral met betrekking tot de gegevens van patiënten) is de regelgeving inzake privacybescherming uit de Wbp van toepassing.

1.7 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO; Stb. 161, 1998)

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) beoogt de positie te beschermen van mensen die meedoen aan experimenteel wetenschappelijk onderzoek. De WMO is van toepassing op proefondervindelijk wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de geneeskunst. Het verschil tussen onderzoek zoals bedoeld in de WMO en ander onderzoek bij personen is dat het doel van het WMO-onderzoek niet uitsluitend gericht is op het verbeteren van de gezondheid van de proefpersonen/patiënten. Ook bij experimentele toediening van bloedproducten aan patiënten is de WMO van toepassing.
Eisen, die de WMO stelt zijn:

- Het wetenschappelijk onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
- Dit protocol dient goedgekeurd te zijn door een in het kader van de WMO erkende (centrale) medisch-ethische commissie.
- Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mag slechts worden uitgevoerd voor zover de centrale commissie daartegen geen bezwaren kenbaar heeft gemaakt.
- Voor het wetenschappelijk onderzoek dient een verzekering te zijn afgesloten die voldoet aan specifieke op grond van de WMO of bij AmvB gestelde eisen.

De WMO stelt nadere eisen aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. Zo dient deze ervoor zorg te dragen dat de proefpersoon zich voor inlichtingen en advies betreffende het onderzoek kan wenden tot een in het onderzoeksprotocol aan te wijzen arts, die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken. Voorts dient deze te zorgen voor bescherming van de privacy van de proefpersoon.

De WMO geeft voorschriften betreffende het vragen van toestemming aan de proefpersoon. Verder geeft de WMO voorschriften over onderzoek bij wilsonbekwamen en bij niet-onafhankelijke personen.
Indien zich tijdens het onderzoek gebeurtenissen voordoen, die voor de proefpersoon ongunstiger zijn dan voorzien, dient de onderzoeker dit te melden aan de proefpersoon en aan de betreffende medisch-ethische commissie. Tenzij de gezondheid van de proefpersoon dit niet toestaat, dient het onderzoek te worden gestopt totdat de commissie een nader positief oordeel heeft gegeven.

1.8 Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO; Stb. 838, 1994)

De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) is van toepassing op het behandelen van patiënten met bloedproducten. Dit geldt ook voor het afnemen van donor-bloed door medewerkers van de bloedbank. De eisen die de WGBO stelt moeten dus worden nageleefd, zowel in relatie tot de donors als in relatie tot de patiënt. Dit houdt in principe in:

- Informatieplicht: de hulpverlener dient zich bij zijn informatieplicht te laten leiden door wat de patiënt (donor) redelijkerwijs dient te weten over de aard en het doel van de behandeling, over de gevolgen en de risico's, over eventuele alternatieven en vooruitzichten. De arts zal de patiënt (donor) dus moeten wijzen op de (zij het kleine) risico's van de behandeling met bloedproducten en over de eventuele mogelijkheid van alternatieven zoals het gebruik van autoloog bloed (Sanquin Bloedvoorziening heeft hiervoor folders beschikbaar).
- Toestemmingsvereiste: voor verrichtingen en uitvoering van de behandel-overeenkomst is toestemming van patiënt respectievelijk donor vereist.
- De eis van goed hulpverlenerschap: de hulpverlener neemt bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht en handelt daarbij in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiend uit de voor hulp-verleners geldende standaard.
- Dossierplicht (+ recht van patiënt en donor op inzage in eigen gegevens, afschrift daarvan en het recht dossier te laten aanpassen).
- Geheimhoudingsplicht: aan anderen dan aan de patiënt respectievelijk de donor worden geen inlichtingen verstrekt over de patiënt respectievelijk de donor dan met hun toestemming of als de wet dit voorschrijft (zoals melding bij de GGD bij een meldingsplichtige ziekte). Onder anderen zijn niet begrepen degenen die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de behandelingsovereenkomsten en degene die de hulpverlener vervangt voor zover het verstrekken van gegevens noodzakelijk is voor de door hem in dat kader te verrichten werkzaamheden.
- Recht op privacy.
- Respecteren van de regels inzake gebruik van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek.

1.9 Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG; Stb. 655, 1993)

Het op eigen gezag verrichten van bepaalde handelingen is voorbehouden aan bij de Wet BIG aangegeven beroepsbeoefenaren. Verrichten anderen deze zogenoemde voorbe-houden handelingen op eigen gezag, dan zijn zij onbevoegd en strafbaar. Zowel het afnemen van bloed (of bestanddelen daarvan) als het voorschrijven en toedienen van

bloedproducten en het geven van adviezen daarover valt onder de voorbehouden handelingen. Zelfstandig bevoegd tot deze handelingen zijn geregistreerde artsen.
Verpleegkundigen zijn (niet zelfstandig), maar functioneel bevoegd de handelingen te verrichten indien zij daartoe een opdracht van een arts hebben gekregen in het kader van diens behandeling van de patiënt. Bij schrijven van dit stuk ligt bij de Tweede Kamer ter beoordeling een voorstel tot wijziging van de Wet BIG. Daarin wordt ruimte gecreëerd om bij AmvB-bevoegdheden (onder andere voor voorbehouden handelingen) toe te kennen aan anderen dan artsen, bijvoorbeeld Physician Assistants en Nurse Practitioners. Het voorstel betreft een tijdelijke aanpassing, als proeffase van 5 jaar. Tegelijkertijd zal de status (opleidingssysteem) van de gespecialiseerde verpleegkundigen (PA/NP) nader uitgewerkt worden.
De arts mag de voorbehouden handeling niet laten uitvoeren door een ander, tenzij hij redelijkerwijs mag aannemen dat deze beschikt over de bekwaamheid die is vereist voor het behoorlijk uitvoeren van de opdracht. Verder dient hij waar nodig aanwijzingen te geven, toezicht te houden en de mogelijkheid van tussenkomst te regelen. Het geven van adviezen aan patiënten blijft altijd een verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Deze taak kan niet worden gedelegeerd.

Verpleegkundigen kunnen een transfusieopdracht tekenen na een gedocumenteerde opdracht van een arts.

Anderen dan artsen en verpleegkundigen mogen geen voorbehouden handelingen verrichten tenzij:
- Dit gebeurt in opdracht van (in dit geval) een arts, en
- Hij/zij redelijkerwijs mag aannemen dat hij/zij beschikt over de bekwaamheid die vereist is voor het behoorlijk uitvoeren van de opdracht (zoals het geval is bij een verpleegkundige die bloed toedient in opdracht van een arts), en
- Hij/zij heeft gehandeld overeenkomstig aanwijzingen van de opdrachtgever.

1.10 Kwaliteitswet Zorginstellingen (Stb. 80, 1996)

De in de Kwaliteitswet Zorginstellingen opgenomen norm dat ziekenhuizen verantwoorde zorg moeten bieden en dat de organisatie zodanig moet zijn dat verantwoorde zorg daarvan het resultaat is, impliceert dat met bloedproducten zorgvuldig moet worden omgegaan. Er worden in de wet niet meer dan algemene normen gegeven. Deze moeten door de zorgaanbieders zelf worden geconcretiseerd. Dit past bij de nieuwe Europese en nationale wetgevingstendens, waarin meer verantwoordelijkheid wordt neergelegd bij het veld zelf. De wet spreekt over verantwoorde zorg, waarmee wordt bedoeld zorg van goed niveau, die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en die is afgestemd op de reële behoefte van de patiënt. De zorgaanbieder moet op basis van ‘kenbronnen’ bepalen wat wordt verstaan onder het relatieve begrip verantwoorde zorg. Volgens de Memorie van Toelichting moet onder kenbronnen, naast de wettelijke normen, worden verstaan: afspraken van koepels, adviezen van de Gezondheidsraad, overeenkomsten met verzekeraars, wetenschappelijke rapporten, (consensus)richtlijnen, protocollen en standaarden van beroepsgroepen.
In de paragraaf ‘Europese regelgeving’ is gesproken over de EU-regelgeving en de consequenties daarvan. Voor de Nederlandse ziekenhuizen is deze regelgeving neergelegd

in het Besluit kwaliteitseisen ziekenhuisbloedbanken (Stb. 2005, 33) waarin de volgende eisen zijn aangegeven:

- Personeel dat betrokken is bij opslaan, testen en distribueren van bloedproducten dient te beschikken over de nodige kwalificaties en dient tijdig een geschikte opleiding en regelmatig bijscholing te krijgen.
- Er dient een kwaliteitszorgsysteem te zijn, gebaseerd op 'beginselen van goede praktijken'.
- De ziekenhuisbloedbank dient te beschikken over operationele procedures, richtsnoeren, handboeken, handleidingen en rapportageformulieren.
- Er dient een systeem te zijn om de bloedproducten te kunnen traceren van donor tot patiënt en omgekeerd. Het systeem moet elke unieke donatie en elk uniek bloedbestanddeel ondubbelzinnig identificeren conform de voorschriften in de desbetreffende EU-richtlijnen, ook indien het bloedproduct afkomstig is van een land buiten de EU.
- De etiketten dienen te voldoen aan de voorschriften in de EU-richtlijnen.
- De gegevens, die nodig zijn voor volledige traceerbaarheid, dienen 30 jaar te worden bewaard.
- Ernstige ongewenste voorvallen in verband met het opslaan, testen en distribueren van bloedproducten, die de kwaliteit en de veiligheid ervan kunnen beïnvloeden alsook ernstige ongewenste bijwerkingen die tijdens of na een transfusie worden geconstateerd en die kunnen worden toegeschreven aan de kwaliteit en de veiligheid van het bloedproduct, moeten worden gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en bij Sanquin Bloedvoorziening.
- Het ziekenhuis dient te beschikken over een procedure om bloedproducten, die met de genoemde ernstige ongewenste voorvallen of bijwerkingen in verband worden gebracht, aan de distributie te onttrekken.
- Het ziekenhuis voldoet aan voorschriften genoemd in de EU-richtlijnen betreffende opslag, vervoer en distributie van bloedproducten, autologe transfusie en melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen.
- Het ziekenhuis dient zorg te dragen voor een systeem om de privacy van de donor te beschermen.

1.11 Transfusies buiten het ziekenhuis

Volgens de Wet inzake bloedvoorziening is het verboden kort houdbare bloedproducten af te leveren aan andere organisaties dan Sanquin Bloedvoorziening, ziekenhuizen in de zin van de Geneesmiddelenwet en door de Minister van VWS aangewezen andere (rechts)personen.

Indien een instelling, zoals een privékliniek of een verpleeghuis/woonzorgcentrum, niet door de minister daarvoor is aangewezen mogen er aan die instelling dus geen bloedproducten worden geleverd.

Van 'levering' als hiervoor bedoeld is geen sprake als een specialist van een ziekenhuis op diens verantwoording zijn patiënt in een verpleeghuis/woonzorgcentrum of thuis een bloedtransfusie voorschrijft. Soms zal het bloedproduct in het ziekenhuis zelf bijvoorbeeld op de dagbehandeling worden toegepast, soms in het verpleeghuis/woonzorgcentrum waar hij verblijft, of thuis. In dat laatste geval blijft de specialist c.q. het ziekenhuis verantwoordelijk voor die behandeling, inclusief het nakomen van de afspraken met Sanquin

Bloedvoorziening over look back en recall en tevens voor melding bij IGZ van ernstige ongewenste voorvallen, bijwerkingen, etc. (definities: look back: onderzoek bij een donor en/of ontvanger van een bloedproduct bij een vastgestelde, mogelijk product-gerelateerde afwijking of complicatie; recall: door de Bloedbank terughalen van een mogelijk niet goed of onveilig bloedproduct c.q. blokkade van nog bij de Bloedbank in voorraad zijnde bloedproduct(en)).

Is het een arts van de instelling zelf die voorschrijft, zoals een verpleeghuisarts dan zal de instelling een aanwijzing van VWS moeten hebben als hiervoor bedoeld. Bij rechtstreekse levering door Sanquin Bloedvoorziening zullen afspraken met de instelling schriftelijk moeten worden vastgelegd. Of levering door Sanquin Bloedvoorziening via het ziekenhuis een oplossing kan bieden zal per instelling bekeken moeten worden. In dat geval zullen ook de specifieke verhoudingen op dit punt tussen Sanquin Bloedvoorziening en ziekenhuis, tussen ziekenhuis en instelling en tussen instelling en Sanquin Bloedvoorziening schriftelijk moeten worden vastgelegd.

De instelling zal normen moeten vastleggen betreffende zaken als kwalificaties voor personeel dat transfusies toepast, kwaliteitseisen voor apparatuur, het regelen van de identificatie van bloedproducten en het administreren ervan. De instelling zal de meldingen aan IGZ en Sanquin Bloedvoorziening van ernstige ongewenste bijwerkingen, die tijdens of na een transfusie worden geconstateerd en die kunnen worden toegeschreven aan de kwaliteit en de veiligheid van het bloedproduct, goed moeten regelen en er moet een systeem zijn om bloedproducten onmiddellijk aan de distributie te onttrekken als blijkt dat deze mogelijk niet voldoet aan de kwaliteitseisen. Verder moeten opslag, vervoer en distributie goed geregeld zijn.

HOOFDSTUK 2: BLOEDPRODUCTEN: KENMERKEN, INDICATIES, LOGISTIEK EN TOEDIENING

Inleiding

In dit hoofdstuk worden Kenmerken (2.1), Algemene aspecten van indicaties en dosering (2.2), Logistiek (2.3), Toediening (2.4) en Transfusie buiten het ziekenhuis (2.5) besproken van de kort houdbare bloedproducten, waarvan de toepassing in de volgende hoofdstukken wordt behandeld. Bij de logistiek worden bewaarcondities, houdbaarheid en transport besproken. De toediening van kort houdbare bloedproducten gebeurt vooral door verpleegkundigen en voor het eerst wordt daar in deze richtlijn uitvoerig aandacht aan besteed.

Aangezien de evidence van de in dit hoofdstuk besproken onderwerpen beperkt is, is de uitwerking, in tegenstelling tot de andere hoofdstukken, grotendeels niet gebaseerd op de beschrijving van conclusies uit de wetenschappelijke bewijsvoering, overige overwegingen uit de praktijk en aanbevelingen, die op basis van beide kunnen worden geformuleerd. De opbouw van het hoofdstuk is vergelijkbaar met de andere hoofdstukken, maar de term 'Aanbeveling' wordt alleen gebruikt als er evidence voor is, in de andere gevallen zal het als 'Aanbeveling*' worden aangegeven. De Sanquin Bloedwijzer deel 1 is als bron aangehouden en de inhoudelijke conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 2 vloeien op de meeste punten voornamelijk voort uit de kennis en praktijkervaring van de werkgroep Revisie Richtlijn Bloedtransfusie. Onderhavige aanbevelingen zijn op basis van consensus binnen de werkgroep geformuleerd.

Ter verbetering van de leesbaarheid is gekozen om voor de bloedproducten de gangbare productnamen te gebruiken en niet de officiële Sanquin-benaming. Een tabel met de in deze richtlijn gebruikte productnamen en de daarmee overeenkomende Sanquin-benaming vindt u in het addendum bij dit hoofdstuk.

Tabel 2 is een samenvatting van de belangrijkste punten uit paragrafen 2.1 t/m 2.3:

Tabel 2: Kort houdbare bloedproducten: kenmerken, houdbaarheid en belangrijkste indicaties

Product	**Kenmerk**	**Specificaties (gemiddeld)**	**Houdbaarheid**	**Indicatie**
Erytrocyten, leukocyten verwijderd in bewaarvloeistof	erytrocyten waaruit via filtratie de meeste leukocyten en trombocyten zijn verwijderd	270 mL Ht 0,57 L/L < 1 x 10^6 leukocyten <20 mL plasma	35 dagen bij 2-6ºC (in speciale bloed-bewaarkoelkast)	Verschijnselen van tekort aan zuurstoftransport capaciteit, hetzij als gevolg van bloedverlies, hetzij als gevolg van sterke anemie
Erytrocyten, leukocyten verwijderd en **bestraald**, in bewaarvloeistof	idem, **bestraald** (25 Gy)	idem	bestraald < 14 d na afname: max 28 d; bestraald > 14 d na afname: max 24 h	Zie tabel 2.1
idem t.b.v. pediatrisch gebruik **(Pedizakje)**	idem O RhD neg. of O RhD pos.	60 mL Ht 0,57 L/L	35 dagen bij 2-6ºC	Idem bij neonaten
idem t.b.v. pediatrisch gebruik **bestraald (Pedizakje)**	idem, bestraald (25Gy)	idem	24 uur na bestralen bij 2-6˚C	Zie tabel 2.1
Erytrocyten,leukocyten verwijderd, in toegevoegd citraat plasma **(wissel)**	erytrocyten **(<5 dgn)**, waarbij bewaarvloeistof is vervangen door **AB plasma**	volume: 365 mL Ht 0,45 L/L	24 uur na bereiding bij 2-6˚C	Wisseltransfusie
Erytrocyten Leukocyten verwijderd en **gewassen**, in bewaarvloeistof	erytrocyten waaruit zoveel mogelijk plasma d.m.v. wassen is verwijderd	260 mL Ht 0,57 L/L <1x10^6 leukoc. <0,5 g plasma eiwit	5 dagen bij 2-6ºC	Allergische reactie tegen plasma-eiwitten of IgA deficiëntie met anti-IgA antistoffen e.d

Tabel 2: Kort houdbare bloedproducten: kenmerken, houdbaarheid en belangrijkste indicaties

Product	Kenmerk	Specificaties (gemiddeld)	Houdbaarheid	Indicatie
Trombocyten, leukocyten verwijderd **in bewaarvloeistof** (al of niet bestraald)	trombocyten met sterk gereduceerd leukocytengehalte gemaakt uit de buffy coat van het bloed van 5 donoren	310 mL 340x 10^9 trombocyten < 1 x 10^6 leukocyten <5x10^9 erytrocyten bewaarvloeistof: PAS II (65%)	zo spoedig mogelijk na ontvangst toedienen, maar in ieder geval binnen 6 uur	1. Trombocytopenie 2. Bij ernstige bloedingen t.g.v. trombocytopathie **NB** Bij voorkeur ABO ABO-compatibel (trombocyten) toedienen, RhD-compatibel voor vrouwen < 45 jaar
Trombocyten, Leukocyten verwijderd **in plasma**	Idem	340 mL 390 x 10^9 trombocyten < 1 x 10^6 leukocyten < 5 x 10^9 erytrocyten	Idem	Idem
Aferese trombocyten, leukocyten verwijderd	trombocyten gemaakt via afereseprocedure van één donor **in bewaarvloeistof of plasma**	320 mL 360 x10^9 trombocyten leukocyten < 1x10^6	idem	o.a. voor HLA en/of HPA getypeerde trombocyten
Aferese trombocyten, leukocyten verwijderd **t.b.v. pediatrisch gebruik**	trombocyten in plasma of bewaarvloeistof gemaakt via afereseprocedure	65 ml 58 x 10^9 trombocyten	idem	trombocyten voor neonaten
Trombocyten hyperconcentraat	leukocyten verwijderde trombocyten in plasma, geconcentreerd	volwassen< 20 mL pediatrisch 7 – 10 mL	zo spoedig mogelijk toedienen (< 3 uur na productie)	ABO incompatibiliteit, volume overbelasting, allergische reacties op plasma
Plasma, aferese, vers bevroren	minimaal 1/2 jaar in quarantaine gehouden leukocyten verwijderd	325 mL < 1 x 10^6 leukocyten > 70% van alle stollingsfactoren	zo spoedig mogelijk na ontdooien en < 6 uur toedienen	zie 2.2.3
Plasma, aferese, vers bevroren gesplitst	Idem	75 ml idem	Idem	idem

2.1 Kenmerken en bloedproducten

2.1.1 Bloedproducten: karakteristieken, algemeen

Bloedproducten worden in Nederland verkregen uit vrijwillige, belangeloze donaties van Nederlandse bloeddonors. Elke donor en elke donatie ondergaat verplichte keuringstesten volgens de vigerende landelijke Sanquin richtlijnen en de geldende wet- en regelgeving (zie

Hoofdstuk 1: Wetgeving), waarmee zowel de donor- als de bloedproductveiligheid wordt gewaarborgd.
Bloeddonors worden onderscheiden in volbloeddonors en aferesedonors (voor plasma en trombocytaferese).
Uit één volbloed donatie van 500 mL per keer, ontstold in citraat-fosfaat-dextrose (CPD), kunnen één eenheid erytrocyten, één buffy coat en één eenheid plasma worden geïsoleerd. Na verwijdering van de buffy coat en plasma, wordt bewaarvloeistof Saline (fysiologisch zout) en Adenine Glucose Mannitol (SAGM) bij de erytrocyten gevoegd. De erytrocyten-suspensie wordt vervolgens gefiltreerd over een leukocytenverwijderingsfilter.
Vijf buffy coats van identieke ABO/D bloedgroepen worden gebruikt voor de productie van één gepoolde eenheid trombocyten. Het plasmaproduct, verkregen uit volbloed donatie, wordt ingevroren en dient als grondstof voor fractionering. Plasmadonoren staan per keer 650 mL plasma af, verkregen na centrifugatie van in Na-citraat ontstold volbloed. Hieruit worden bij elke donatie twee producten van 325 mL ingevroren en tenminste 6 maanden in quarantaine gehouden. De plasmafereseproducten kunnen worden bestemd voor plasma-producten voor toediening bij patiënten of als grondstof voor fractionering. Trombo-cytafereses bij donoren worden alleen op indicatie uitgevoerd.
In Nederland geldt een leukocytenverwijdering voor alle bloedproducten (in 95% van de producten < $1x10^6$ per eenheid en in 100% < $5x10^6$ per eenheid).

2.1.2 Erytrocyten[1], karakteristieken

Leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof
Dit standaardproduct bevat 135-180 mL erytrocyten (40-54 gHb), minder dan 10^6 leukocyten, zeer weinig trombocyten, 90-100 mL SAGM (bewaarvloeistof) en weinig (10-20 mL) plasma en daarmee nauwelijks stollingsfactoren en citraat. Het volume is afhankelijk van de hoeveelheid erytrocyten in de donatie en ligt meestal tussen 270 en 290 mL met een hematocriet van 0,50-0,65 L/L. Het product bevat vrijwel geen vrije calciumionen. Het kaliumgehalte is afhankelijk van onder andere de bewaarduur, het natriumgehalte (ongeveer 168 mmol/L) en het glucosegehalte (ongeveer 25 mmol/L) is hoger dan de fysiologische waarden. Na toediening aan een volwassene van 70 kg is een stijging van het Hb te verwachten van circa 0,5 à 0,6 mmol/L.
Bij langer bewaren doen zich geleidelijk veranderingen voor, zoals daling van de pH, toename van het kaliumgehalte van de bewaarvloeistof en daling van het glucosegehalte. De concentratie van het 2,3 Di-Phospho-Glyceraat (2,3-DPG) in de erytrocyten, die na onge-veer tien dagen bewaren vrijwel nul is, herstelt zich na de transfusie binnen enkele uren.

Leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof, bestraald (bestraalde erytrocyten)
Dit product heeft dezelfde specificaties als het standaardproduct leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof. Als extra bewerking is het product bestraald met gammastraling 25 Gy met als doel de preventie van GvHD. Gammabestraling veroorzaakt breuken in de DNA/RNA structuren waardoor celdeling niet meer mogelijk is. Bestraling geeft enige schade aan

[1] Als in de tekst verder “erytrocyten” wordt gebruikt dan wordt daarmee hetzij een erytrocytenproduct als verzamelnaam, hetzij dit product bedoeld.

erytrocyten, waardoor er andere eisen voor houdbaarheid (zie paragraaf 2.3. Bewaarcondities, houdbaarheid en transport) gelden.

Leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof, pediatrisch product
Dit product heeft dezelfde specificaties als het standaardproduct leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof, waaruit maximaal vier pediatrische producten kunnen worden bereid. Het volume is 50 mL. Alleen producten afkomstig van bloedgroep O, RhD-neg of O, RhD-pos worden hiervoor gebruikt.

Leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof, pediatrisch product, bestraald
Dit product heeft dezelfde specificaties als het standaardproduct leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof, waaruit maximaal vier pediatrische producten kunnen worden bereid. Het volume is 50 mL. Alleen producten afkomstig van bloedgroep O, RhD-neg of O, RhD-pos worden hiervoor gebruikt.
Als extra bewerking is het product bestraald met gammastraling 25 Gy. Bestraling geeft enige schade aan erytrocyten, waardoor er andere eisen voor houdbaarheid (zie paragraaf 2.3 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport) gelden.

Leukocytenverwijderd, in toegevoegd citraatplasma, voor wisseltransfusie
Het product wordt verkregen door van een eenheid erytrocyten, leukocytenverwijderd, de bewaarvloeistof te verwijderen en vervolgens een bepaalde hoeveelheid ontdooid citraat-Q (=quarantaine) plasma van een andere donor toe te voegen.
Omdat dit product als regel wordt gebruikt voor wisseltransfusies van pasgeborenen, mogen de erytrocyten die voor de bereiding ervan worden gebruikt, niet langer dan 120 uur (vijf dagen) zijn bewaard na afname bij de donor. De antigeentypering dient compatibel met moeder en kind te zijn. Het toegevoegde plasma heeft de bloedgroep AB en bevat geen klinisch relevante irregulaire erytrocyten antistoffen. Het product heeft de eigenschappen van erytrocyten, leukocyten verwijderd en bevat in plaats van erytrocyten bewaarvloeistof (SAGM) een wisselende hoeveelheid citraatplasma. De hematocriet waarde kan op aanvraag worden aangepast van 0,40 tot 0,70 L/L, door de hoeveelheid toegevoegd citraatplasma te variëren. Het volume van het eindproduct, dat afhankelijk is van het volume van het oorspronkelijke erytrocytenproduct en van de gewenste hematocriet, bedraagt meestal circa 300 mL. Minimaal is 135 mL erytrocyten (40 g Hb) aanwezig. Het resterend aantal leukocyten is kleiner dan 1×10^6; trombocyten zijn niet aanwezig. Het product bevat vrijwel geen vrije calciumionen, citraationen in een concentratie van 5-10 mmol/L, het kalium- en glucosegehalte zijn fysiologisch, het natriumgehalte is verhoogd tot ongeveer 168 mmol/L. De pH is ongeveer 6,9 en 2,3-DPG is voor ten minste 50% aanwezig aangezien de gebruikte erytrocyten maximaal 5 dagen oud zijn.

Leukocytenverwijderd, gewassen (gewassen erytrocyten)
Uit het standaard product (erytrocyten, leukocyten verwijderd in SAGM) zijn plasma-eiwitten zoveel als mogelijk verwijderd door wassen met NaCl 0,9% of SAGM, waarna de erytrocyten zijn geresuspendeerd in circa 100 mL SAGM. De hoeveelheid erytrocyten bedraagt minimaal 135 mL (40 g Hb), het hematocriet is 0,50-0,65 L/L. De eenheid bevat door het wassen zeer weinig IgA, allergenen en complement. Het eindproduct bevat minder dan 0,5 g plasma eiwit.

Leukocytenverwijderd, bevroren bewaard en ontdooid

Erytrocyten die voor invriezen in aanmerking komen zijn afkomstig van geselecteerde donors, waarbij bepaalde bloedgroepantigenen ontbreken; of van bestemde autologe afnames (patiënten) in bijzondere situaties. Het product wordt bereid door van een eenheid erytrocyten (ofwel buffy coat verwijderd, of leukocytenverwijderd) de bewaarvloeistof te verwijderen en glycerol toe te voegen als een cryoprotectant. Ze worden centraal bewaard in de Sanquin Bank of Frozen Blood (SBFB). De erytrocyten zijn geselecteerd op antigeentypering, leukocyten verwijderd, en na toevoeging van glycerol bij -80ºC of -196ºC bewaard. Na ontdooien worden zij gewassen met fysiologisch zoutoplossing met aflopende hoeveelheden glucose. Tenslotte worden zij geresuspendeerd in SAGM.

De hoeveelheid erytrocyten bedraagt minimaal 135 mL (40 g Hb) in fysiologisch zout, waarin minimale resten glycerol zitten. Het volume is meestal 210-225 mL, met een hematocriet van 0,55 – 0,65 L/L. De eenheid bevat door het wassen zeer weinig plasma eiwitten en weinig extracellulair kalium, natrium en glucose. Afhankelijk van het oorspronkelijke erytrocytenproduct is het aantal leukocyten $1x10^6$ of lager, er zijn geen trombocyten aanwezig (zie ook paragraaf 2.2.1).

CMV negatief/Parvo B19 veilig

Hoewel leukocytenverwijderde erytrocyten als Cytomegalovirus (CMV) veilig kunnen worden beschouwd, wordt op speciale indicatie ook getest op de aanwezigheid van CMV antistoffen. Het afwezig zijn van CMV antistoffen duidt op CMV antigeen negativiteit. Hiertoe wordt een gevalideerde test gebruikt. Het betreft een kenmerk van het product en niet van de donor. Elk product dient opnieuw te worden getest.

Parvo B19 veilige bloedproducten zijn afkomstig van donors die positief zijn voor antistoffen gericht tegen het Parvo B19 virus. De aanwezigheid van anti-Parvo B19 wordt uit 2 testen, met ten minste 6 maanden interval, bepaald. Het betreft een kenmerk van de donor en niet van het product. Vervolgtesten zijn niet nodig.

2.1.3 Trombocyten karakteristieken

Inleiding

Het gangbare trombocytenproduct in Nederland is bereid uit de ‘buffy coats’ van vijf verschillende donoren of een afereseproduct van één donor. Naar keuze wordt bij de productie van ‘buffy coat’-trombocyten een eenheid plasma of een bepaald volume trombocytenbewaarvloeistof toegevoegd (platelet additive solution type II (PAS II)). In de situatie dat een HLA/HPA getypeerd trombocytenproduct gewenst is, wordt gebruik gemaakt van aferese technieken. Ook bij aferese trombocytenproducten kan naar keuze plasma of bewaarvloeistof worden toegevoegd.

Het gebruik van bewaarvloeistoffen

De voordelen van het gebruik van bewaarvloeistoffen in plaats van plasma bij trombocyten concentraten zijn afname van transfusiereacties en besparing van plasma. Als nadeel is aangevoerd een verminderde trombocyten opbrengst van 15-20% in het eindproduct.

De hoeveelheid bruikbare literatuur over bewaarvloeistoffen voor trombocyten is beperkt. In een observationele multicenter studie bij 51 patiënten (277 transfusies) werd geen verschil in opbrengst tussen plasma en PAS II bewaarvloeistofproducten gevonden (Van Rhenen 2004). In een gerandomiseerde studie onder 21 patiënten (322 transfusies) had een trombocytenproduct in PAS II bewaarvloeistof een verminderde opbrengst (De Wildt-Eggen 2000). In een grotere Nederlandse gerandomiseerde studie in 168 patiënten (765 transfusies) werden eveneens verminderde 1- en 24-uurs Corrected Count Increments (CCI's) gevonden na toediening van trombocytenproducten in PAS II, te weten van 13,9 naar 11,2 (verschil 19,7%) respectievelijk 8,4 naar 6,8 (verschil 17,8%). Verschillen voor wat betreft bloedingscomplicaties en transfusie interval werden niet aangetroffen. In de groep getransfundeerd met PAS II trombocytenproducten werden significant minder (milde) transfusiereacties waargenomen, respectievelijk 5,5% en 2,4% (Kerkhoffs 2006).

Conclusies 2.1.3

Niveau 3	In een observationele multicenter studie werd geen verschil in opbrengst tussen plasma en PAS II bewaarvloeistofproducten gevonden. *C Van Rhenen 2004*

Niveau 1	Trombocyten in PAS II hebben een verminderde opbrengst vergeleken met trombocyten in plasma, maar dit leidt niet tot meer bloedingscomplicaties of een korter transfusie-interval. *A2 De Wildt-Eggen 2000; Kerkhoffs 2006*

Niveau 2	Trombocyten in PAS II veroorzaken minder transfusiereacties dan trombocyten in plasma. *A2 Kerkhoffs 2006*

Aanbeveling 2.1.3

PAS II + plasma kan in plaats van plasma als bewaarvloeistof voor trombocyten worden toegepast.

Transfusiereacties door anti-A en anti-B in plasma-incompatibele trombocyten

Wetenschappelijke onderbouwing

Een hemolytische transfusiereactie is een zeldzame, maar ernstige (soms fatale) complicatie van transfusie van zogenaamde 'out-of-group' trombocyten, waarbij een minor ABO incompatibiliteit voorkomt (plasma-incompatibele trombocyten). Gepubliceerde case-reports betreffen patiënten, die getransfundeerd werden met single-donor aferese trombocyten producten, van donors met hoge anti-A en/of anti-B titers. In een retrospectieve studie werd één hemolytische transfusiereactie gevonden op ruim 9.000 plasma incompatibele aferese trombocytenproducten (Mair 1998). In een recent systematisch review werd geconcludeerd dat ABO-identieke trombocytentransfusies bij hemato-oncologische patiënten een hogere

opbrengst gaven en dat ABO-niet identieke trombocytentransfusies niet geassocieerd waren met meer transfusiereacties (Shehata 2009). Gedurende vier jaar werd aan de FDA vijf maal een fatale hemolyse door plasma-incompatibele trombocytenproducten gerapporteerd. Fatale reacties werden met name waargenomen bij patiënten met een relatief laag circulerend plasmavolume, die in korte tijd relatief grote hoeveelheden incompatibel plasma kregen toegediend. Neonaten en kinderen hebben een relatief laag plasmavolume en vormen als gevolg hiervan een aparte risicogroep. Bij cardiochirurgische patiënten is transfusie van ABO-niet-identieke trombocytenproducten niet geassocieerd met een verminderde overleving, grotere bloedingsneiging, of mindere opbrengst (Lin 2002). De prevalentie van anti-A/A,B IgM titers hoger dan 64 was in een groep aferese donors 28% (Harris 2007).

Conclusies 2.1.3

Niveau 3	ABO-identieke trombocyten geven een hogere opbrengst dan ABO-niet-identieke trombocyten. *C Shehata 2009*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat fatale hemolyses bij plasma-incompatibele trombocytentransfusies met name voorkomen bij patiënten met een relatief laag plasmavolume die in korte tijd relatief grote hoeveelheden incompatibele plasma kregen toegediend. *C Mair 1998*

Niveau 3	Neonaten en kinderen vormen als gevolg van een relatief laag plasmavolume een risicogroep voor fatale transfusiereacties na toediening van plasma-incompatibele trombocyten. *C Mair 1998*

Niveau 3	Bij cardiochirurgische patiënten is transfusie van ABO-niet-identieke trombocytenproducten niet geassocieerd met een verminderde overleving, grotere bloedingsneiging, of mindere opbrengst. *C Lin 2002*

Niveau 3	De prevalentie van anti-A/A,B IgM titers hoger dan 64 was in een groep aferese donors 28%. *C Harris 2007*

Overige overwegingen

De titer anti-A en anti-B varieert met de gebruikte bepalingsmethode. Ook dient rekening te worden gehouden met het verschil in IgM en IgG klasse antistoffen. Titerbepalingen kunnen

intra- en interindividuele variaties vertonen. De bepaling van de juiste titer anti-A en anti-B dient dan ook geprotocolleerd plaats te vinden met gebruik van gestandaardiseerde methoden. Door Sanquin Bloedvoorziening wordt de titerbepaling uitgevoerd in de zouttechniek. In het geval van transfusie met incompatibel plasma bij pasgeborenen dient de titer anti-A en/of anti-B lager te zijn dan 128. De acceptabele grens van een verdunning van 1:64 voor anti-A/B antistoffen gemeten in zout is in overeenstemming met internationaal gebruikte methoden en grenzen. (International Forum 2005).

Aanbeveling 2.1.3

1.	Neonaten en kinderen dienen bij voorkeur met ABO identieke trombocyten te worden getransfundeerd.

Aanbevelingen* 2.1.3

1.	De bepaling van de titer anti-A en anti-B in bloedproducten dient geprotocolleerd plaats te vinden met gestandaardiseerde methoden.
2.	Bij toepassing in pasgeborenen tot en met 3 maanden mogen in samengevoegde trombocytenproducten (in plasma of PAS II) of aferese trombocytenproducten geen anti-A IgM of anti-B IgM antistoffen in een verdunning groter dan 1:64 aantoonbaar zijn.

Leukocytenverwijderd, vijf buffy coats samengevoegd in PAS II (trombocyten of trombocyten in bewaarvloeistof)

Het product wordt bereid door vijf buffy coats van identieke ABO en RhD bloedgroep bijeen te voegen met een mengsel van plasma en trombocytenbewaarvloeistof (PAS II) in een verhouding van 1:2. Vervolgens worden de cellen door centrifugeren zodanig gesedimenteerd, dat de bovenstaande trombocyten suspensie kan worden afgescheiden en gefiltreerd. Het volume van het product bedraagt 150-400 mL, het aantal trombocyten bedraagt minimaal 250 x 10^9 en maximaal 500 x 10^9. Het restant aantal leukocyten is minder dan 1 x 10^6.

Leukocytenverwijderd, vijf buffy coats samengevoegd in plasma (trombocyten of trombocyten in plasma)

Het product wordt bereid door vijf buffy coats van identieke ABO en RhD-compatibele bloedgroep bijeen te voegen met plasma van één van de nooit getransfundeerde mannelijke donoren betrokken in de buffy coat. Vervolgens worden de cellen door centrifugeren zodanig gesedimenteerd, dat de bovenstaande trombocyten suspensie kan worden afgescheiden en gefiltreerd.

De dosis voor een volwassene bedraagt als regel één trombocytenconcentraat. Het volume van het product bedraagt 150-400 mL, het aantal trombocyten bedraagt minimaal 250 x 10^9 en maximaal 500 x 10^9. Het restant aantal leukocyten is minder dan 1 x 10^6.

Leukocytenverwijderd, aferese (aferese trombocyten)

Aferesetrombocyten (single donor trombocyten) zijn afkomstig van één donor. Vaak is de donor op indicatie geselecteerd op CMV seronegativiteit voor IUT of op identieke of compatibele HLA en/of HPA typering, passend voor een patiënt met HLA en/of HPA

antistoffen, en refractoriteit voor samengevoegde trombocytenproducten. Met behulp van een aferesemachine worden bij een donor trombocyten afgenomen en gesuspendeerd in het plasma van de donor of in een mengsel van plasma en trombocytenbewaarvloeistof. Leukocytenverwijdering vindt plaats met behulp van de aferesemachine, danwel door het concentraat over een leukocytenverwijderingsfilter te voeren. Het volume van het product bedraagt 150-400 mL, waarbij gestreefd wordt naar een aantal trombocyten van minimaal $250x10^9$ en maximaal $500x10^9$. Het restant aantal leukocyten is minder dan $1x10^6$. Het volume bewaarmedium is aangepast om de pH tussen 6,8 en 7,4 te handhaven en de aanwezigheid van het 'swirlingeffect', een visuele controle voor een normale morfologie van de trombocyten bij zwenken van het product, te waarborgen.
Naarmate meer plasma in het bewaarmedium aanwezig is bevat dit meer plasma eiwitten. Labiele stollingsfactoren zijn echter vrijwel afwezig, het kaliumgehalte is fysiologisch, het natriumgehalte is licht verhoogd, de glucose spiegel is afhankelijk van bewaarmedium licht verhoogd tot fysiologisch. Er zijn vrijwel geen vrije calciumionen aanwezig, het citraatgehalte varieert van 15 tot 25 mmol/L. Tijdens het bewaren dalen de pH en het glucosegehalte en stijgt het lactaatgehalte.
Het product bevat leukocyten- en trombocytenantigenen van slechts één enkele donor. Bij afereseproducten van geselecteerde donors kan het voorkomen dat het afereseproduct bijvoorbeeld qua dosering niet aan alle eisen van de vigerende richtlijnen voldoet. Indien dit het geval is, dient na afweging van beschikbaarheid en veiligheid, in overleg met de behandelend arts te worden beslist over het gebruik.

Pediatrische toepassing
Dit bloedproduct kan worden gesplitst voor pediatrische toepassing met een minimum dosis trombocyten van $50x10^9$ in een volume van 40-70 mL. Het plasma mag in dat geval geen klinisch relevante irregulaire antistoffen tegen erytrocyten bevatten. Indien incompatibel plasma (bijvoorbeeld van een O donor aan een A of B patiënt) aan een pasgeborene gegeven moet worden, dient de titer anti-A IgM en/of anti-B IgM kleiner dan 128 te zijn.

2.1.4 Trombocyten hyperconcentraat

Een trombocyten hyperconcentraat wordt verkregen door een trombocytenproduct (verkregen uit aferese of na centrifugatie van vijf donor buffy coats) na een extra centrifugatie verder te concentreren en vervolgens te resuspenderen in een kleine hoeveelheid plasma (15-20 mL). Het product wordt opgezogen in een spuit. Afhankelijk van de gewenste hoeveelheid toe te dienen trombocyten wordt het gehele product of slechts een gedeelte hiervan gebruikt (pediatrisch 7 – 10 mL). In verband met de zeer beperkte houdbaarheid van dit product van slechts 3 uur wordt het alleen op indicatie bereid.

Trombocytenproduct in 100% PAS II
Aan een 5-donor trombocytenproduct in PAS II wordt 10 volume% ACD (acid citraat dextrose) toegevoegd. Dit product wordt na centrifugatie geconcentreerd tot een trombocyten "vlok", die daarna wordt geresuspendeerd in PAS II bewaarvloeistof. Dit product bevat nagenoeg geen plasma meer. In verband met de zeer beperkte houdbaarheid van dit product van slechts 3 uur wordt alleen op indicatie (na overleg met de KCD van Sanquin Bloedvoorziening) dit product bereid.

2.1.5 Plasma, karakteristieken

In Nederland wordt het product: vers bevroren plasma, virus beveiligd door middel van een quarantainemethode, gebruikt voor toediening bij patiënten. Dit product wordt ook wel afgekort tot FFP (fresh frozen plasma) en als verder in de tekst “plasma” wordt gebruikt dan wordt dit product bedoeld. Plasma wordt verkregen door plasmaferese bij mannelijke donors zonder transfusieanamnese.

Er zijn ook andere (commerciële) plasmaproducten (onder andere ESDEP) verkrijgbaar. De plaats van deze producten ten opzichte van het door Sanquin Bloedvoorziening geleverde quarantaineplasma is nog niet duidelijk en het verdient aanbeveling dat dit onderzocht wordt. Zie ook hoofdstuk 6 Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid.

Plasma bevat normale gehaltes stabiele stollingsfactoren, proteaseremmers, immuno-globulinen en albumine. Het gehalte aan factor VIII en andere labiele stollingsfactoren bedraagt ten minste 0,70 IE/mL.
Het volume van een eenheid is circa 325 mL. Het eiwitgehalte en het kaliumgehalte zijn fysiologisch, het natriumgehalte is verhoogd tot ongeveer 168 mmol/L en het glucosegehalte is bij gebruik van natriumcitraat fysiologisch. De citraatconcentratie ligt tussen 15 en 25 mmol/L. Als gevolg van het gebruik van citraat-anticoagulans bevat het product vrijwel geen vrije calciumionen.
Het product bevat minder dan $1x10^6$ leukocyten en vrijwel geen trombocyten. Indien bereid door middel van plasmaferese met een ‘celvrije’ aferesemethode, bevat het product minder dan $1x10^8$ erytrocyten. In dat geval wordt het risico op RhD-immunisatie[1] door het product verwaarloosbaar geacht (zie 3.9).
De eenheid plasma wordt vrijgegeven voor toediening aan patiënten, als de donor tenminste 6 maanden na de donatie een tweede keer getest is met de vigerende tests op infectieziekten en deze tests opnieuw negatief zijn bevonden.

1: Opmerking: Transfusies van cellulaire bloedproducten, transplantaties en/of zwangerschappen zijn risico’s op immunisatie tegen bloedcellen.

Aanbeveling* 2.1.5

Er zijn ook andere (commerciële) plasmaproducten (onder andere ESDEP) verkrijgbaar. De plaats van deze producten ten opzichte van het door Sanquin Bloedvoorziening geleverde quarantaineplasma is nog niet duidelijk en het verdient aanbeveling dat dit onderzocht wordt.

2.1.6 Granulocyten, karakteristieken

Granulocytenproducten worden afgenomen in enkele academische centra en door Sanquin Bloedvoorziening geleverd als “magistraal product”.
Gezien de grote individuele donor- en patiëntvariatie zijn er geen gefixeerde productspecificaties afgesproken. Met betrekking tot het aantal granulocyten per product en

conform de European Guidelines wordt echter een minimum van $1x10^{10}$ granulocyten per product geadviseerd (Guidelines to the preparation use and quality assurance of blood components; Council of Europe). De initiële dosis granulocyten per kilogram lichaamsgewicht van de patiënt is bij voorkeur > $8x10^{8}$/kg.
Granulocyten worden verkregen door middel van granulocytaferese van geselecteerde familieleden of anderszins aan de patiënt gerelateerde donoren. Voorafgaand aan de aferese procedure, dienen de granulocyten in het perifere bloed te worden gemobiliseerd. Dit gebeurt met behulp van G-CSF (5 µg/kg subcutaan) en voor grotere opbrengst in combinatie met dexamethason (8 mg oraal). Om de centrifugale scheiding tussen granulocyten en de erytrocyten te optimaliseren wordt gebruikt gemaakt van hydroxyethylstarch (HES). Het product wordt afgenomen in plasma en bevat naast de HES, het bij de aferese toegevoegde anticoagulans natrium-citraat.
De mogelijke HLA compatibiliteit van aan de patiënt gerelateerde donoren en de immuungecompromiteerde situatie maakt bestraling (minimaal 25 Gy) van de granulocyten component noodzakelijk. De tijd nodig voor de donorvoorbereiding en donorkeuring bedraagt 24-48 uur; pas daarna kan het product worden geleverd. Zie verder ook 2.2.8.
Een alternatieve bron die niet verder zal worden besproken, is het bereiden van granulocytentransfusies uit gepoolde buffy coats die vrijkomen bij de volbloed component bereiding van reguliere bloeddonoren.

2.2 Indicaties bloedproducten

2.2.1 Erytrocyten

Inleiding
De indicatie om erytrocyten toe te dienen wordt op medische gronden gesteld en heeft ten doel de bestrijding of het voorkómen van symptomen van een tekort aan zuurstof-transportcapaciteit van het bloed.
De waarde van het Hb waarbij transfusie noodzakelijk wordt geacht, is sterk afhankelijk van leeftijd van de patiënt en bijkomende ziekte(n) en wordt uiteindelijk bepaald door de behandelend arts. Er wordt onderscheid gemaakt tussen acute en chronische anemie. Voor intra-uteriene transfusies en transfusies in neonaten gelden andere Hb waardes (zie hoofdstuk 4. Chronische anemie en hoofdstuk 5. Acute anemie door bloedverlies). Het standaardproduct voor erytrocytentransfusie is: erytrocyten, leukocytenverwijderd, in bewaarvloeistof.
Transfusie van erytrocyten kan ook tot doel hebben de hemostase bij eenzogenaamde. ongoing bloeding te bevorderen.
Doseringsindicatie voor een volwassen patiënt: 1 eenheid erytrocyten geeft een Hb stijging van 0,5 à 0,6 mmol/L. Zie verder zie hoofdstuk 4. Chronische anemie en hoofdstuk 5. Acute anemie door bloedverlies.

Aanbeveling* 2.2.1

De indicatie om erytrocyten toe te dienen dient op medische gronden te worden gesteld en heeft ten doel de bestrijding of het voorkómen van symptomen van een tekort aan zuurstoftransportcapaciteit van het bloed.

Wisseltransfusie

De belangrijkste indicatie voor wisseltransfusies is een ernstige hyperbilirubinemie (ongeconjugeerd bilirubine) als gevolg van een bloedgroep antagonisme bij de pasgeborene.
(Zie ook de richtlijn Hyperbilirubinemie, http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Kindergeneeskunde/). (NVK, 2008).

Bij pasgeborenen is de totale hoeveelheid te wisselen bloed (met behulp van een spuit) ± 160 mL/kg lichaamsgewicht (±2x circulerend volume). Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van een speciale bloedverwarmer. Per wisselslag, met een snelheid van 2-3 minuten/slag, wordt bloed van het kind afgenomen en een gelijk volume donorbloed teruggegeven. Met iedere slag wordt 10 mL gewisseld bij een kind van 1000 - 1500 gram, 15 mL bij een kind van 1500 - 2250 gram en 20 mL bij een kind groter dan 2250 gram.
Het trombocytengetal wordt tijdens en na de wisseltransfusie- procedure boven de 100 x 10^9/L gehouden. Tijdens de wissel halveert het trombocytengetal ongeveer. Tijdens en na de wisseltransfusie-procedure worden de trombocyten daarom zo nodig gesubstitueerd met aferesetrombocyten van één donor. Bij wisseltransfusies voor pasgeborenen gelden specifieke voorzorgsmaatregelen en nacontroles (zie hoofdstuk 4. Chronische anemie).

Naast bloedgroepantagonisme kunnen er echter ook andere oorzaken voor verhoogde hemolyse zijn. Bij polycythemie (Ht>0,65 L/L in veneus bloed) kan er een indicatie voor partiële wisseltransfusie bestaan (wisseltransfusie met fysiologisch zout). Een andere indicatie voor wisseltransfusies is ernstige sikkelcelcrise (zie paragraaf 4.4.1 Acute indicaties voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte).

Aanbevelingen 2.2.1

1.	Wisseltransfusies zijn geïndiceerd bij ernstige hyperbilirubinemie (ongeconjugeerd bilirubine) als gevolg van een bloedgroep antagonisme bij de pasgeborene en ernstige sikkelcelcrise (zie paragraaf 4.4.1 Acute indicaties voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte). Bij polycythemie (Ht>0,65 L/L in veneus bloed) kan er een indicatie voor partiële wisseltransfusie bestaan. (Zie ook de richtlijn Hyperbilirubinemie, http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Kindergeneeskunde/). (NVK 2008).
2.	Aanbevolen wordt om bij wisseltransfusies aan pasgeborenen het trombocytengetal tijdens en na de procedure boven de 100 x 10^9/L te houden.
3.	Bij wisseltransfusies gelden specifieke voorzorgsmaatregelen en nacontroles. Hiervoor wordt verwezen naar Hoofdstuk 4.5 Anemie bij neonaten.

Gewassen erytrocyten

Het doel van wassen is de verwijdering van plasma-eiwitten. De concentratie in het eindproduct is kleiner dan 0,5 g/L (zie ook Hoofdstuk 7.2.3 Anafylactische transfusiereactie).

Aanbeveling* 2.2.1

Het wassen van erytrocyten producten wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige allergische reactie tegen plasma-eiwitten en bij patiënten met IgA deficiëntie.

Bevroren bewaard en ontdooid

Wanneer de patiënt klinisch relevante, zeldzaam voorkomende irregulaire antistoffen heeft (gehad) tegen een zeer frequent voorkomende bloedgroep (HFA=high frequency antigen), of tegen een zeldzame combinatie van bloedgroepen, is het toedienen van erytrocyten die negatief zijn voor het (de) corresponderend antigeen(en) geïndiceerd. Dergelijke zeldzame compatibele erytrocyten zijn niet aanwezig in de reguliere voorraden van Sanquin Bloedvoorziening, maar worden ingevroren bewaard op een centrale plaats: Sanquin Bank of Frozen Blood. (Als alternatief kan autotransfusie of bestemde donatie worden overwogen.) Informatie over bevroren bewaarde erytrocyten kan worden verkregen via de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin Bloedvoorziening.

In de voorraad ingevroren erytrocyten zijn behalve gefiltreerde erytrocyten ook nog erytrocyten, buffy coat verwijderd, aanwezig. Deze producten voldoen niet aan het criterium voor algemene leukoreductie, omdat hierin circa 10^9 leukocyten vóór het invriezen aanwezig waren. Het kan voorkomen dat door de erytrocytentypering dergelijke, niet-leukocytenverwijderde erytrocyten als enige geschikt zijn. De afweging tussen het transfunderen van dit product of het niet-transfunderen (bij het ontbreken van een alternatief) zal door de behandelende arts moeten worden gemaakt. Wanneer een niet-leukocytenverwijderd product moet worden geleverd, is een artsenverklaring noodzakelijk.

Aanbeveling* 2.2.1

De werkgroep is van mening dat het toedienen van bevroren bewaarde en ontdooide erytrocyten die negatief zijn voor het corresponderend antigeen, geïndiceerd is wanneer de patiënt klinisch relevante, zeldzaam voorkomende irregulaire antistoffen heeft (gehad) tegen een zeer frequent voorkomende bloedgroep (HFA=high frequency antigen) of tegen een zeldzame combinatie van bloedgroepen.

2.2.2 Trombocyten

Algemeen

Het toedienen van trombocyten beoogt de primaire hemostase te verbeteren om de bloedingsneiging te verminderen of een manifeste bloeding te behandelen bij patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie.

Het is van belang dat altijd eerst de oorzaak wordt vastgesteld van de trombocytopenie of trombocytopathie.

Bij invasieve ingrepen wordt eerst het risico van de ingreep in relatie tot de bloedingsneiging vastgesteld. Pas daarna kan de juiste behandeling worden gekozen, waarbij toediening van trombocyten een rol kan spelen, naast andere (medicamenteuze, chirurgische) bloedings-neiging verminderende maatregelen.

Het standaardproduct is trombocyten geproduceerd uit de buffy coats van vijf ABO/RhD identieke donors in plasma of PAS II.
Doseringsindicatie voor volwassenen: 1 eenheid trombocytenconcentraat geeft binnen 10 minuten een trombocytenstijging van 20-50 x 10^9/L ofwel een CCI van > 7.5. Zie verder Hoofdstuk 6. Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid.

Aanbevelingen* 2.2.2

1. Voordat wordt overgegaan tot het toedienen van trombocyten dient altijd eerst de oorzaak van de trombocytopenie of trombocytopathie vastgesteld te worden.
2. Bij invasieve ingrepen dient eerst het risico van de ingreep in relatie tot de bloedingsneiging te worden vastgesteld. Hierna wordt de juiste behandeling gekozen. Naast medicamenteuze of chirurgische maatregelen ter vermindering van de bloedingsneiging, kan de toediening van trombocyten overwogen worden.

Trombocyten hyperconcentraat
Aanbeveling* 2.2.2

Het gebruik van ***trombocyten hyperconcentraat*** kan worden overwogen bij neonatale en pediatrische toepassing ter voorkoming van volume overbelasting. Minor ABO incompatibiliteit, allergische reacties op plasma en volume overbelasting kunnen als indicatie overwogen worden voor het gebruik van ***trombocyten hyperconcentraat***. (zie voor details Hoofstuk 6. Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid)

2.2.3 Plasma

Plasma is geïndiceerd ter substitutie van deficiënte stollingsfactoren bij:
- Trombotische Trombocytopenische Purpura = TTP (ADAMTS-13) en non-STEC HUS[1]/ atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom =atypische HUS (factor H)

Plasma ***kan*** geïndiceerd zijn:
- bij bloedingen in samenhang met gecombineerde stollingsfactordeficiënties door:
  - verlies/verdunning met kristalloïden en/of colloïden tijdens massale transfusies of plasmaferese
  - acute diffuse intravasale stolling
  - ernstige leverinsufficiëntie
  - geïsoleerde deficiëntie van factor V (niet recombinant/gezuiverd beschikbaar)
- om het effect van fibrinolytica (recombinant weefsel plasminogeenactivator, streptokinase en urokinase) en L-asparaginasetherapie op de stolling teniet te doen;
- bij plasmaferese voor trombotische micro-angiopathieen anders dan TTP of atypische HUS bij volwassenen.

[1]: STEC HUS = Shiga-like toxin-producing E. coli-associated HUS

Overige overwegingen
In principe geldt, dat voor alle indicaties, met uitzondering van TTP, door middel van stollingsonderzoek de mate van deficiëntie wordt aangetoond. Echter, in de klinische praktijk zijn er situaties (zoals bij massaal bloedverlies) denkbaar waarin er niet met toediening van plasma kan worden gewacht totdat de stollingsdeficiënties zijn aangetoond. Ook kan de arts

op grond van zijn waarnemingen besluiten om plasmaproducten toe te dienen, zonder testuitslagen of zonder dat verlenging van de stollingstijden is opgetreden. Ten aanzien van de vaak genoemde streefwaarde voor fibrinogeen van 1,0 g/L is het waarschijnlijk dat deze waarde suboptimaal is om effectief ongecontroleerd bloedverlies te stoppen of adequaat te kunnen compenseren, zie ook 5.3.2.3. Evaluatie van het effect van de toediening van plasma kan dan achteraf plaatsvinden.
Doseringsindicatie voor volwassenen: 10-15 mL/kg. Zie verder Hoofdstuk 6. Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid.
Het effect van toediening van plasma dient op basis van stollingsonderzoek te worden geëvalueerd.

Aanbevelingen* 2.2.3

Plasma is geïndiceerd ter substitutie van deficiënte stollingsfactoren bij:
- trombotische Trombocytopenische Purpura = TTP (ADAMTS-13) en non-STEC HUS[1]/ atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom =atypische HUS (factor H)

Plasma ***kan*** geïndiceerd zijn:
- bij bloedingen in samenhang met gecombineerde stollingsfactordeficiënties door:
  - verlies/verdunning met kristalloïden en/of colloïden tijdens massale transfusies of plasmaferese;
  - acute diffuse intravasale stolling;
  - ernstige leverinsufficiëntie;
  - geïsoleerde deficiëntie van factor V (niet recombinant/gezuiverd beschikbaar)
- om het effect van fibrinolytica (recombinant weefsel plasminogeenactivator, streptokinase en urokinase) en L-asparaginasetherapie op de stolling teniet te doen
- bij plasmaferese voor trombotische micro-angiopathieën anders dan TTP of atypische HUS bij volwassenen

[1]: STEC HUS = Shiga-like toxin-producing E. coli-associated HUS

Aanbevolen wordt vóór de eventuele toediening van plasma de mate van deficiëntie aan te tonen door middel van stollingsonderzoek. Uitzonderingen op deze regel zijn trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en acute massale bloedingen waarin niet kan worden gewacht totdat de stollingsdeficiënties zijn aangetoond (zie verder Hoofdstuk 6.6 plasmatransfusies aan niet-chirurgische patienten).

Aanbevolen wordt het effect van toediening van plasma te evalueren middels stollingsonderzoek (zie verder Hoofdstuk 6.6).

2.2.4 Indicatie voor bestraalde bloedproducten[1]

Door middel van gammabestraling (25 Gy) worden de cellen in het bloed die tot deling in staat zijn (monocyten, lymfocyten) dermate beschadigd, dat deze zich niet meer kunnen vermenigvuldigen. De Mixed Lymphocyte Culture (MLC) respons verdwijnt dan ook.

[1] Als wordt gesproken over bloedproducten, dan wordt bedoeld erytrocytenconcentraten, uitgezonderd cryogepreserveerde erytrocyten, en trombocytenconcentraten, dus geen plasma of gefractioneerde plasma-producten.

Hierdoor wordt voorkómen dat zich bij patiënten die ernstig immuun gecompromitteerd zijn, een zogenaamde Graft-versus-Host ziekte voordoet door de aanwezigheid van immuun-competente lymfocyten in het donorbloed. Het is niet bekend hoeveel immuuncompetente lymfocyten nodig zijn om een dergelijke Transfusion-Associated Graft-versus Host Disease (TA-GvHD) teweeg te brengen. Of en in welke mate leukocyten verwijderde producten beschermen tegen het optreden van TA-GvHD is niet onderzocht. Gegevens van het Britse hemovigilantie programma (serious hazards of transfusion) (SHOT) suggereren een daling van de incidentie van TA-GvHD na invoering van de leukocytenfiltratie van alle bloedproducten. Daarnaast benadrukt SHOT het belang van bestraalde bloedproducten op de gestelde indicaties. Indicaties voor het gebruik van bestraalde bloedproducten zijn overgenomen uit internationale richtlijnen en observaties met hemovigilantiesystemen en worden in onderstaande tabel genoemd. Overigens verschillen de verschillende richtlijnen op onderdelen, bijvoorbeeld in de meest recente versie van de Duitse Richtlijn (Transfusion Medicine and Hemotherapy 2010;36: 345-484) wordt aanbevolen te bestralen voor patiënten met alle stadia van M. Hodgkin (in de Nederlandse Richtlijn alleen stadium 3 en 4) en ook voor patiënten met non-Hodgkin lymfomen.

Overige overwegingen

Hoe lang na stamceltransplantatie bestraalde bloedproducten geïndiceerd worden geacht, verschilt in Nederland per centrum. Gecontroleerde studies zijn er niet. De werkgroep is van mening dat aansluiting dient te worden gezocht bij internationale richtlijnen. De Britse richtlijnen zijn in deze aangehouden en kunnen als minimum tijdsduur worden beschouwd. Overigens kan de duur van toepassing van bestraalde bloedproducten worden verlengd afhankelijk van de klinische conditie, bij persisterende leukopenie of aanwezige GvHD.

Bij de toepassing van nieuwe (mogelijk) immunosuppressieve geneesmiddelen in onderzoeksverband bij (met name hemato-oncologische) patiënten dient overwogen te worden of deze patiënten hierdoor mogelijk meer risico lopen op TA-GvHD. In dat geval dienen deze patiënten ook bestraalde bloedproducten te krijgen.

Tabel 2.1: Indicaties voor het gebruik van bestraalde bloedproducten

1.	Intra-uteriene transfusies, daarna tot en met 6 mnd na à terme datum
2.	Prematuren (< 1500 gram geboortegewicht) en/of zwangersch. <32 weken (tot en met 6 mnd. na à terme datum)
3.	Kinderen met aangeboren gecombineerde immuundeficiëntie (SCID)
4.	Verworven immuundeficiëntie zoals bij: - allogene stamceltransplantatie (gedurende tenminste 6 mnd. na transplantatie als totale lichaamsbestraling onderdeel was van de conditionering; zie overige overweg.; - autologe stamceltransplantatie (tenminste gedurende 3 mnd na reinfusie; zie overige overwegingen.
5.	Na toepassing van donor lymfocyten infusie (DLI) of infusie van cytotoxische T-lymphocyten (CTL) tot 1 jaar na transfusie
6.	Transfusie tussen 1e tot en met 3e graads verwanten van celhoudende bloedproducten
7.	Leukemiebehandelingen, waar dit in het protocol vereist wordt (zie overige overwegingen)
8.	Perifeer bloed stamcelaferese: vanaf mobiliserende kuur tot na afname
9.	Beenmergafname: vanaf 6 weken vóór afname tot na afname
10.	HLA compatibele trombocytenconcentraten
11.	Gebruik van purine/pyrimidine antagonisten en gerelateerde medicatie (b.v. Fludarabine, Pentostatine, Cladribine) tot een jaar na staken van de therapie
12.	Bij anti-T cel behandeling (ATG, anti-CD52 en andere T cel monoclonalen) bij aplastische anemie of leukemie: vanaf de instelling van de toediening gedurende een half jaar na het voltooien van de behandeling
13.	Granulocyten transfusies
14.	Hodgkin's lymfoom stadium III of IV (met beenmerginfiltratie)

Aanbevelingen* 2.2.4

1.	Het wordt zinvol geacht om voor de indicaties van toediening van bestraalde bloedproducten aan te sluiten bij de Britse richtlijn van de BCSH. Hiervoor wordt verwezen naar tabel 2.1 Indicaties voor het gebruik van bestraalde bloedproducten.
2.	Omdat is aangetoond dat bij prematuren cellulaire immuunstoornissen aanwezig kunnen zijn, worden ook hier de internationale richtlijnen gevolgd.
3.	Patiënten die deelnemen aan een onderzoeksprotocol met (mogelijk) immunosuppressieve geneesmiddelen en daardoor (mogelijk) een verhoogd risico op Transfusion-Associated Graft-versus Host Disease (TA-GvHD) hebben, dienen bestraalde bloedproducten te krijgen.

2.2.5 Indicatie voor CMV veilige en CMV (sero)negatieve producten

Het CMV-virus is vooral lymfocytgebonden. Daarom worden leukocytenverwijderde bloedproducten als CMV veilig beschouwd (Kuhn 2002, James 1997, Adler 1988, Smith 1993, Roback 2000). CMV seronegatief geteste producten zijn producten die getest zijn op de aanwezigheid van CMV antistoffen en negatief zijn bevonden. Het predikaat CMV negatief is een productkenmerk en geen donorkenmerk. In één gecontroleerde studie worden primo CMV infecties bij 1,3% van de ontvangers van CMV seronegatief geteste bloedproducten aangetroffen en bij 2,4% van de ontvangers van leukocytengereduceerd bloed; dit verschil was niet statistisch significant (Bowden 1995). Leukocytenverwijderde producten kunnen dan ook als CMV veilig worden beschouwd (Preiksaitis 2000, Laupacis 2001).

Conclusie 2.2.5

Niveau 1	Leukocyten verwijderde bloedproducten worden als CMV veilig beschouwd. *A2 Kuhn 2002, James 1997, Adler 1988, Smith 1993, Roback 2000, Bowden 1995, Preiksaitis 2000, Laupacis 2001*

Overige overwegingen

Het risico voor CMV besmetting is weliswaar heel laag bij algehele leukoreductie, maar kan nooit volledig geëlimineerd worden. Dit is één van de redenen waarom bij intra-uteriene transfusies bij de behandelende deskundigen de wens bestaat om behalve leukocyten verwijderde producten ook CMV seronegatief-geteste cellulaire producten toe te dienen aan (immuungecompromitteerde) foetussen.

Voor extreme prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gr) geldt eveneens dat zij ernstig immuungecompromitteerd zijn. In verschillende westerse landen worden om deze reden en in verband met het risico op sepsis-like illness CMV seronegatieve producten toegediend aan extreem prematuren.

Aanbevelingen* 2.2.5

1.	Het wordt niet zinvol geacht om, met uitzondering van cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies leukocyten verwijderde bloedproducten te testen op Cytomegalovirus (CMV).
2.	Cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies dienen voor toediening wel getest te zijn op de aanwezigheid van Cytomegalovirus (CMV) antistoffen en seronegatief te zijn bevonden op CMV.

2.2.6 Indicatie voor Parvo B19 veilige producten

Het Parvovirus B19, kortweg B19, is een enkelstrengs DNA-virus. Bij kinderen staat een acute B19-infectie bekend als de “vijfde ziekte” (erythema infectiosum). De infecties met B19 verlopen bij de meeste kinderen mild. Bij sommige groepen patiënten kan B19 echter voor serieuze gezondheidsproblemen zorgen. Bij een B19-infectie van zwangere vrouwen die zelf geen beschermende antistoffen hebben, kan virustransmissie naar de foetus optreden. Het risico dat hierdoor schade aan de foetus ontstaat, is het grootst tijdens het eerste en vooral het tweede trimester van de zwangerschap en leidt tot een toename van de prenatale sterfte van 10% en in 3% van de gevallen tot hydrops foetalis. Grofweg eenderde van de ongeborenen met hydrops foetalis geneest zonder interventie en eenderde overlijdt intra-uterien. In de resterende gevallen leidde interventie met intra-uteriene bloedtransfusie tot een overleving van meer dan 80% van de foetussen (Gezondheidsraad 2002).
Een andere groep mensen bij wie B19 tot problemen kan leiden, zijn patiënten met hemolytische afwijkingen zoals erfelijke sferocytose, thalassemie, sikkelcelanemie, erytrocytenafwijkingen als gevolg van enzymdeficiënties of auto-immuun hemolytische anemie. Bij patiënten met deze hematologische problematiek kan B19 een aplastische crisis tot gevolg hebben. Bij patiënten met een cellulaire immuun deficiëntie, bijvoorbeeld door een infectie met HIV of ten gevolge van behandeling met immunosuppresiva na orgaan-transplantatie, kan een infectie met B19 persisteren. Dit kan langdurige beenmergschade en aplasie veroorzaken, niet alleen van de erytrocyten, maar ook van andere celtypes.
Een bloedproduct krijgt pas het kenmerk “B19-veilig” als bij de donor in twee afzonderlijke bloedmonsters die minimaal 6 maanden na elkaar zijn afgenomen, IgG-antistoffen tegen B19 zijn aangetoond. IgG-antistoffen tegen B19 neutraliseren het virus en geven levenslange immuniteit. De kans op overdracht van B19 door bloedproducten van een donor met deze antistoffen is dan ook extreem klein.
Parvoveilig zijn de volgende producten beschikbaar: erytrocyten, trombocyten en plasma.
In de publicatie van de Gezondheidsraad ‘Bloedproducten en Parvovirus B19’ (Gezondheidsraad 2002) worden de in tabel 2.2 samengevatte indicaties genoemd. De evidence hiervoor is van niveau D (mening van experts).

Tabel 2.2: Indicaties voor Parvo B19 veilige bloedproducten (Gezondheidsraad 2002)

1.	Ongeborenen bij intra-uteriene transfusies (IUT)
2.	Prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gram)
3.	Neonaten na IUT, gedurende 6 maanden na de à terme datum
4.	Zwangeren (alleen bij transfusie tijdens de zwangerschap)
5.	Patiënten met aangeboren dan wel verworven hemolytische anemie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn.
6.	Patiënten met een cellulaire immuun deficiëntie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn

Aanbevelingen* 2.2.6

De werkgroep ondersteunt de indicaties voor toediening van Parvo B19 veilige bloedproducten van het Gezondheidsraad Rapport uit 2002. Deze indicaties zijn:

1. Ongeborenen bij intra-uteriene transfusies (IUT)
2. Prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gram)
3. Neonaten na IUT, gedurende 6 maanden na de à terme datum
4. Zwangeren (alleen bij transfusie tijdens de zwangerschap)
5. Patiënten met aangeboren dan wel verworven hemolytische anemie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn.
6. Patiënten met een cellulaire immuun deficiëntie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn

2.2.7 Indicatie voor gewassen cellulaire producten en IgA deficiënt plasma

Bij patiënten waarbij ernstige transfusiereacties (kunnen) optreden tegen plasma eiwitten bestaat een indicatie om cellulaire producten te wassen. Het doel van het wassen is om het resterend plasma-eiwit gehalte in de eenheid te verminderen. Zie ook Hoofdstuk 7.2.3 Anafylactische transfusiereactie.

Aanbeveling* 2.2.7

Aanbevolen wordt om cellulaire producten voor toediening aan patiënten waarbij ernstige transfusiereacties tegen plasma eiwitten (kunnen) optreden, te wassen. Het doel hiervan is om het resterend plasma-eiwit gehalte in de eenheid te verminderen. Zie ook Hoofdstuk 7.2.3 Anafylactische transfusiereactie. Verwezen wordt ook naar aanbeveling 2.2.1 Gewassen eytrocyten.

2.2.8 Indicatie voor granulocytentransfusies

Inleiding

Neutrofiele granulocyten spelen een cruciale rol bij het bestrijden van infecties. Bij congenitale of verworven granulocytopenie of agranulocytose, bijvoorbeeld na een stamceltransplantatie, kunnen ernstige bacteriële of mycotische infecties echter in de meeste gevallen adequaat behandeld worden door middel van antibiotische en/of antimycotische therapie. Als ondanks adequate antimicrobiële therapie een levensbedreigende infectie aanwezig blijft, kan behandeling met granulocytenproducten de infectie onder controle brengen (Atallah 2005, Price 2007, Graham 2007, van de Wetering 2007, Sachs 2006, Sharon 2008). Ook zijn granulocyten transfusies profylactisch ingezet om

ten tijde van hematopoiese onderdrukkende behandelingen de granulocyten aantallen op een zodanig peil te houden, dat eerdere levensbedreigende infecties niet opnieuw optreden. Er zijn echter geen gepubliceerde RCT's die het effect van deze behandelingen onomstotelijk bewijzen (Stanworth 2005, Massey 2009). Wel wordt een dosis effect relatie gesuggereerd en wordt een granulocytenaantal van minimaal 1 x 10^{10} per eenheid optimaal geacht (Stanworth 2005). Het probleem om voldoende evidence voor deze therapie te krijgen is dat prospectieve RCT's en zeker dubbel geblindeerde RCT's waarschijnlijk onuitvoerbaar zijn bij de index patiënten waar deze therapie nuttig zou kunnen zijn (Seidel 2006).

Conclusies 2.2.8

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat als ondanks adequate antimicrobiële therapie een levensbedreigende infectie aanwezig blijft, behandeling met granulocytenproducten de infectie onder controle kan brengen. *C Atallah 2005, Price 2007, Graham 2007, Van de Wetering 2007, Sachs 2006, Sharon 2008*

Niveau 3	Er zijn geen gepubliceerde RCT's die onomstotelijk het effect bewijzen van het profylactisch inzetten van granulocyten transfusies om ten tijde van hematopoiese onderdrukkende behandelingen de granulocyten aantallen op een zodanig peil te houden, dat eerdere levensbedreigende infecties niet opnieuw optreden. *C Stanworth 2005, Massey 2009*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er een dosis effect relatie is tussen het profylactisch inzetten van granulocyten transfusies zodat eerdere levensbedreigende infecties niet opnieuw optreden. Een granulocytenaantal van minimaal 1 x 10^{10} per eenheid kan als het optimale aantal geacht worden. *C Stanworth 2005*

Niveau 4	De verwachting is dat het uitvoeren van (met name dubbel geblindeerde) prospectieve RCT's om de effectiviteit van het profylactisch inzetten van granulocyten transfusies evidence based te onderbouwen, waarschijnlijk onuitvoerbaar zijn bij patiënten waar deze therapie nuttig zou kunnen zijn. *D Seidel 2006*

Veiligheidsaspecten donorkeuring granulocytentransfusies

Conform de EBMT/Sanquin Bloedvoorziening richtlijnen worden de donoren getest op de volgende bloedoverdraagbare ziekten: HIV, hepatitis B en C, HTLV-I/II en syfilis. Omdat granulocyten transfusies nog veel erytrocyten bevatten wordt tevens de ABO en de RhD bloedgroep typering gematched, en worden eventuele irregulaire antistoffen (zowel HLA als

bloedgroep antigenen) bij donor en patiënt bepaald. Hierbij moeten tevens erytrocyten (en bij aanwezigheid van HLA antistoffen ook) granulocyten-kruisproeven worden verricht. Major ABO incompatibiliteit is geen absolute contra-indicaties, maar is op geleide van titers voor een donor gematched plasma of RBC-reductie van het granulocyten transplantaat nodig. Acute of delayed hemolytische transfusies zijn hierbij een risico.
Reactieve HLA en/of Human Neutrophil Antigenen (HNA) antistoffen tussen donor en patiënt zijn een contra-indicatie voor de betrokken donor. Granulocyten transfusies kunnen bij de patiënt leiden tot de vorming van HLA of granulocyten antistoffen; eenmaal ontstaan kunnen deze antistoffen oorzaak zijn van TRALI. Het risico van immunisatie en nieuwe antilichaam vorming is echter waarschijnlijk wel kleiner in de betrokken immuungecomprimiteerde patiënten.
Voor de donor dient er rekening gehouden te worden met de bekende korte termijn bijwerkingen van G-CSF, dexamethason en HES. Lange termijn effecten van G-CSF mogen echter ook niet uitgesloten worden. Donorcentra dienen een follow-up beleid voor mogelijke ongewenste ernstige bijwerkingen (SAEs) bij donoren te formuleren. De aferese procedure zelf betekent voor de donor door het invasieve karakter, het gebruik van citraat (met hypocalciëmie als risico) en soms aanzienlijke dalingen van het trombocyten getal een niet te verwaarlozen belasting. Het plaatsen van een centrale lijn bij een donor voor deze “compassionate need” procedure zonder nog voldoende evidence voor effectiviteit is ethisch discutabel.

Een omschreven en vastgelegde voorlichtingsprocedure afgesloten met een informed consent van de donor is noodzakelijk. In dit kader wordt een maximum aan G-CSF stimulaties per donor afgesproken (meestal tot drie keer).

Regelgeving
De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) beschouwt granulocytentransfusies als celtherapie. Celtherapiëen mogen slechts binnen een door het CCMO zelf getoetst klinisch onderzoeksprotocol toegediend worden. De “compassionate patient care” valt hier niet onder. De volledige donor procedure moet echter altijd door een Medisch-Ethische Commissie getoetst zijn.

Overige overwegingen
Binnen Nederland is ter uniformering van de granulocyten transfusiebehandelingen een klinische richtlijn opgesteld voor pediatrische patiënten, die ondersteund wordt door de SKION. In deze richtlijn: “Granulocyte transfusion in the pediatric immunocompromised patient undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplant with life-threatening bacterial and/or fungal infection”, worden de donor gerelateerde activiteiten beschreven maar ook de aferese procedure, de product kwalificaties en de handelwijzen en follow-up van de betrokken patiëntjes zelf. Binnen de NVvH werkgroep voor Niet-Oncologische Hematologie wordt deze richtlijn momenteel geamendeerd voor granulocyten transfusies bij volwassenen. Er wordt verder gestreefd via een centrale database alle granulocytentransfusie activiteiten te volgen en indien mogelijk de behandelde patiënten te vergelijken met gematchte patiënten die ondanks een potentiële indicatie geen granulocytentransfusies krijgen. Met een dergelijke case-control vergelijking hoopt men meer evidence te genereren voor de effectiviteit van granulocytentransfusies.

Aanbevelingen 2.2.8

1. Ondanks het theoretische belang en ook casuïstische voorbeelden die het nut van granulocyten als adjuvante behandeling bij ernstige systemische en therapie resistente infecties bij granulocytopene patiënten suggereren, is er onvoldoende overtuigend wetenschappelijk bewijs om deze behandeling te ondersteunen of af te wijzen.
2. Granulocytentransfusies moeten tot nu toe gezien worden als een “compassionate need” behandeling die niet zonder risico’s is.
3. Ervaring ten aanzien van donorkeuring, donorinformatie, donorzorg (bij mobilisatie en afname), donor follow-up, additionele productbereiding, patiëntselectie en follow-up is hierbij van het grootste belang.
4. Voor de hele granulocyten transfusie keten van donor tot patiënt dient gestreefd te worden naar uniforme behandelrichtlijnen (SKION/ NVvH) en naar het bundelen en uitwisselen van data.
5. Granulocyten transfusies dienen bij voorkeur te gebeuren in (inter-)nationale onderzoekskaders.

Indien wordt overgegaan tot granulocytentransfusies geldt:

1. Donoren dienen te worden getest op de bloedoverdraagbare ziekten HIV, hepatitis B en C, HTLV-I/II en syfilis.
2. ABO en RhD matching is noodzakelijk, evenals de bepaling van irregulaire erytrocyten- en HLA antistoffen en het verrichten van erytrocyten- en (bij HLA antistoffen) granulocyten- kruisproeven.
3. Major of minor ABO incompatibiliteit is geen absolute contra-indicatie maar acute of vertraagde hemolytische transfusies zijn hierbij een risico. Bij major of minor imcompatibiliteit tussen donor en patiënt dienen zoveel mogelijk (op antistof titers gestuurde) maatregelen ter reductie van het aantal rode bloedcellen en eventueel plasma genomen te worden.
4. Reactieve HLA en/of HNA antistoffen tussen donor en patiënt dienen als een contra-indicatie voor de betrokken donor beschouwd te worden.
5. Er dient rekening gehouden te worden met korte en lange termijn risico’s voor de donor van het toedienen van G-CSF en met bijwerkingen van HES.
6. Er dient een omschreven en vastgelegde voorlichtingsprocedure afgesloten met een informed consent van de donor te zijn. Hierbij dient ook een maximum aan G-CSF stimulaties per donor afgesproken te worden (meestal tot drie keer). Donorcentra dienen tevens een follow-up beleid voor mogelijke ongewenste ernstige bijwerkingen (SAEs) bij donoren te formuleren.

2.3 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport

2.3.1 Inleiding

Door Sanquin Bloedvoorziening worden de bewaarcondities, de houdbaarheid en de eisen voor transport van de bloedproducten vastgesteld. Bewaarsystemen voor bloedproducten dienen te voldoen aan de eisen van Good Manufacturing Practice (GMP). Dit houdt ondermeer in dat ze voorzien moeten zijn van een (continue) temperatuur registratie en een akoestisch alarm, zodat tijdig maatregelen kunnen worden genomen om de vereiste temperatuur veilig te stellen. Ook tijdens transport naar het ziekenhuis en tijdens de opslag in het ziekenhuis dienen de eisen gesteld aan de minimum- en maximumtemperaturen te worden geborgd.
Er bestaan verschillende bewaar- en transportsystemen. Deze dienen vóór toepassing te zijn gevalideerd. De houdbaarheid van de bloedproducten zoals aangegeven op het etiket door de leverancier, geldt op voorwaarde van juiste opslag en transport. Voor de houdbaarheid van de verschillende bloedproducten dienen de bewaarcondities dan ook onder alle omstandigheden (zowel opslag als transport) exact te worden aangegeven en te zijn vastgelegd in werkvoorschriften. Vanaf de afname van de donatie (volbloed en plasma) wordt de temperatuur van het bloedproduct geregistreerd.
Materialen of producten anders dan bloedproducten mogen niet in de bloedbewaarsystemen worden opgeslagen. Zogenaamde huishoudkoelkasten zijn niet geschikt voor het bewaren van bloedproducten voor transfusie.

Aanbevelingen* 2.3.1

1.	Bewaarsystemen voor bloedproducten dienen te voldoen aan de eisen van Good Manufacturing Practice (GMP).
2.	Bewaar- en transportsystemen dienen vóór toepassing te zijn gevalideerd.
3.	De bewaarcondities van bloedproducten dienen onder alle omstandigheden exact aangegeven te worden en vastgelegd te worden in werkvoorschriften.
4.	Vanaf de afname van de donatie (volbloed en plasma) dient de temperatuur van het bloedproduct geregistreerd te worden.
5.	Materialen of producten anders dan bloedproducten mogen niet in de bloedbewaarsystemen worden opgeslagen. Zogenaamde huishoudkoelkasten zijn niet geschikt voor het bewaren van bloedproducten voor transfusie.

2.3.2 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van erytrocyten

Gebleken is dat wat betreft de biochemische samenstelling en de houdbaarheid van erytrocyten de beste bewaartemperatuur ligt tussen de 2ºC en 6ºC. Bij deze temperatuur is ook het risico van bacteriegroei verantwoord laag. De temperatuur tijdens opslag en transport mag nooit onder de 1ºC komen. Erytrocyten zijn, tenzij anders staat aangegeven, maximaal 35 dagen houdbaar.
Erytrocyten dienen, indien geen gebruik wordt gemaakt van gevalideerde opslagsystemen, binnen 6 uur na ontvangst aan de patiënt te worden toegediend.
Er zal naar gestreefd moeten worden het product voor toediening aan de patiënt niet langer dan circa een half uur buiten de koelkast te houden (temperatuur > 10°C). Dit kan betekenen

dat afdelingen waar het bloed langere tijd (maximaal 24 uur) voor de transfusie wordt bewaard (zoals operatieruimtes en verkoeverkamers), voorzien moeten zijn van gevalideerde bloedbewaarkoelkasten. Het behoort tot de taak van het ziekenhuis hiervoor een beleid te ontwikkelen.
Na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste bewaartermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met risico's op bacteriële groei.
Erytrocyten producten die na bewaren tot boven 10ºC zijn opgewarmd, mogen niet opnieuw worden opgeslagen en moeten binnen 6 uur worden toegediend of anders worden vernietigd. Erytrocyten producten waarvan de bewaartemperatuur de 25ºC is overschreden dienen te worden vernietigd (Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008).

Aanbevelingen* 2.3.2

Het standaard erytrocytenproduct:

1. Dient te worden bewaard bij een temperatuur tussen de 2ºC en 6ºC. De temperatuur mag tijdens opslag en transport nooit onder de 1ºC komen.
2. Mag voor toediening aan de patiënt niet langer dan circa een half uur buiten de koelkast gehouden worden.
3. Is maximaal 35 dagen houdbaar, tenzij anders staat aangegeven.
4. Is in verband met risico's op bacteriële groei beperkt houdbaar dat wil zeggen tot maximaal 6 uur na het openen c.q. aanprikken van het systeem.
5. Mag niet opnieuw worden opgeslagen en moet binnen 6 uur worden toegediend of anders worden vernietigd, indien na bewaren boven 10°C is opgewarmd.
6. Waarvan de temperatuur de 25ºC is overschreden dient te worden vernietigd.

Bewaarduur erytrocyten in relatie met klinisch beloop
De initiële observatie dat de bewaarduur van erytrocytenconcentraten geassocieerd is met het klinische beloop is in 1994 gepubliceerd (Martin 1994). Sindsdien zijn er vele observationele studies verschenen, en slechts 1 RCT, die de associaties tussen bewaarduur en de prognose hebben onderzocht. De RCT betrof een pilot study, die door de beperkte omvang geen antwoorden geeft (Hebert 2005). Veel van de observationele studies hebben hun resultaten gerapporteerd zonder te corrigeren voor de bekende risicofactoren, zoals het totale aantal toegediende erytrocytenconcentraten (Purdy 1997, Zallen 1999, Offner 2002, Murrel 2005, Weinbert 2008, Koch 2008). Bij de studies die hiervoor wel corrigeerden bleken na correctie vrijwel geen onafhankelijke associaties meer gevonden te worden, hoewel deze er voor correctie vaak wel waren (Vamvakas 2000, Leal-Noval 2003, Gajic 2004, Van de Watering 2006, Leal-Noval 2008, Yap 2008, Dessertaine 2008, Kneyber 2009).
De enige statistisch significante, onafhankelijke, associatie die gerapporteerd is, betreft het optreden van pneumonie na CABG (Vamvakas 1999). Hoewel de (lange) bewaarduur in deze studie geassocieerd was aan het optreden van pneumonie, bleek er bij een vervolganalyse geen associatie te bestaan met incubatieduur, IC-verblijf of opnameduur.
Ten tijde van onderhavige revisie lopen er in Noord-Amerika enkele RCT's naar de effecten van de bewaarduur van erytrocytenconcentraten bij specifieke patiëntengroepen. Fergusson en Lacroix kijken naar 90 dagen mortaliteit bij high risk IC patiënten (Fergusson lopende studie, Lacroix lopende studie). Gajic kijkt naar pulmonaal functioneren en immuunactivatie bij beademde IC patiënten (Gajic lopende studie). De studie van Koch is "al includerend"

nog regelmatig van design veranderd en ten tijde van onderhavige revisie weer met 2 jaar verlengd (Koch lopende studie).

Conclusie 2.3.2

Niveau 2	De huidige literatuur geeft geen aanleiding om de maximale bewaarduur van erytrocytenconcentraten van 35 dagen te reduceren. *B Vamvakas2000; Leal-Noval 2003; Gajic 2004; Van de Watering 2006; Leal-Noval 2008; Yap 2008; Dessertaine 2008; Kneyber 2009, Vamvakas 2010*

Leukocytenverwijderd, gewassen

Indien geresuspendeerd in SAGM bewaarvloeistof met behulp van een gesloten systeem, kunnen gewassen erytrocyten maximaal vijf dagen worden bewaard bij een temperatuur tussen de 2ºC en 6°C in een bloedbewaarkoelkast (Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008).

Aanbeveling* 2.3.2

Het gewassen product leukocyten verwijderd erytrocytenconcentraat kan indien geresuspendeerd in SAGM bewaarvloeistof met behulp van een gesloten systeem, maximaal vijf dagen worden bewaard in een bloedbewaarkoelkast bij een temperatuur tussen de 2ºC en 6°C.

Erytrocyten, bevroren bewaard en ontdooid

Erytrocyten met een zeldzame uittypering worden door Sanquin Bloedvoorziening bewaard in de Sanquin Bank of Frozen Blood (SBFB) bij een temperatuur lager dan - 150°C (oudere procedure) of lager dan - 80°C (nieuwere procedure) waarbij gebruik wordt gemaakt van een cryopreservatief. Deze ingevroren eenheden zijn maximaal 10 jaar houdbaar. De bewaartermijn na ontdooien en wassen is maximaal 24 uur (oudere procedure) of maximaal 48 uur (nieuwere procedure), mits bewaard bij 2º- 6°C in een bloedbewaarkoelkast.

Aanbeveling* 2.3.2

Bevroren erytrocyten van de Sanquin Bank of Frozen Blood zijn na ontdooien, mits bewaard tussen de 2ºC en 6°C in een bloedbewaarkoelkast:
- maximaal 24 uur houdbaar na ingevroren te zijn bij een temperatuur lager dan - 150°C (oudere procedure);
- maximaal 48 uur houdbaar na ingevroren te zijn bij een temperatuur van lager dan - 80°C (nieuwere procedure).

Erytrocyten voor intra-uteriene en wisseltransfusies

Erytrocyten bestemd voor intra-uteriene toediening en erytrocyten ten behoeve van wisseltransfusies hebben specifieke houdbaarheidseisen.

Aanbevelingen* 2.3.2

1.	Samengesteld bloed (bestaande uit minder dan 5 dagen oude erytrocyten, waarvan de bewaarvloeistof verwijderd is, en waaraan citraatplasma is toegevoegd) bestemd voor wisseltransfusie dient zo snel mogelijk toegediend. Samengesteld bloed kan echter tot 24 uur na bereiding getransfundeerd worden, mits dit bij 2º-6ºC in een bloedbewaarkoelkast bewaard wordt.
2.	Bestraalde wisselproducten kunnen evenals onbestraalde producten 24 uur na bereiding (en bestraling) bewaard worden mits bij 2º-6ºC in een bloedbewaarkoelkast bewaard.
3.	Nadat erytrocyten geschikt zijn gemaakt voor intra-uteriene toediening kan het product niet worden bewaard en dient het onmiddellijk te worden toegediend.

2.3.3 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van trombocyten

Inleiding

Gedurende de gehele bewaarperiode, inclusief tijdens het transport, tot aan de transfusie mag de omgevingstemperatuur niet onder de 18°C komen; dit houdt in dat trombocyten niet in de koelkast kunnen worden bewaard. Afgekoelde trombocyten ondergaan irreversibele membraanveranderingen en worden door macrofagen in de milt onmiddellijk weggevangen, zodat de opbrengst nihil wordt.

Tijdens opslag treden metabole veranderingen op zoals een daling van de pH en het glucosegehalte en een stijging van het lactaatgehalte. Om deze bewaareffecten tegen te gaan heeft het trombocytenproduct een semipermeabele (zuurstofdoorlatende) bewaarzak en moet het in een trombocytenbewaarkast (onder continue temperatuursbewaking) op een schud/meng apparaat worden opgeslagen. Trombocyten worden bewaard bij een temperatuur tussen 20ºC en 24°C. Onder deze condities zijn trombocytenproducten in plasma tot maximaal zeven dagen en in PAS II tot maximaal 5 dagen houdbaar.

Een aantal ziekenhuizen beschikt over voorzieningen om trombocyten optimaal te kunnen bewaren (temperatuur-gecontroleerde schudapparatuur). Als deze voorzieningen beschikbaar zijn, kan de op het product aangegeven verloopdatum/tijdstip worden aangehouden. Na ontvangst in het ziekenhuis heeft het de voorkeur om het schudden zo snel mogelijk te hervatten.

Na uitgifte door het bloedtransfusielaboratorium dienen trombocyten direct te worden toegediend. Na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste toedieningstermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met risico's op bacteriële groei.

Indien het product niet schuddend bewaard wordt, treedt er glycolyse op met lactaatproductie, bicarbonaat depletie en CO_2 ophoping, waardoor de pH van het product daalt. Onderzoek naar in vitro parameters (zoals pH, CD62P expressie, morfologie scores en hypotonic shock response) van niet-geschudde trombocyten toont aan, dat trombocytenproducten die maximaal tot 24 uur zonder continue agitatie zijn geweest, acceptabele in vitro parameters houden (Van der Meer 2007). Trombocytenproducten die langer ongeschud bewaard zijn gebleven, hielden permanent een te lage pH over. Indien de zogenaamde 'swirling' aanwezig blijft, kunnen ook ongeschudde (tot een maximum van 24 uur) trombocyten worden toegediend. De toepassing van gammabestraling op trombocyten-

producten heeft geen invloed op de maximale bewaarduur; het hierboven gestelde heeft dus betrekking op onbestraalde én bestraalde trombocytenproducten.
Door de wijze van opslag (tussen 20ºC en 24°C onder continue agitatie en zuurstof-uitwisseling) kan indien contaminatie is opgetreden, bacteriële overgroei gemakkelijk optreden in trombocytenconcentraten. In het kader van verbetering van de bacteriële veiligheid van trombocytenproducten wordt elke eenheid direct na bereiding gescreend op aërobe en anaërobe bacteriële contaminatie gebruikmakend van het BacT/ALERT systeem. Gedurende 7 dagen wordt een representatief monster gekweekt. Op het moment van uitgifte door Sanquin Bloedvoorziening wordt het resultaat van de bacteriële screening automatisch gecontroleerd. Alleen producten met een tot dan toe negatieve screening kunnen worden uitgegeven ("negative-to-date"). Indien de BacT/ALERT na uitgifte alsnog een positief signaal afgeeft dan wordt het betrokken ziekenhuis hierover geïnformeerd. Het ziekenhuis dient een beleid te hebben, dat waarborgt dat reeds door Sanquin Bloedvoorziening uitgegeven, maar nog niet toegediende trombocyten met een verdenking op bacteriële contaminatie kunnen worden vernietigd. In situaties waarbij reeds toegediende trombocyten met een mogelijke bacteriële contaminatie zijn betrokken, dienen de gevolgen daarvan voor de patiënt te worden nagegaan.

Aanbevelingen* 2.3.3

1. Trombocyten dienen te worden bewaard bij een temperatuur tussen 20ºC en 24°C. Als maximale bewaarduur geldt voor trombocyten in plasma 7 dagen, voor trombocyten in PAS II 5 dagen.
2. Na uitgifte door het bloedtransfusielaboratorium dienen trombocyten direct te worden toegediend. Na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste toedieningstermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met risico's op bacteriële groei. Dit geldt voor zowel onbestraalde als bestraalde trombocyten.
3. Indien de zogenaamde 'swirling' aanwezig blijft, kunnen ook ongeschudde trombocyten worden toegediend (tot een maximum van 24 uur). Dit geldt voor zowel onbestraalde als bestraalde trombocyten.
4. Het ziekenhuis dient een beleid te hebben, dat waarborgt dat reeds door Sanquin Bloedvoorziening uitgegeven, maar nog niet toegediende trombocyten met een verdenking op bacteriële contaminatie kunnen worden vernietigd. In situaties waarbij reeds toegediende trombocyten met een mogelijke bacteriële contaminatie zijn betrokken, dienen de gevolgen daarvan voor de patiënt te worden nagegaan.

Trombocyten hyperconcentraat

Aanbeveling* 2.3.3

Trombocyten hyperconcentraat wordt aangeleverd in een 20 mL spuit en is maximaal 3 uur houdbaar (bij kamertemperatuur).

Trombocyten in 100% PAS II

Aanbeveling* 2.3.3

Na bewerking zijn trombocyten in 100% PAS II 3 uur houdbaar in een trombocytenbewaarzak geplaatst in een trombocytenbewaarkast onder continue agitatie bij 20-24°C.

2.3.4 Bewaarcondities, houdbaarheid en transport van plasma

Voor het behoud van de activiteit van de stollingsfactoren dient dit product bewaard te worden bij een temperatuur van -25°C of lager. De houdbaarheid is dan maximaal twee jaar. Tijdens transport dient de temperatuur van het product niet hoger te komen dan -18ºC.
Het ontdooien van plasma dient te gebeuren in een daartoe bestemd en gevalideerd apparaat, zoals in een speciale magnetron, plasmatherm of in een waterbad, bij maximaal 37°C (temperatuursbewaking is vereist).
Na het ontdooien treedt er verlies op van de activiteit van de stollingsfactoren, waardoor de bewaarduur van het ontdooide product wordt beperkt. Nederlands (Lamboo 2007) en buitenlands onderzoek laat zien, dat gedurende twee weken na ontdooien, de activiteit van ADAMTS13 niet noemenswaardig vermindert mits het plasma is bewaard bij 2ºC -6ºC. Factor V en Factor VIII activiteit verminderen met 25-35%, respectievelijk 50%. Het fibrinogeen gehalte daalt met 8% (Buchta 2004, Downes, 2001, Woodhams, 2001. Volgens de 'Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 13th ed' van de Raad van Europa dient na ontdooien het plasmaproduct > 70% van de activiteit in het verse product te hebben (Raad van Europa 2007). Aan deze eis wordt wat betreft de FVIII activiteit niet voldaan in het ontdooide, 14 dagen bij 2ºC - 6ºC bewaarde product. Niettemin kan worden geconcludeerd dat voor een adequate ondersteuning van de hemostase bij trauma of massaal bloedverlies dit product geschikt kan worden geacht, met uitzondering van FVIII deficiënte patiënten. Bij voorkeur dienen ontdooide plasma producten zo snel mogelijk te worden toegediend, echter met behoud van voldoende stollingsactiviteit kan het product ook bij 2-6ºC worden bewaard gedurende minstens 24 uur.
Gedurende het bewaren van ontdooid ingevroren plasma neemt de concentratie van de lipofiele weekmaker van de plastic zak, het di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP), in het plasma toe met de tijd, het sterkst bij kamertemperatuur en in mindere mate bij 4°C (Luban 2006). Dit toxische DEHP heeft effecten op de vruchtbaarheid en de ontwikkeling van het ongeboren kind. (Commission Directive 2001,
(http://www.noharm.org/lib/downloads/pvc/DEHP_Exposure_of_Infants.pdf)).
Gezien het ontbreken van alternatieven moeten de voordelen van ontdooid plasma "op de plank" voor onder andere traumachirurgie worden afgewogen tegen de nadelen van de toxiciteit. Wel verdient het de voorkeur plasma binnen twee uur na ontdooien toe te dienen.

Bij opslag bij kamertemperatuur en na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste bewaartermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met de bacteriële veiligheid. Gedurende deze periode is er geen noemenswaardig verschil in activiteit of gehalte aan stollingsfactoren. Eenmaal ontdooid plasma mag niet opnieuw worden ingevroren.

Conclusies 2.3.4

Niveau 3	Gedurende 2 weken na ontdooien, mits bewaard bij 2ºC -6ºC, is de activiteit van ADAMTS13 in plasma niet noemenswaardig verminderd. Factor V en Factor VIII activiteit verminderen met 25-35%, respectievelijk 50%. Het fibrinogeen gehalte daalt met 8%. *C Downes 2001, Woodhams 2001, Buchta 2004, Lamboo 2007*

Niveau 3	Gedurende de bewaarduur van ontdooid ingevroren plasma neemt de concentratie van het toxische Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) toe. *C Luban 2006*

Aanbevelingen 2.3.4

1. Voor het behoud van de activiteit van de stollingsfactoren dient plasma bewaard te worden bij een temperatuur van -25°C of lager. De houdbaarheid is dan twee jaar.
2. Tijdens transport dient de temperatuur van plasma niet hoger te komen dan -18ºC.
3. Het ontdooien van plasma dient te gebeuren in een daartoe bestemd en gevalideerd apparaat, zoals in een speciale magnetron, plasmatherm of in een waterbad, bij maximaal 37°C. Temperatuursbewaking is daarbij een vereiste.
4. Aanbevolen wordt ontdooide plasmaproducten zo snel mogelijk toe te dienen. Met behoud van voldoende stollingsactiviteit kunnen ontdooide plasmaproducten echter ook bij 2ºC - 6ºC worden bewaard gedurende minstens 24 uur.
5. Bij opslag bij kamertemperatuur en na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste bewaartermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met de bacteriële veiligheid.
6. Eenmaal ontdooid plasma mag niet opnieuw worden ingevroren.

2.3.5 Houdbaarheid bestraalde producten

Door het bestralen van bloedproducten kan schade, ook aan niet-delende cellen, worden toegebracht. Naast biochemische veranderingen van de erytrocyt, zoals kaliumlekkage en verminderde ATPase activiteit, treden ook functionele afwijkingen op zoals verminderde deformabiliteit. Het gevolg hiervan is dat met name de bewaartermijn van erytrocyten wordt bekort. Omdat producten die recent afgenomen zijn, minder snel schade ondervinden dan producten die langer bewaard zijn, zijn de bewaartijden verschillend. In alle gevallen wordt de vervaldatum/tijd op de zak aangegeven.
Voor neonaten en voor jonge kinderen die massale transfusies krijgen, gelden strengere normen. Daarom mogen bestraalde erytrocyten en bestraald bloed voor wisseltransfusies niet langer dan 24 uur na bestraling gebruikt worden (zie ook bij wisseltransfusies). Door het gebruik van bestraalde producten en de daarmee samenhangende houdbaarheid kan soms niet worden voldaan aan de wens om meerdere splitproducten van één donor te gebruiken.

Tabel 2.3: Ouderdom[2] erytrocytenproduct bij gamma-bestraling en houdbaarheid na gammabestraling

Patiëntengroep	Ouderdom product bij gamma-bestraling	Houdbaarheid na gamma-bestraling
Intra- uteriene transfusie	Maximaal 3 dagen	Maximaal 6 uur
Neonaten en kinderen met massale transfusies	Maximaal 5 dagen	Maximaal 24 uur
Volwassenen en kinderen	Minder dan 14 dagen	Maximaal 28 dagen
Volwassenen en kinderen	Meer dan 14 dagen	Maximaal 24 uur

Aanbeveling* 2.3.5

Voor de aanbevelingen aangaande de houdbaarheid van door gamma bestraalde bloedproducten wordt verwezen naar tabel 2.3 Ouderdom erytrocytenproduct bij gamma-bestraling en houdbaarheid na gamma-bestraling.

2.3.6 Houdbaarheid CMV negatief/Parvo B19 veilig

Beide aanduidingen hebben geen enkele invloed op de houdbaarheid, bewaarduur of transportcondities van de bloedproducten.

Houdbaarheid granulocyten

Het granulocyten product is kort houdbaar waarbij infusie binnen 6 uur na afname wordt geprefereerd. De maximale houdbaarheid is 24 uur (Drewniak 2008, Hubel 2005).

Aanbeveling* 2.3.6

Het granulocyten product is kort houdbaar waarbij infusie binnen 6 uur na afname wordt geprefereerd. De maximale houdbaarheid van granulocytenproducten is maximaal 24 uur.

2.4 Verpleegkundige aspecten

2.4.1 Verpleegkundige aspecten, algemeen

Veel praktische zaken betreffende transfusies van bloedproducten zijn op grond van gewoonte en ervaring ontstaan, zij zijn zelden evidence based. Systematisch onderzoek zou zeer gewenst zijn. Naast verpleegkundigen zijn de perfusionisten en anesthesie-medewerkers de professionals die bloedtransfusie uitvoeren. Deze medewerkers zijn de laatste schakel in de lange transfusieketen en hebben specifieke verantwoordelijkheden; aan hen worden specifieke eisen gesteld.

De werkgroep heeft naar aanleiding van veel gestelde vragen “aanbevelingen* (mening van werkgroep) geformuleerd op basis van internationale (UK, Australië) richtlijnen en handboeken (zie literatuurlijst).

[2] Ouderdom= tijd gerekend vanaf de afname

Een aantal van deze aanbevelingen* zijn vooral van toepassing voor transfusies in niet acute situaties op niet-chirurgische afdelingen. Peri-operatief en/of bij acuut bloedverlies kan en moet hier soms van afgeweken worden.

Eisen aan de verpleegkundige die een transfusie toedient

Aanbevelingen* 2.4.1

1. De medewerker die de bloedtransfusie uitvoert dient bevoegd en bekwaam te zijn, zoals beschreven in de Wet BIG. Voor verpleegkundigen geldt dat zij hiervoor BIG geregistreerd zijn en voor overige medewerkers (anesthesie medewerkers, perfusionisten) geldt dat zij vanuit hun opleiding bevoegd en bekwaam worden geacht.
2. Het is noodzakelijk dat de verpleegkundige kan beschikken over heldere procedures en regelmatig betrokken is bij het toedienen van bloedproducten.
3. Het verdient aanbeveling dat regelmatige scholing aangaande bloedtransfusie en de mogelijke bijwerkingen wordt gegeven aan verpleegkundigen betrokken bij bloed-transfusies.

Aanbevelingen* 2.4.1

1. De medewerker die het bloedproduct aansluit is verantwoordelijk voor de controle van de bloedproducten, patiëntidentificatie, voorlichting en de gehele procedure rondom de toediening.
2. Degene, die de transfusie daadwerkelijk toedient, is verantwoordelijk voor de vastlegging van gegevens in het (electronisch) patiëntendossier en het melden van een eventuele transfusiereactie conform het ziekenhuisprotocol.
3. De Raad van Bestuur, of een daardoor gedelegeerde instantie (hemovigilantie functionaris of bloedtransfusiecommissie) is verantwoordelijk voor de juiste gang van zaken bij het melden van transfusiereacties aan de verschillende verantwoordelijke instanties en het vastleggen van de procedures binnen de instelling.

Gebruik van zelfbeschermingsmaatregelen in verband met het risico op infectieoverdracht

In Nederland worden donoren wanneer zij bloed geven op een aantal belangrijke bloedoverdraagbare ziekten (Hepatitis B en C, HIV, HTLV en Lues) gecontroleerd. Dit zorgt ervoor dat bloedproducten een laag risico op infectieoverdracht vormen.
Bij zorgvuldig transport is er geen contact met het bloedproduct. Zorgvuldig handelen is geboden bij aanprikken van het bloedproduct, inbrengen en verwijderen van een infuusnaald, of verwijderen van de lege eenheid na transfusie omdat daarbij prikaccidenten kunnen plaatsvinden.

2.4.2 Verpleegkundige aspecten; toediening

Toedieningswegen
Bloedproducten kunnen over het algemeen veilig via een perifeer infuus, Centraal Veneuze Catheter (CVC), Perifeer Ingebrachte Centrale Catheter (PICC) of Port a Cath gegeven worden.

Er is geen minimum of maximum breedte van de transfusiecanule (standaard 18 Gauge tot 24 Gauge (ultra-dun). De grootte en kwaliteit van het bloedvat bepaalt mede de grootte van de canule.
Een transfusie via een dunne canule zal over het algemeen wel langer duren, waardoor resultaat ook langer op zich laat wachten. Over het algemeen wordt voor volwassenen een canule van 18 tot 20 Gauge geadviseerd en een canule van 22 tot 24 Gauge voor kinderen.

Aanbevelingen* 2.4.2

1. Bloedproducten kunnen via een perifeer infuus, een Centraal Veneuze Catheter (CVC), een Perifeer Ingebrachte Centrale Catheter (PICC) of Port a Cath gegeven worden.
2. Aanbevolen wordt een transfusiecanule te gebruiken van 18 tot 20 Gauge voor volwassenen en van 22 tot 24 Gauge voor kinderen, de grootte van de canule wordt mede bepaald door de grootte en de kwaliteit van het bloedvat. Er is geen minimum of maximum breedte van de transfusiecanule.

Infuuspompen en spuitpompen

Aanbevelingen* 2.4.2

1. Het gebruik van een volumegestuurde infuuspomp of spuitpomp is aan te raden bij kleine infusiehoeveelheden en/of bij langzame toediening.
2. Infuuspompen en spuitpompen mogen worden gebruikt voor het transfunderen van bloedproducten indien dit in de fabrieksspecificaties van de pomp specifiek vermeld staat. De fabrikant dient tevens op verzoek aan te kunnen tonen dat er geen hemolyse of schade aan het bloedproduct ontstaat bij het gebruik van de pomp.
3. Erytrocyten, trombocyten en plasma kunnen over het algemeen veilig via een volumegestuurde infuuspomp worden toegediend.
4. De werkgroep is van mening dat het controleren van de infuuspomp c.q. spuitpomp en het geleverde volume bij voorkeur minimaal 1 x per uur tijdens een transfusie van een eenheid erytrocyten plaats dient te vinden.

Filters

Een grofmazig filter (170 – 200 µ) verwijdert de minimale stolsels en het neerslag dat kan ontstaan tijdens het bereidingsproces van het bloedproduct.

Aanbeveling* 2.4.2

Bloedtoedieningssystemen dienen over een grofmazig filter (170-200µ filter) te beschikken.

Toedieningssystemen

Aanbevelingen* 2.4.2

1. Toedieningssystemen mogen gebruikt worden voor het toedienen van een bloedproduct indien in de fabrieksspecificaties is aangegeven dat het systeem daarvoor geschikt is.

2. De combinatie van het toedieningssysteem met de pomp die gebruikt wordt dient tevens aangegeven te zijn in de fabrieksspecificaties.
3. Voor transfusie aan kinderen zijn speciale pediatrische toedieningssystemen voorhanden of er wordt gebruikgemaakt van een spuit met daaraan gekoppeld een 170-200µ filter. De spuit wordt gelabeld met de gegevens van de patiënt.

Vervanging toedieningssystemen

Toedieningssystemen voor bloedproducten vormen een risico op bacteriële groei. In de studie van Blest wordt beschreven dat het risico hierop wordt verminderd door elke 12 uur en na beëindiging van de toediening het toedieningssysteem te vervangen (Blest 2008).

Conclusie 2.4.2

Niveau 3	Het risico op bacteriële groei wordt minimaal gehouden door elke 12 uur het toedieningssysteem voor bloedproducten te vervangen. *C Blest 2008*

Aanbeveling 2.4.2

Toedieningssystemen voor bloedproducten dienen elke 12 uur en na beëindiging van de toediening zo spoedig mogelijk vervangen te worden.

Het schone bloedtoedieningssysteem dient voor de start van de transfusie te worden gevuld met NaCl 0,9% om het “plakken” van het bloedproduct aan de wand van het systeem zo veel mogelijk te voorkomen.
Moet het toedieningssysteem na elk bloedproduct worden doorgespoeld met NaCl 0,9%?
Er is geen recente literatuur beschikbaar over het doorspoelen van het toedieningssysteem na iedere bloedtransfusie. Glucose 5% kan hemolyse veroorzaken en mag nooit gebruikt worden om een toedieningssysteem te vullen en/of te spoelen. Calcium bevattende oplossingen gaan een interactie aan met het citraat bevattende bloedproduct en worden om die reden ten sterkste afgeraden. Eventueel zouden isotone calciumvrije oplossing wel gebruikt kunnen worden, maar het is veiliger om een NaCl 0,9% oplossing te gebruiken omdat de exacte inhoud van andere oplossingen meestal niet bekend is.

Aanbeveling* 2.4.2

De werkgroep is van mening dat:
- Het bloedtoedieningssysteem voor het starten van een transfusie (optisch) schoon dient te zijn.
- Voor de start van de transfusie het bloedtoedieningssysteem gevuld moet zijn met NaCl 0,9%.
- Na iedere transfusie episode het bloedtoedieningssysteem doorgespoeld dient te worden met NaCl 0,9%.

Toediening van trombocyten en erytrocyten via dezelfde toedieningsset

Bij het via dezelfde toedieningssysteem toedienen van trombocyten nadat dit eerder voor ***erytrocyten*** is gebruikt zal de neerslag in het filter van de eerste transfusie de trombocyten vangen en toediening belemmeren. Het toedienen van ***erytrocyten na transfusie van*** trombocyten levert in de praktijk geen problemen op.

Aanbeveling* 2.4.2

De werkgroep is van mening dat trombocyten altijd via een schoon (ongebruikt) toedieningssysteem toegediend dienen te worden.

Opwarmen van erytrocyten en/of plasma vóór toediening

Aanbevelingen* 2.4.2

1. Uitsluitend in de volgende gevallen wordt het aanbevolen om erytrocyten en/of plasma vóór transfusie te verwarmen:
   - bij toediening > dan 50 mL/kg/uur voor volwassenen;
   - bij toediening > 15 mL/kg/uur voor kinderen;
   - bij wisseltransfusie bij pasgeborenen en kinderen;
   - bij patiënten met klinisch aangetoonde sterke koude antistoffen welke, in vitro, aantoonbaar zijn bij 37ºC.
2. Het verwarmen van erytrocyten gebeurt uitsluitend op voorschrift van de behandelend arts (na eventueel advies van het bloedtransfusielaboratorium).
3. Erytrocyten en plasma dienen uitsluitend verwarmd te worden in daarvoor speciaal gevalideerde apparatuur. Erytrocyten en plasma dienen nooit in een standaard magnetron, in warm water of op de verwarming verwarmd te worden.

Toedieningssnelheid van de verschillende korthoudbare bloedproducten bij neonaten, kinderen en volwassenen

Aanbeveling* 2.4.2

Bij neonaten, kinderen en volwassenen worden de toedieningssnelheden conform tabel 2.4 aanbevolen:

Tabel 2.4.:Toedieningssnelheden

	erytrocyten	**trombocyten**	**quarantaine plasma**
neonaten	**15 mL/kg in 3 uur**	**10 x 10^9/kg (10 mL/kg) in ½ uur**	**10-15 mL/kg maximaal in 3-4 uur**
kinderen	**10-15 mL/kg in 3-4 uur**	**10 x 10^9/kg (10 mL/kg) in ½ uur**	**10-15 mL/kg maximaal in 3-4 uur**
volwassenen	**1-6[1] uur/eenheid**	**20 minuten**	**20-30 minuten**

[1]: Wanneer de infuussnelheid zo laag moet zijn dat de hele eenheid niet binnen 6 uur is toegediend, kan dit een reden zijn om kleinere hoeveelheden (pediatrische eenheden) te transfunderen.

Overige overwegingen

Bij cardiaal gecompromitteerde patiënten langzaam toedienen en eventueel een diureticum toedienen (zie Aanbeveling 4 bij 7.2.7).

Identificatie van het juiste product voor de juiste patiënt

Aanbeveling* 2.4.2

Voorafgaand aan *iedere* transfusie dienen de volgende gegevens te worden gecontroleerd door de bloedtransfusielaboratoriummedewerker voor overdracht aan de verpleegafdeling:

- naam patiënt
- geboortedatum
- identificatienummer
- aanvraag en product
- productnummer
- bloedgroep
- aanwezigheid van antistoffen

De bloedtransfusielaboratoriummedewerker dient voor bovenstaande controles voor uitgifte te paraferen en een daartoe bevoegd persoon van de verpleegafdeling parafeert voor ontvangst.

Identificatie patiënt door medewerker die transfusie toedient.

De meest cruciale stap om incompatibele transfusies te voorkomen is de patiëntidentificatie (achternaam, initialen, geboortedatum, geslacht, patiëntidentificatienummer) en compatibiliteitscontrole (bloedgroep product) aan het bed. Deze controle vindt visueel/schriftelijk plaats en wordt uitgevoerd door twee personen waarvan tenminste één bevoegde medewerker of arts is. Ingeval van identificatiecontroles middels het scannen van barcode's plaatsvindt kan de handeling door één persoon worden uitgevoerd.
Indien een leerling een bloedtransfusie aansluit, is directe supervisie vereist. Degene die de transfusie uitvoert is eindverantwoordelijk voor de juistheid van de identificatie.

Aanbevelingen* 2.4.2

1. De verpleegkundige dient voorafgaand aan *iedere* transfusie te controleren of het product voor transfusie overeenstemt met de gegevens die op de aanvraag zijn vermeld en of er bij visuele inspectie geen afwijkingen worden gezien (zoals beschadigingen, ongewone verkleuring of troebeling, de aanwezigheid van grote stolsels). Bij geconstateerde afwijkingen wordt het transfusieproduct niet getransfundeerd.
2. Aan het bed van de patiënt dient voor toediening deze controle nogmaals uitgevoerd te worden door degene die de transfusie aansluit samen met een ander persoon. Dit laatste dient tegelijk met de patiëntidentificatie plaats te vinden waarbij nogmaals wordt geparafeerd, tenzij de identificatiecontroles worden uitgevoerd middels het scannen van barcodes.
3. Als tijdens de identificatie aan het bed discrepanties worden gevonden waarvoor geen uitleg wordt gegeven op de compatibiliteitsverklaring dient de eenheid bloedproduct niet te worden getransfundeerd. Het bloedtransfusielaboratorium moet hiervan op de hoogte worden gebracht en de eenheid dient te worden geretourneerd.

Vastlegging van vitale parameters vóór, tijdens en na transfusie.
Er wordt voor de controles van vitale parameters geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bloedproducten. Vitale parameters die bij bloedtransfusie worden vastgelegd zijn:
- temperatuur;
- pols;
- bloeddruk;
- beoordelen conditie patiënt.

Deze vier vitale parameters worden tevens na de bloedtransfusie vastgelegd. Na de bloedtransfusie wordt daarnaast ook vastgelegd:
- welk product is toegediend;
- wel/geen transfusiereactie.

De patiënt moet in het bijzonder gedurende de eerste 5 à 10 minuten van de transfusie intensief worden geobserveerd, omdat ernstige reacties (anafylactische reacties, hemolyse door ABO-incompatibiliteit, TRALI en de gevolgen van bacteriële toxinen) meestal kort na het begin van de transfusie tot uiting komen. De ernst van de reactie staat in relatie tot de op dat moment toegediende hoeveelheid. Daarom wordt geadviseerd om de eerste 10 minuten niet meer dan 20 mL van het bloedproduct toe te dienen.[1] Indien er geen bijzonderheden

worden geconstateerd, kan de transfusie vervolgd worden volgens de afgesproken toedieningssnelheid.

1: Bij prematuren, waarbij een klein productvolume wordt toegediend, geldt natuurlijk een kleiner volume.

Aanbevelingen* 2.4.2

1. De patiënt dient gedurende de eerste 5 à 10 minuten van de transfusie te worden geobserveerd.
2. Aanbevolen wordt om de eerste 10 minuten van de transfusie niet meer dan 20 mL van het bloedproduct toe te dienen. Indien er geen bijzonderheden worden geconstateerd, kan de transfusie vervolgd worden volgens de afgesproken toedieningssnelheid.
3. Voor de vitale parameters die voor, tijdens en na bloedtransfusie dienen te worden vastgelegd wordt verwezen naar tabel 2.5.

Tabel 2.5: Vastlegging vitale parameters

	vóór transfusie	**5-15 minuten na start transfusie**	**bij transfusie-reactie**	**bij afkoppelen**	**na transfusie**
temperatuur	+	+	+	+	+
pols	+	+	+	+	+
bloeddruk	+	+	+	+	+
beoordelen conditie patiënt	+	+	+	+	+
vastlegging van toediening					+
vastlegging wel/geen transfusiereactie					+

Het vastleggen van het effect van de transfusie

In opdracht van de arts kan het effect van een transfusie worden gemeten.
Erytrocytentransfusie: bij een volwassene wordt een stijging van 0,5 – 0,6 mmol/L van het Hb verwacht na toediening van een eenheid erytrocyten. Na transfusie van een erytrocytenconcentraat dient ten minste 15 minuten te worden gewacht alvorens het effect op het Hb te meten.

Trombocytentransfusie: het effect kan worden bepaald 10 - 60 minuten (zogenaamde 1 uurs nawaarde) en/of 16 - 24 uur (zogenaamde 24 uurs nawaarde) na toediening (zie ook paragraaf 2.2.2). Bij een onvoldoende 24 uurs nawaarde (< 5-10 x 10^9/L increment) moet bij een volgende trombocytentransfusie in ieder geval ook een 1 uurs nawaarde worden bepaald.

Plasmatransfusie: het effect wordt gemeten via bepaling van PT, aPTT en (in uitzonderingssituaties) het fibrinogeen.

Opmerking: Klinische omstandigheden kunnen een bloedafname bij het kind voor het vastleggen van de effectiviteit van de erytrocyten- of plasmatransfusie in de wegstaan, zoals bv prematuriteit, dysmaturiteit of een laag geboortegewicht, het effect van de trombocytentransfusie dient echter wel te worden bepaald.

Aanbeveling* 2.4.2

Om het effect van een transfusie te meten dient ten minste 15 minuten te worden gewacht na het inlopen.

Het gelijktijdig toedienen van bloedproducten met intraveneuze medicamentoplossingen via een enkellumen infuus

Het mogelijk ontstaan van een lokale reactie tussen het medicijn en het bloedproduct maakt dat de combinatie van het gelijktijdig toedienen van bloedproducten met intraveneuze medicamentoplossingen via een enkellumen infuus wordt afgeraden. Ongewenste directe effecten als hemolyse en/of agglutinatie zijn onder andere afhankelijk van het type bloedproduct en dosering van de medicamentoplossing en de duur van het contact (van den Bos 2003). Deze en andere studies laten zien dat de mate van hemolyse als gevolg van de gelijktijdige toediening in de onderzochte condities acceptabel is. Echter vertaling van in vitro onderzoeksresultaten naar klinische toepasbaarheid is niet goed mogelijk (Murdock 2009). Nader onderzoek op dit punt is wenselijk.

Overige overwegingen

In de praktijk zorgt het niet tegelijk mogen toedienen van medicamenten en een bloedproduct via een enkellumen infuus regelmatig voor praktische problemen. Nader onderzoek op dit punt zou derhalve wenselijk zijn.

Aanbevelingen* 2.4.2

1. Medicatie mag nooit gelijktijdig met bloedproducten via een enkellumen infuus worden toegediend.
2. Medicatie kan via een enkellumen infuus alleen worden toegediend via een tweede toedieningssysteem en terwijl de toediening van het bloedproduct tijdelijk is onderbroken, bijvoorbeeld door gebruik te maken van een drieweg-kraansysteem.
3. De toedieningsweg (perifeer infuus) dient vóór en na de medicatietoediening ruim gespoeld te worden met een indifferente infusievloeistof zoals bijvoorbeeld NaCl 0,9%, waarna de transfusie herstart kan worden.
4. De transfusie mag niet langer dan 2 uur worden onderbroken waarbij de transfusielijn nooit tussentijds mag worden losgekoppeld in verband met het risico op bacteriële contaminatie.
5. Dubbel of tripple lumen catheters zijn *in principe* wél geschikt voor het gelijktijdig toedienen van bloed en medicijnen. Geadviseerd wordt om één lumen te reserveren voor het toedienen van bloedproducten.
6. Nader onderzoek over het effect van het gelijktijdig toedienen van bloedproducten met intraveneuze medicamentoplossingen via een enkellumen infuus wordt aanbevolen.

2.5 Bloedtransfusie buiten het ziekenhuis

Algemeen

Transfusies buiten het ziekenhuis vinden in Nederland slechts op kleine schaal plaats, bijvoorbeeld in het kader van palliatieve zorg of acuut trauma indien het vervoer naar het ziekenhuis een probleem vormt voor een patiënt.
Er kunnen diverse situaties met betrekking tot bloedtransfusie buiten het ziekenhuis onderscheiden worden:

Geplande transfusie in opdracht van een medisch specialist van het ziekenhuis

- Transfusie thuis of in verpleeghuis/woonzorgcentrum onder verantwoordelijkheid van een ziekenhuisspecialist, in samenwerking met een huisarts of specialist ouderengeneeskunde.

Geplande transfusie in opdracht van een arts van een zorginstelling buiten het ziekenhuis

- Transfusie in een verpleeghuis/woonzorgcentrum onder verantwoordelijkheid van de daar werkzame specialist ouderengeneeskunde.

- Transfusie in een ZBC-kliniek onder verantwoordelijkheid van de daar werkzame arts.

Acute transfusie bij ongeval/ramp in opdracht van het mobiel medisch team (MMT)

- Transfusie bij een acuut trauma buiten het ziekenhuis (bv. ernstig ongeval/ramp) onder verantwoordelijkheid van de medisch specialist van het MMT.

Voor de verschillende juridische aspecten wordt verwezen naar hoofdstuk 1. Wetgeving.
De kwaliteitsaspecten betreffen naast de geldende transfusie procedures in het ziekenhuis ook de additionele procedures met betrekking tot bloedafname, overdracht en vervoer van bloedproducten, specifieke toediening van bloedproducten in een niet-klinische setting, vastlegging van bevoegdheden en verantwoordelijkheden op diverse niveau's, traceerbare vastlegging van transfusiegegevens en melding van complicaties (hemovigilantie). Deze worden samengevat in onderstaande aanbevelingen.

Aanbevelingen* 2.5

Ten aanzien van geplande bloedtransfusie thuis of in verpleeghuis/woonzorgcentrum.

De procedures rondom bloedtransfusies buiten het ziekenhuis moeten zijn vastgelegd en in principe aan dezelfde normen voldoen als transfusies binnen het ziekenhuis.

1. Een bloedtransfusie mag alleen buiten het ziekenhuis plaatsvinden indien de betreffende patiënt reeds eerder een transfusie heeft gehad zonder dat daar bijwerkingen bij zijn opgetreden.
2. De patiënt dient goed geïnformeerd te zijn over de extra risico's van bloedtransfusie buiten het ziekenhuis en toestemming te geven voor deze behandeling buiten het ziekenhuis.
3. Er moet toestemming zijn van alle betrokken ((huis)arts/thuiszorgorganisatie/-ziektekostenverzekeraar etc.).

4.	De bloedtransfusieprocedure dient aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als die in het ziekenhuis gelden voor allogene transfusies; transfusieprotocollen zijn aanwezig en actueel.
5.	Er dienen heldere afspraken te worden gemaakt met de (huis)arts die in geval van problemen zal worden ingeschakeld.
6.	Er is een duidelijk plan van actie vastgelegd bij het optreden van transfusiereacties en andere problemen, acties bij levensbedreigende complicaties waaronder spoedopname in het ziekenhuis zijn beschreven in een noodprocedure.
7.	De gegevens met betrekking tot de transfusie moeten traceerbaar worden opgeslagen in het transfusiearchief van het uitgevende laboratorium en in het zorgdossier van de patiënt.
8.	Een systeem van aantoonbare bevoegdheid en bekwaamheid van de betrokken zorginstelling en verpleegkundigen is operationeel.
9.	De verpleegkundige of arts start de transfusie en controleert de vitale parameters van de patiënt minimaal gedurende de eerste 5 à 10 minuten en bij beëindiging van de transfusie. Gedurende de transfusie wordt de patiënt geobserveerd door de verpleegkundige of andere geïnstrueerde volwassene.
10.	Er zijn afspraken gemaakt over melding van complicaties en incidenten via het uitgevende ziekenhuislaboratorium (TRIP, hemovigilantie).

De verantwoordelijkheden bij een transfusie buiten het ziekenhuis zijn als volgt vastgelegd:

- De betrokken medisch specialist en/of (huis)arts/ouderengeneeskunde (opdrachtgever) is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en de medisch inhoudelijke ondersteuning bij problemen. Ook dient hij de extra risico's van transfusie buiten het ziekenhuis met de patiënt te bespreken.

- De zorgorganisatie (uitvoerder) is ervoor verantwoordelijk dat het betrokken personeel bekwaam en bevoegd is (en blijft). De uitvoering/toediening van een bloedtransfusie is voorbehouden aan een verpleegkundige (minimaal niveau IV) of arts, die op de hoogte moeten zijn van transfusiereacties en de te nemen acties.

- Het bloedtransfusielaboratorium (uitgifte bloedproducten) en de betrokken zorginstelling zijn beide verantwoordelijk voor het maken van heldere afspraken. Afhankelijk van de lokale situatie dient een gedetailleerd transfusieprotocol te zijn opgesteld. Medische achterwacht en eventuele spoedopname in ziekenhuis moet geregeld zijn.

Aanbevelingen* 2.5

Ten aanzien van acute bloedtransfusie buiten het ziekenhuis i.o.v. het mobiel medisch team (MMT).

Een mobiel medisch team bestaat uit een medisch specialist en een verpleegkundige die snel ter plekke kunnen zijn (trauma helikopter) en specialistische acute medische zorg verlenen aan slachtoffers van ernstige ongevallen en / of rampen.

1. De bloedtransfusieprocedure buiten het ziekenhuis dient aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als die in het ziekenhuis gelden voor allogene transfusies.
2. De medisch specialist van het MMT is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en de medisch inhoudelijke aspecten ter plaatse en bij de overdracht.
3. De procedures met betrekking tot de logistiek van bloedafnames en spoedtransport van ongekruiste bloedproducten, en de communicatie tussen uitgevende ziekenhuislaboratorium, MMT en ziekenhuis van bestemming zijn vastgelegd in een prehospitaal transfusieprotocol MMT.
4. De gegevens met betrekking tot de patiënt, bloedproduct(en) en de transfusie moeten traceerbaar worden opgeslagen in het transfusiearchief van het uitgevende ziekenhuislaboratorium, in het registratiesysteem van het MMT en in het ziekenhuis van bestemming (laboratorium, afdeling).
5. Een systeem van aantoonbare bevoegdheid en bekwaamheid van de MMT medewerkers is operationeel.
6. Er zijn afspraken gemaakt over melding van transfusiecomplicaties via de uitgevende en/of ontvangende ziekenhuislaboratoria (TRIP, hemovigilantie).

Informatie

- Voor transfusie in verpleeghuis/woonzorgcentrum (in opdracht van een specialist ouderengeneeskunde) is een informatie pakket (inclusief protocol, contract en aanvraagformulier “VWS aanwijzing”) verkrijgbaar bij Sanquin diagnostiek en de Vereniging Hematologisch laboratoriumonderzoek (VHL).

- Een uitgewerkt voorbeeldprotocol met betrekking tot thuistransfusie en een checklist met betrekking tot voorlichting patiënt over extra risico’s zijn verkrijgbaar via de VHL website (www.de-vhl.nl).

- Het uitgewerkte prehospitaal transfusie protocol MMT is verkrijgbaar via de VHL website (www.de-vhl.nl).

Literatuur 2.1

1. Blumberg N, Heal JM. ABO-mismatched platelet transfusions and clinical outcomes after cardiac surgery. Transfusion. 2002 Nov;42(11):1527-8; author reply 1528-9. Comment on: Transfusion. 2002 Feb;42(2):166-72.
2. De Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, van Marwijk Kooy M, Bins M, van Prooijen. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. Transfusion. 2000 Apr; 40(4):398-403.
3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components,13th edition. Council of EuropePublishung.ISBN-10:92-871-6137-2.
4. Harris SB, Josephson CD, Kost CB, Hillyer CD. Nonfatal intravascular hemolysis in a pediatric patient after transfusion of a platelet unit with high-titer anti-A. Transfusion. 2007 Aug;47(8):1412-7.

5. International Forum, Vox Sang. 2005;88:207-21 Transfusion of apheresis platelets and ABO groups.
6. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, de Vries RR, Barge R, van Rhenen DJ, Brand A. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. Blood. 2006 Nov 1;108(9):3210-5. Epub 2006 Jul 6.
7. Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM. Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. Transfusion. 2002 Feb;42(2):166-72.
8. Mair B, Benson K. Evaluation of changes in hemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets. Transfusion. 1998 Jan;38(1):51-5.
9. Nadine Shehata, Alan Tinmouth, Gary Naglie, John Freedman, and Kumanan Wilson, ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review.Transfusion 2009, 49 (11), 2442-2453
10. Sanquin Bloedwijzer 2009, KD00.001.F.SQ/003-2009
11. Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008.
12. Transfusiegids 2007 LUMC/EMC/Sanquin Bloedbank regio ZW.
13. Van Rhenen DJ, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Davis K, Flament J, Corash Therapeutic efficacy of pooled buffy-coat platelet components prepared and stored with a platelet additive solution. Transfus Med. 2004 Aug;14(4):289-95.

Literatuur 2.2

1. Adler SP. Data that suggest that FFP does not transmit CMV. Transfusion 1988;28:604.
2. Atallah E, Schiffer CA. Granulocyte transfusion. Current Opinion in Hematology 2005;1345-49. Bone Marrow Transplant 2008;42:679-684.
2. Bowden RA et al. A comparison of filtered elukocyte-reduces and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995;86:3598-603.
3. De Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F7-10.
4. Graham AS et al. Revisisting the use of granulocyte transfusions in pediatric oncology patients. J. Handbook of transfusion medicine. UK Blood Services 4th ed. McClelland editor. London TSO 2007.
5. James DJ et al. The presence of free infectious cytomegalovirus (CMV) in the plasma of donated CMV-seropositive blood and platelets. Transfus Med 1997;123:123-6.
6. Kühn JE. Transfusion-associated infections with cytomegalovirus and other human herpesviruses. Infus Ther Transfus Med 2002;27:138-43.
7. Laupacis A et al. Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. Review. Transfusion 2001;41:560-9.
8. Massey E et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 21:CD0005341
9. Munks R et al. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion service. Immunohematology 1998;14:155-60.
10. Pediatr. Hematol. Oncol 2009 31;:161-165
11. Preiksatis JK. The cytomegalovirus-“safe”blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? Transfus Med Rev 2000; 14:112-36.
12. Price TH. Granulocyte transfusion: current status. Seminars in Hematology 2007;44:15-23.
13. Roback JD et al. Longitudinal monitorin of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. Transfusion 2000;40:500-6.
14. Sachs UJ et al. Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections. Transfusion 2006; 46: 1909–1914.
15. Salama et al. Rapid detection of antibodies to immunoglobulin A molecules by using the particle immunoassay. Vox Sang 2001;81:45-48.

16. Sandler SS and Zantek ND. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part II. Clinical diagnosis and bedside management. Immunohematology 2004;20:234-238
17. Sanquin Bloedwijzer 2009, KD00.001.F.SQ/003-2009
18. Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008
19. Seidel MG et al.Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients.
20. SHOT annual report 2006 (www.shotuk.org)
21. Signalement “Bloedproducten en Parvovirus B19”Gezondheidsraad 2002, publicatie nr. 2002/07.
22. Smith KL et al. Removal of cytomegalovirus DNA from donor blood by filtration. Br J Haematol 1993;83:640-2.
23. Stanworth SJ et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 20 May 2005.
24. Transfusiegids 2007 LUMC/EMC/Sanquin Bloedbank regio ZW
25. transplantation in pediatric patients with chronic infections. Bone Marrow Transplantation 2006;37:331-333.
26. Vassallo RR. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence,a nd supply of IgA deficiënt products. Immunohematology 2004;20:226-233.
27. Wetering van de MD et al. Granulocyte transfusions in neutropenic children: a systematic review of the literature. European Journal of Cancer 2007;43:2082-2092.
28. Richtlijn Hyperbilirubinemie, http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Kindergeneeskunde/). (NVK, 2008).
29. Gezondheidsraad ‘Bloedproducten en Parvovirus B19’, publicatie nr 2002/07)

Literatuur 2.3

1. Boström F, Sjödahl M, Wehlin L, Egberg N, Lundahl J. Transfusion. 2007;47:460-3. Coagulation parameters in apheresis and leukodepleted whole-blood plasma during storage.
2. Dessertaine G et al. [Does red blood cell storage time still influence ICU survival?]. Transfus.Clin.Biol. 2008 Sep;15(4):154-9.
3. Drewniak A et al. Granulocyte concentrates: prolonged functional capacity during storage in the presence of phenotypic changes. Haematologica 2008;93:1058-1067.
4. Dumont LJ, Gulliksson H, van der Meer PF, Murphy S, Nixon JG, de Wildt-Eggen J, Vandenbroeke T, Aubuchon JP. Transfusion. 2007;47:1666-73. Interruption of agitation of platelet concentrates: a multicenter in vitro study by the BEST Collaborative on the effects of shipping platelets.
5. Fergusson D. NCT00326924: Age of Red Blood Cells in Premature Infants (ARIPI) trial. Ongoing study.
6. Gajic O et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. Transfusion 2004 Oct;44(10):1468-74.
7. Gajic O. NCT00751322: Transfusion-induced alterations of pulmonary and immune function in mechanically ventilated patients. Ongoing study.
8. Hebert PC et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. Anesth.Analg. 2005;100:1433-8.
9. Heger A, Römisch J, Svae TE. Transfus Apher Sci. 2005;33:257-67. Stability of solvent/detergent-treated plasma and single-donor fresh-frozen plasma during 48 h after thawing.
10. Hubel K et al. Effective storage of granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor. Transfusion 2005;45:1876-1879.
11. Kneyber MC et al. Length of storage of red blood cells does not affect outcome in critically ill children. Intensive Care Med. 2009 Jan;35(1):179-80.
12. Koch CG et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N.Engl.J.Med. 2008 Mar 20;358(12):1229-39.
13. Koch CG. NCT00458783: Red Cell Storage Duration and Outcomes in Cardiac Surgery. Ongoing study.

14. Lacroix J. ISRCTN44878718: Age of BLood Evaluation (ABLE) trial in the resuscitation of critically ill patients. Ongoing study.
15. Lamboo M, Poland DC, Eikenboom JC, Harvey MS, Groot E, Brand A, de Vries RR. Transfus Med. 2007;17:182-6. Coagulation parameters of thawed fresh-frozen plasma during storage at different temperatures.
16. Leal-Noval SR et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1290-6.
17. Leal-Noval SR et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. Anesthesiology 2003 Apr;98(4):815-22.
18. Martin CM et al. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. Clin Invest Med 1994;17:124.
19. Moreira OC, Oliveira VH, Benedicto LB, Nogueira CM, Mignaco JA, Fontes CF, Barbosa LA. Effects of gamma-irradiation on the membrane ATPases of human erythrocytes from transfusional blood concentrates. Ann Hematol. 2008;87:113-9.
20. Murrell Z et al. The effect of older blood on mortality, need for ICU care, and the length of ICU stay after major trauma. Am.Surg. 2005 Sep;71(9):781-5.
21. Offner PJ et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. Arch.Surg. 2002;137:711-6.
22. Purdy FR et al. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. Can.J.Anaesth. 1997;44:1256-61.
23. Relevy H, Koshkaryev A, Manny N, Yedgar S, Barshtein G. Transfusion 2008;48:136-46. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties.
24. Sanquin Bloedwijzer 2009, KD00.001.F.SQ/003-2009
25. Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008
26. Transfusiegids 2007 LUMC/EMC/Sanquin Bloedbank regio ZW
27. Vamvakas EC et al. Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Transfusion 2000;40(1):101-109.
28. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. Transfusion 1999;39(7):701-10.
29. Vamvakas.Transfusion 2010;59: 600-610
30. Van de Watering L et al. Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. Transfusion 2006 Oct;46(10):1712-8.
31. Van der Meer PF, Gulliksson H, Aubuchon JP, Prowse C, Richter E, de Wildt-Eggen J; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Vox Sang. 2005;88:227-34. Interruption of agitation of platelet concentrates: effects on in vitro parameters.
32. Van der Meer PF, Liefting LA, Pietersz RN. Transfusion. 2007;47:955-9. The effect of interruption of agitation on in vitro measures of platelet concentrates in additive solution.
33. Von Heymann C, Pruss A, Sander M, Finkeldey A, Ziemer S, Kalus U, Kiesewetter H, Salama A, Spies C. Anesth Analg. 2006;103:969-74. Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: a controlled laboratory investigation.
34. Wagner SJ, Myrup AC. Transfus Med. 2006;16:261-5. Prestorage leucoreduction improves several in vitro red cell storage parameters following gamma irradiation.
35. Weinberg JA et al. Age of transfused blood: an independent predictor of mortality despite universal leukoreduction. J.Trauma 2008 Aug;65(2):279-82.
36. Yap CH et al. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. Ann.Thorac.Surg. 2008 Aug;86(2):554-9.
37. Zallen G et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Am.J.Surg. 1999;178:570-2.
38. Buchta, C., Felfernig, M., Hocker, P., Macher, M.,Kormoczi, G.F., Quehenberger, P., Heinzl, H. & Knobl, P. (2004) Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days. Vox Sanguinis, 87, 182–186.
39. Downes, K.A., Wilson, E., Yomtovian, R. & Sarode, R.(2001) Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days. Transfusion, 41, 570.

40. Woodhams, B., Girardot, O., Blanco, M.J., Colesse, G. & Gourmelin, Y. (2001) Stability of coagulation proteins in frozen plasma. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 12, 229–236.
41. Commission Directive 2001/59/EC.
42. www.noharm.org/pvcDehp
43. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components; Council of Europe Publishing 13th edition (ISBN 978-92-871-6137-6)

Literatuur 2.4

1. De Wildt-Eggen et al. Transfusion 2000;40:398-403.
2. Harris et al. Transfusion 2007;47:1412-7.
3. Kerkhoffs et al. Blood 2006;108:3210-3215.
4. Lin et al Transfusion 2002;42:1528-29.
5. Mair B, Benson K Transfusion 1998;38:51-5.
6. Sanquin Bloedwijzer 2009, KD00.001.F.SQ/003-2009
7. Sanquin Richtlijn Bloedproducten 2008
8. Van Rhenen et al.Transf Med 2004;14:289-295.
9. Guidelines to the preparation use and quality assurance of blood components; Council of Europe.
10. Sanquin Richtlijn Bloedproducten
11. Blest A, Roberts M, Murdock J, Watson D, Brunskill S.How often should a red blood cell administration set be changed while a patient is being transfused? A commentary and review of the literature.Transfus Med. 2008 Apr;18(2):121-33.
12. Murdock J, Watson D, Dorée CJ, Blest A, Roberts MM, Brunskill SJ. Drugs and blood transfusions: dogma- or evidence-based practice?Transfus Med. 2009 Feb;19(1):6-15.
13. Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Inc. Royal College of Nursing Australia, 1st Editon, October 2004.
14. Handbook of Transfusion Medicine, Editor DBL Mc Clelland, United Kingdom Bloos Services 4th Edition.
15. http://www.clinlabnavigator.com/transfusion/bloodadmin.html
16. http://www.pathology.med.umich.edu/bloodbank/manual/bbch_6/index.html
17. http://www.rch.org.au
18. Questions and answers about blood management, American society of anesthesiologist committee on transfusion medicine, 4th edition 2008
19. van den Bos A, Wissink WM, Schattenberg AV, Werre JM, de Pauw BE. Feasibility of a new in vitro approach to evaluate cellular damage following co-infusion of red blood cell concentrates and intravenous drug solutions. Clin Lab Haematol 2003 Jun;25(3):173-8. Vigerende CBO richtlijn bloedtransfusie
20. UpToDate: General principles of home blood transfusion; november 2005
21. AABB: Guidelines for home transfusion; 1997

ADDENDUM
Bloedproducten: kenmerken, indicaties, logistiek en toediening

Tabel 2.6: Vertaaltabel productnamen

CBO Richtlijn	*Alternatieve benamingen*	*Sanquin Bloedwijzer*
Erytrocyten	**Erytrocytenconcentraat (EC)**	**Erytrocyten in SAGM**
Bestraalde erytrocyten		**Erytrocyten in SAGM, bestraald**
Gewassen erytrocyten		**Erytrocyten in SAGM, gewassen**
Trombocyten (in plasma)	**Trombocytenconcentraat (TC)**	**Trombocyten sameng., in plasma**
Trombocyten (in bewaarvloeistof)		**Trombocyten sameng., in PAS II / plasma**
Aferese trombocyten		**Trombocyten aferese, in plasma**
Plasma	**Quarantaine plasma**	**Plasma, aferese, vers bevroren**
	FFP (fresh frozen plasma)	

Prijsindicatie standaard bloedproducten (prijspeil januari 2011)	
product	**tarief**
erytrocyten	**€ 210,50**
trombocyten (5 DE) bereid uit buffy coats	**€ 508,60**
plasma	**€ 181,00**

HOOFDSTUK 3: LABORATORIUMASPECTEN

Opzet

Dit derde hoofdstuk van de richtlijn behandelt de laboratoriumaspecten van het bloedtransfusieproces. Achtereenvolgens worden behandeld het aanvragen van bloed en bloedproducten (3.1), het laboratoriumonderzoek (3.2), compatibiliteitsonderzoek (3.3), hoe om te gaan met gegevens van derden (3.4), de uitgifte en overdracht van bloedproducten (3.5), selectie van erytrocytenconcentraat (3.6), selectie van erytrocytenconcentraat bij bijzondere patiënten (3.7), de uitgave van trombocyten (3.8) en de uitgave van plasma (3.9).

3.1 Randvoorwaarden bij verwerking van aanvragen van bloed en bloedproducten

Wetenschappelijke onderbouwing

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 transfusiegerelateerde aanvragen voor onderzoek en uitgifte van bloedproducten. Linden, Williamson, Love en Stainsby analyseerden de bloedtransfusie-incidenten die werden gemeld in de staat New York van 1990 tot 2000 (Linden 2000, Linden 1992) en soortgelijke meldingen in Engeland aan de Britse Hemovigilantie Dienst SHOT (Williamson 1999), van 1996 tot 2000 (Love 2001) en van 1996 tot 2003 (Stainsby 2005). Uit deze analyses blijkt dat meer dan 50% van de gemelde incidenten wordt veroorzaakt door administratieve fouten[1]. Van deze administratieve fouten kwam 10-50% voort uit afname van een verkeerde patiënt of verkeerde identificatie van het bloedmonster.

Dzik et al 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 overeen kwam met een eerdere bepaling (Dzik 2003). Dit werd bevestigd door Murphy et al in 2004 (Murphy 2004).

Uit de rapporten van het TRIP Landelijk Hemovigilantie Bureau van 2003 t/m 2007 blijkt dat van de in totaal 317 gemelde bijna-ongelukken, meer dan 50% veroorzaakt werd door identificatiefouten van monster of patiënt. Van de toegediende verkeerde bloedproducten in die periode was 29% bestemd voor een andere patiënt. Ook blijkt uit de TRIP- rapporten dat 15% van de verkeerde producten ten onrechte niet bestraald was (TRIP 2003 t/m 2009). Dit komt overeen met de analyses van Love et al (Love 2001).

[1]: andere definitie dan TRIP

Conclusies 3.1

Niveau 3	Niet goed geïdentificeerde bloedmonsters zijn een belangrijke foutenbron bij bloedtransfusie-incidenten. *C TRIP-rapporten 2003 t/m 2009, Stainsby 2005, Murphy 2004, Dzik 2003, Love 2001, Williamson 1999, Linden 1992*

Niveau 3	Bij de aanvraag van bloedproducten wordt niet altijd het juiste bloedproduct aangevraagd. *C TRIP-rapporten 2003 t/m 2007, Love 2001*

Overige overwegingen

Bij ontvangst van bloedmonsters en/of transfusieaanvragen heeft het bloedtransfusie-laboratorium een controlerende rol. Bij ontvangst wordt nagegaan of de aanvraag en/of het bloedmonster voldoen aan de in de instelling vastgelegde en vereiste criteria.
In de hiervoor vastgestelde procedures worden tenminste de volgende zaken vastgelegd:
éénduidige identificatie van het bloedmonster en de patiënt wordt gewaarborgd. Dit betekent dat bloedbuizen in aanwezigheid van de patiënt worden voorzien van etiketten. Deze etiketten bevatten direct leesbare informatie en ten minste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken te weten de volledige naam, geboortedatum en/of burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatiesysteem. Naast direct leesbare informatie heeft het gebruik van barcodes en/of RFID's (radio frequency identification) sterk de voorkeur.

Indien de patiëntidentificatie en de koppeling van patiëntidentificatie aan het bloedmonster altijd foutloos zou verlopen, zou voor het definitief vaststellen van de ABO/RhD-bloedgroep theoretisch volstaan kunnen worden met slechts één afname. Op basis van de praktijk is het echter state of the art om met twee onafhankelijke afnames de ABO/RhD-bloedgroep definitief vast te stellen om eventuele fouten in het identificatieproces op te sporen. De uitvoering hiervan leidt om organisatorische en logistieke redenen vaak tot discussie. Elke afname is bepaald door de drie "**w's**": **w**ie (fleobotomist), **w**aar (poliklinische of klinische afdeling) en **w**anneer (datum/tijd). Onafhankelijk betekent in deze context, dat bij de twee afnames met volledige patiëntenidentificatie minimaal één van drie **w**'s verschilt. Het bloedtransfusielaboratorium kan het compatibiliteitsonderzoek niet uitvoeren indien de transfusieaanvraag niet aan de - in de instelling overeengekomen - criteria voldoet. Hiertoe behoort ook dat de ABO/RhD-bloedgroep bepaald is uit twee bloedmonsters, met een éénduidige koppeling van het monster aan de patiënt.

- De aanvragend arts is verantwoordelijk voor een juiste productkeuze. Het bloedtransfusielaboratorium legt in overleg met de behandelend arts in het transfusiebestand vast of er een indicatie is voor specifieke bloedproducten en de daarvoor geldende tijdsduur, zoals bijvoorbeeld bestraalde bloedproducten, en controleert de aanvraag op conformiteit hiermee. In voorkomende gevallen kan het bloedtransfusielaboratorium aan de hand van het transfusiebestand, zoals is vastgelegd in het eigen schriftelijk en/of digitaal bloedtransfusie data bestand,

controleren of het gevraagde product in overeenstemming is met de historische gegevens, zoals getypeerd, bestraald, gewassen et cetera. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct wordt de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt geraadpleegd en bij iedere nieuwe behandeling(periode) eveneens TRIX.

- Bij een telefonische aanvraag worden in ieder geval de naam en de geboortedatum en/of identificatienummer van de patiënt (eventueel geïdentificeerd volgens een noodprocedure) en de naam van de aanvragend arts vastgelegd.
- Om bij cito-aanvragen onnodig tijdverlies te voorkomen, moet voor iedereen die betrokken is in de transfusieketen een duidelijke en werkbare cito-procedure bekend zijn.
- Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

Aanbevelingen 3.1

1. Het bloedtransfusielaboratorium neemt alleen bloedmonsters in behandeling die voorzien zijn van een label met daarop een éénduidige koppeling van de buis aan de patiënt. Dit betekent dat bloedbuizen in aanwezigheid van de patiënt moeten worden voorzien van etiketten. Deze etiketten bevatten direct leesbare informatie en ten minste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken te weten de volledige naam, geboortedatum en/of burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatiesysteem. Naast direct leesbare informatie heeft het gebruik van barcodes en/of RFID's (radio-frequency identification) sterk de voorkeur.

2. Bij ontvangst van bloedmonsters en/of transfusieaanvragen heeft het bloedtransfusielaboratorium een controlerende rol. Het bloedtransfusielaboratorium neemt alleen aanvragen voor transfusie in behandeling indien de identificatie van de patiënt op de aanvraag identiek is aan die van het bloedmonster. Verschillen, ook kleine, ten gevolge van schrijffouten dienen te worden geverifieerd.

3. Bij het definitief vaststellen van de ABO/RhD-bloedgroep dienen er tenminste twee onafhankelijke afnames van bloedmonsters te worden uitgevoerd. Onafhankelijk betekent dat de twee afnames met volledige patiëntenidentificatie moeten worden uitgevoerd op verschillende tijdstippen, verschillende locaties of door verschillende flebotomisten. Bij beide monsters moet er sprake zijn van een éénduidige identificatie van de patiënt en een éénduidige koppeling van het monster aan de patiënt. Een ABO/RhD-bloedgroep is pas definitief vastgesteld wanneer aan deze eis is voldaan zonder dat hierbij discrepanties zijn ontdekt.

4. In geval van twijfel dient altijd een nieuw monster te worden afgenomen en de ABO/RhD-bloedgroepbepaling te worden herhaald. Op basis van de uitkomst van een zorgvuldige analyse van alle beschikbare gegevens kan door het bloedtransfusielaboratorium het resultaat uit dit monster als eerste of als tweede bloedgroepbepaling beschouwd worden.

5. De oorzaak van discrepanties tussen ABO/RhD-bloedgroepbepalingen dienen altijd te worden onderzocht.

6. Het bloedtransfusielaboratorium neemt geen transfusieaanvragen in behandeling die niet voldoen aan de in de instelling gestelde criteria. Hiertoe behoort ook dat de ABO/RhD-bloedgroep bepaald dient te zijn uit twee bloedmonsters, met een éénduidige koppeling van het monster aan de patiënt.
7. De aanvragend arts dient relevante klinische informatie (over antistoffen (allo en/of auto), zwangerschappen, transplantaties, Hb-pathiëen etc.) aan het transfusie-laboratorium te verstrekken.
8. De aanvragend arts is verantwoordelijk voor de keuze van het bloedproduct.
9. Een duidelijke en werkbare cito-procedure dient bekend te zijn bij alle zorgverleners die betrokken zijn in de transfusieketen.
10. Het bloedtransfusielaboratorium legt in overleg met de behandelend arts in het transfusiebestand vast of er een indicatie is voor specifieke bloedproducten en de daarvoor geldende tijdsduur en controleert de aanvraag op conformiteit hiermee.
11. Bij een telefonische aanvraag dienen in ieder geval de naam en de geboortedatum en/of identificatienummer van de patiënt (eventueel geïdentificeerd volgens een noodprocedure) en de naam van de aanvragend arts vastgelegd te worden.
12. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt en eveneens bij elke nieuwe behandeling(speriode) TRIX geraadpleegd te worden (zie hoofdstuk 3.3.3 en hoofdstuk 7.2.2.)
13. Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

3.2 Laboratoriumonderzoeken

3.2.1 Bloedgroepbepaling

ABO bloedgroepbepaling bij volwassenen en kinderen ouder dan drie maanden

Wetenschappelijke onderbouwing

Het ABO bloedgroepsysteem is het belangrijkste bloedgroepsysteem voor de transfusiepraktijk (Issit 1998). Transfusie van een ABO incompatibel erytrocytenconcentraat kan voor een patiënt ernstige, soms fatale, gevolgen hebben (Stainsby 2005, Wilkinson 2005, Linden 1992, Sazama 1990). De kans op het optreden van een fatale reactie is mede afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed en de sterkte van de antistof (Sazama 1990). De verklaring voor de heftige transfusiereacties bij ABO incompatibiliteit berust op het feit dat in vrijwel alle individuen vanaf de leeftijd van drie maanden ABO antistoffen aanwezig zijn tegen de ontbrekende ABO antigenen en er dus geen voorafgaande immunisatie nodig is. Bovendien zijn antistoffen, zowel IgM als IgG, tegen ABO antigenen in staat zeer efficiënt het complementsysteem te activeren en daarmee intravasculaire hemolyse te veroorzaken. De ABO bloedgroepbepaling daarvan dient daarom te voldoen aan de hoogste kwaliteitseisen. Dit houdt onder andere in dat de ABO bloedgroepbepaling volledig dient te worden verricht. Dat wil zeggen dat de aan- of

afwezigheid van de antigenen van het ABO systeem op de erytrocyten van de patiënt dient te worden vastgesteld met behulp van testreagentia en de aan- of afwezigheid van anti-A- en anti-B-antistoffen in het plasma/serum van de patiënt met behulp van testerytrocyten (Guide Council of Europe 2008).
Op basis van de gegevens van de SHOT rapporten over de periode 1996 – 2003 berekende Stainsby een risico op een ABO incompatibele transfusie van 1:100.000 en een kans op een fatale afloop daarvan 1:600.000 (Stainsby 2005). Uit de data van het Franse hemovigilantieprogramma komt het risico op overlijden uit op 1:800.000 (Andreu 2002). Uit analyse van de TRIP-rapporten over de periode 2003 – 2007 bleek het risico op een ABO incompatibele bloedtransfusie 1:125.000 en het risico op overlijden hierdoor ten gevolge daarvan was kleiner dan 1:3.000.000 (TRIP 2003 t/m 2007). SHOT meldt dat er in circa 50% van de gevallen sprake is van meer dan één fout en dat circa 70% van de fouten worden gemaakt buiten het laboratorium (Williamson 1999).

Conclusies 3.2.1

Niveau 3	Transfusie van een ABO incompatibel erytrocytenconcentraat kan voor een patiënt ernstige, soms fatale, gevolgen hebben en dient derhalve te worden voorkomen. *C Stainsby 2005, Wilkinson 2005, Linden 1992, Sazama 1990, Williamson 1999, Andreu 2002*

Niveau 3	De kans op het optreden van een fatale reactie is mede afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed en de sterkte van de antistof. *C Sazama 1990*

Niveau 3	Het ABO bloedgroepsysteem is het belangrijkste bloedgroepsysteem voor transfusies, daarom dient een ABO bloedgroepbepaling aan de hoogste kwaliteitseisen te voldoen. Dit houdt onder andere in dat de ABO bloedgroepbepaling volledig dient te worden verricht. Dat wil zeggen dat de aan- of afwezigheid van de antigenen van het ABO systeem op de erytrocyten van de patiënt dient te worden vastgesteld met behulp van testreagentia en de aan- of afwezigheid van anti-A- en anti-B-antistoffen in het plasma/serum van de patiënt met behulp van testerytrocyten. *D Guide Council of Europe 2008* *C Issit 1998*

Aanbevelingen 3.2.1

1. Bij volwassenen en kinderen ouder dan drie maanden dient de ABO bloedgroepbepaling volledig te worden verricht. Dat wil zeggen dat de aan- of afwezigheid van de antigenen van het ABO systeem op de erytrocyten van de patiënt dient te worden vastgesteld met behulp van testreagentia en de aan- of afwezigheid van anti-A- en anti-B-antistoffen in het plasma/serum van de patiënt met behulp van test-erytrocyten.
2. Zie ook paragraaf 3.1 aanbevelingen 1 t/m 5.

ABO bloedgroepbepaling bij kinderen tot en met drie maanden

Bij pasgeborenen en kinderen tot en met drie maanden kan de ABO bloedgroep-antigeenbepaling meestal niet bevestigd worden door de aanwezigheid/afwezigheid van de corresponderende antistoffen anti-A en/of anti-B. De agglutinerende IgM-antistoffen zijn vaak pas aantoonbaar vanaf drie maanden na geboorte. Eventueel aanwezige IgG-antistoffen zijn veelal afkomstig van de moeder. Het aantal A- en/of B-antigenen bij pasgeborenen ligt een factor 2 tot 3 lager dan bij volwassenen (Klein 2005, BCSH 2004, SBBTS 2009, Daniels 1995).

Conclusie 3.2.1

Niveau 3	Bij pasgeborenen en kinderen tot en met de leeftijd van drie maanden kan de ABO-bloedgroepantigeenbepaling meestal niet bevestigd worden door de aanwezigheid/afwezigheid van de corresponderende antistoffen anti-A en/of anti-B. C *SBBTS 2009; Klein 2005; BCSH 2004; Daniels 1995*

Overige overwegingen

Een uit twee onafhankelijke monsters bepaalde ABO/RhD-bloedgroep van een pasgeborene heeft in verband met bovenstaande een voorlopig karakter totdat de ABO-bloedgroep definitief is, maar mag wel worden gebruikt voor selectie van ABO/RhD-identieke bloedproducten.

Bij navelstrengbloed is het van belang om in verband met de Whartonse gelei, dat een pseudo-agglutinatie kan veroorzaken, een vals positief resultaat uit te sluiten.

Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de ABO bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

Opmerking: Indien klinische omstandigheden een bloedafname bij het kind voor het verrichten van een tweede ABO/RhD-bepaling in de weg staan zoals bv prematuriteit, dysmaturiteit of een laag geboortegewicht, kan de vereiste tweede bloedgroepbepaling achterwege blijven. Het kind mag dan alleen met O-erytrocytenconcentraat getransfundeerd worden.

Aanbevelingen 3.2.1

1. Bij pasgeborenen en kinderen tot en met drie maanden na de geboorte kan voor de ABO bloedgroep bepaling volstaan worden met bepaling van de antigenen A en B. Bij navelstrengbloed dient in verband met de Whartonse gelei een vals positief resultaat te worden uitgesloten.
2. De registratie van de ABO bloedgroep bij pasgeborenen en kinderen tot en met drie maanden na de geboorte dient een voorlopig karakter te hebben, tot dat de ABO bloedgroep definitief is.
3. Deze voorlopige ABO bloedgroep kan gebruikt worden voor identiek transfunderen van bloedproducten.
4. Zie ook paragraaf 3.1 aanbevelingen 1 t/m 5.

3.2.2 Rhesus-D-bloedgroepbepaling

Wetenschappelijke onderbouwing

Het rhesusbloedgroepsysteem - en met name het Rhesus D-antigeen (RhD) - is na het ABO bloedgroepsysteem het belangrijkste bloedgroepsysteem voor de transfusiepraktijk (Issit 1998, Daniels 1995). Dit komt doordat de RhD-bloedgroep een zeer immunogene bloedgroep is (Gonzales-Porras 2008, Klein 2005), antistoffen tegen RhD hemolytische transfusiereacties kunnen veroorzaken en tijdens zwangerschap verantwoordelijk kunnen zijn voor de hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene. Voor de transfusiepraktijk is het daarom van belang te voorkomen dat RhD-negatieve patiënten (ontvangers) als RhD-positief gezien worden.

Het aantal RhD-antigenen op de erytrocytenmembraan kan van persoon tot persoon sterk verschillen (Daniels 1995). De meest bekende kwantitatieve RhD-antigeen afwijking is het ‘zwakke’ RhD-antigeen. Patiënten met een verzwakt (laag aantal) maar volledig intact RhD-antigeen zijn RhD-positief en niet in staat om alloantistoffen tegen het RhD-antigeen te produceren. Naast kwantitatieve variaties zijn er ook een flink aantal kwalitatieve varianten van het RhD-antigeen beschreven. Patiënten met een RhD-variant (onvolledig RhD-antigeen) kunnen zelf wel alloanti-RhD-antistoffen vormen tegen de epitopen van het RhD-antigeen die ze zelf niet bezitten (Klein 2005). De meest frequent voorkomende RhD-variant is RhD-klasse VI met een incidentie van 1:5.000 tot 1:6.800 (Kaukasische populatie) Dit is ook de enige RhD-variant waarbij eens beschreven is dat een gevormde alloantistof tegen het onbrekende deel van de RhD de hemolytische ziekte van de pasgeborene heeft veroorzaakt. De meeste van de overige RhD-varianten zijn veel zeldzamer (<1:60.000) in de Kaukasische populatie (Flegel 1996).

Tijdens de zwangerschap kan immunisatie optreden doordat foetale erytrocyten in de circulatie van de moeder terechtkomen. De zo ontstane IgG-antistoffen kunnen vervolgens de placentabarrière passeren en afbraak van foetale erytrocyten veroorzaken. Dit kan in ernstige gevallen leiden tot hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (Klein 2005). Ter preventie van RhD-immunisatie wordt in Nederland sinds 1969 profylactisch anti-RhD-immunoglobuline toegediend aan RhD-negatieve vrouwen die bevallen zijn van een RhD-positief kind. Bij het vaststellen van de RhD-bloedgroep van de pasgeborene worden daarom zowel zwakke RhD-antigenen als RhD-varianten gedetecteerd en daarmee wijkt deze bepaling af van de RhD-bepaling voor patiënten.

Conclusies 3.2.2

Niveau 3	De RhD-bloedgroep is een zeer immunogene bloedgroep. Antistoffen tegen Rhesus D-antigeen (RhD) kunnen hemolytische transfusiereacties veroorzaken. *C Gonzales-Porras 2008, Klein 2005.*

Niveau 3	Het aantal RhD-antigenen op de erytrocytenmembraan kan van persoon tot persoon sterk verschillen. *C Daniels 1995*

Niveau 3	Tijdens de zwangerschap kan immunisatie optreden doordat foetale erytrocyten in de circulatie van de moeder terechtkomen. De zo ontstane IgG-antistoffen kunnen vervolgens de placentabarrière passeren en afbraak van foetale erytrocyten veroorzaken. Dit kan in ernstige gevallen leiden tot hemolytische ziekte van de pasgeborene. C *Jones 2004*

Overige overwegingen

Opsporen van zeer zwakke RhD-antigenen bij ontvangers van bloed is klinisch niet van belang: indien een ontvanger in een uitzonderlijk geval ten onrechte als RhD- negatief wordt getypeerd zal RhD-negatief bloed worden toegediend, hetgeen voor de patiënt geen nadelige gevolgen heeft. Ook het opsporen van zeer zwakke RhD-antigenen bij zwangere vrouwen is klinisch niet belangrijk. In uitzonderlijke gevallen kan de ontvanger ten onrechte als RhD-negatief worden getypeerd en krijgt dan onnodig anti-RhD-immunoglobuline toegediend. Dit zal klinisch geen problemen opleveren.

Opsporen van zeer zwakke RhD-antigenen met behulp van de antiglobulinetest bij ontvangers van bloed is sterk af te raden. Indien er namelijk gesensibiliseerde (met IgG gecoate) erytrocyten aanwezig zijn (positieve directe antiglobulinetest (DAT)) kan ten onrechte worden geconcludeerd dat de ontvanger RhD-positief is. Een ontvanger met een RhD-variant antigeen die als D-positief is bepaald, loopt bij transfusie met een RhD-positief erytrocytenconcentraat het risico antistoffen tegen de bij zichzelf ontbrekende onderdelen van het RhD-antigeen te vormen. De kans hierop (en een bijkomende kans op hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene) is met name aanwezig bij ontvangers met een RhD-VI-variant. Gezien de frequentie waarin de RhD-VI-variant voorkomt is het van belang hiermee bij de keuze van de reagentia rekening te houden. Voor de overige RhD-varianten geldt dit niet.

De gevoelige RhD-bepaling in de antiglobulinetest veroorzaakt vals positieve uitslagen bij personen die in-vivo gebonden antistoffen op de erytrocyten hebben (DAT).

Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij bloedtransfusies is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de RhD

bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

Aanbevelingen 3.2.2

1. In verband met de kans op vorming van anti-RhD en toekomstige hemolytische transfusiereacties dient voorkomen te worden dat patiënten die RhD-negatief zijn ten onrechte als RhD-positief worden benoemd.
2. Voor de RhD-bloedgroepbepaling dient in het ziekenhuis een onderscheid gemaakt te worden in twee groepen, te weten: ontvangers van bloed en pasgeborenen (in verband met het toedienen van anti-RhD-immunoglobuline aan de moeder).
3. Voor de bepaling van de RhD-bloedgroep bij ontvangers van bloed kan volstaan worden met het gebruik van één anti-RhD-reagens mits RhD-VI-variant als RhD-negatief wordt aangetoond.
4. In verband met de toediening van anti-RhD-immunoglobuline aan de moeder dient voor de bepaling van de RhD-bloedgroep bij pasgeborenen, gebruik gemaakt te worden van anti-RhD-reagentia waarmee RhD-VI-variant en zwakke RhD-antigenen als RhD-positief worden aangetoond.
5. Indien de pasgeborene ontvanger is van een bloedproduct kan worden volstaan met één anti-RhD reagens, zie ook voorgaande aanbeveling 3.
6. Voor de RhD-bepaling bij ontvangers van bloed wordt bij negatieve reacties met anti-RhD-reagens afgeraden om de test uit te breiden met een antiglobulinefase.

3.2.3 Handelen in geval van ABO bloedgroepdiscrepanties

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de ABO bloedgroeptypering kunnen twee typen discrepanties worden onderscheiden: (1) de ABO bloedgroep komt niet overeen met een eerder bij dezelfde patiënt vastgestelde bloedgroep (Stainsby 2005, Schulman 2001), of (2) er zijn discrepanties in de uitkomsten van de bloedgroepbepaling zelf (de resultaten van de antigeenbepaling op de erytrocyten komen niet overeen met de in het serum aangetroffen ABO antistoffen) (Brown 2005).

De belangrijkste oorzaken voor het optreden van ABO bloedgroepdiscrepanties in de eerstgenoemde groep zijn administratieve fouten. Fouten bij de identificatie van de patiënt of het bloedmonster treden in respectievelijk 0,05 en 0,09% van alle bloedafnames op (Dzik 2003, IGZ 2001, Ibojie 2000, Linden 2000). Daarnaast kunnen er onder andere fouten optreden bij het bewerken van bloedmonsters, het aflezen of invoeren van resultaten, het selecteren of uitgeven van het bloedproduct en het toedienen aan de (juiste) patiënt (Schulman 2001, Baele 1994, Linden 1992, Sazama 1990). Een bijzondere risicogroep vormen hierbij patiënten die een allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan waardoor de oorspronkelijke bloedgroep is gewijzigd (Brown 2005).

De handelwijze in geval van ABO discrepanties wordt bepaald door het moment waarop de fout wordt ontdekt. Uit de gegevens van de TRIP-database over de periode 2003 t/m 2007 blijkt dat van de gemelde transfusiereacties (8683) er circa 3% het gevolg zijn van een verkeerd bloedproduct (272) (TRIP 2003 t/m 2007).

Door de kleine aantallen incidenten in Nederland, en daardoor weinig statistische bewijskracht, is er tevens naar de resultaten van het Britse SHOT-programma gekeken

(Love 2001). De data van het SHOT-programma verschillen sterk met de Nederlandse data, mede door een andere definitie van wat wordt verstaan onder “incorrect blood component transfusion” (IBCT). Uit de cumulatieve SHOT-rapportage over acht jaar zijn globale risico-schattingen op te maken. Het percentage IBCT is circa 70% van alle meldingen. Van deze IBCT is circa 14% een ABO incompatibele transfusie. Uit de cijfers van SHOT kan berekend worden dat het risico op een IBCT circa 1: 15.000 getransfundeerde eenheden is en het risico op een ABO incompatibele transfusie circa 1: 100.000 (Stainsby 2006, 2005).

Conclusies 3.2.3

Niveau 3	Transfusie met ABO incompatibel bloed is meestal het gevolg van administratieve fouten. *C Love 2001, Dzik 2003, IGZ rapport 2001, Linden 2000, Ibojie 2000*

Niveau 3	Daarnaast kunnen er onder andere fouten optreden bij het bewerken van bloedmonsters, het aflezen of invoeren van resultaten, het selecteren of uitgeven van het bloedproduct en het toedienen aan de (juiste) patiënt. *C Schulman 2001, Baele 1994, Linden 1992, Sazama 1990*

Niveau 3	Fouten bij de identificatie van de patiënt of het bloedmonster treden in respectievelijk 0,05 en 0,09% van alle bloedafnames op. *C Dzik 2003, IGZ 2001, Ibojie 2000, Linden 2000*

Niveau 3	Een bijzondere aandachtsgroep voor transfusie met een ABO incompatibel bloedproduct is de groep patiënten die een allogene beenmerg-trans-plantatie heeft ondergaan waardoor de oorspronkelijke bloedgroep is gewijzigd. *C Brown 2005*

Niveau 3	Van de 8683 bij TRIP gemelde transfusiereacties in de periode 2003-2007 waren er circa 272 (3%) het gevolg van een verkeerd bloedproduct. *C TRIP 2003 t/m 2007*

Niveau 3	De data van het Britse SHOT-programma verschillen sterk met de Nederlandse TRIP-data, onder andere door een andere definitie van wat wordt verstaan onder “incorrect blood component transfusion (IBCT)”. Uit de cumulatieve SHOT-rapportage over acht jaar zijn globale risico-schattingen op te maken: het risico op een IBCT is circa 1: 15.000/getransfundeerde eenheden en het risico op een ABO-incompatibele transfusie is circa 1: 100.000. *C Stainsby 2006, 2005*

Niveau 4	Door de ABO bloedgroep pas als definitief te beschouwen wanneer deze uit twee onafhankelijk van elkaar afgenomen monsters is vastgesteld, zonder dat daarbij discrepanties zijn geconstateerd, kan de kans op een foute ABO bloedgroepbepaling tot een minimum worden teruggebracht. *D IGZ rapport 2001*

Overige overwegingen

Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

Bij discrepanties dient te worden onderzocht of er sprake is van een monsterverwisseling of een patiëntenverwisseling. Afhankelijk van deze analyse zal vervolgonderzoek conform het in de instelling geldende protocol plaats dienen te vinden.

Aanbevelingen 3.2.3

1. Bij ABO-discrepanties dient te worden onderzocht of er sprake is van een monster-verwisseling of een patiëntenverwisseling. Afhankelijk van deze analyse zal vervolg-onderzoek conform het in de instelling geldende protocol plaats dienen te vinden.
2. Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documen-tatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

3.3 Compatibiliteitsonderzoek bij transfusie van erytrocyten

3.3.1 Antistofscreening

3.3.1.1 Kwaliteitseisen

Wetenschappelijke onderbouwing

Voorafgaand aan elke bloedtransfusie dient het serum/plasma van de ontvanger met behulp van geselecteerde testerytrocyten te worden onderzocht op de aanwezigheid van irregulaire erytrocytenantistoffen met behulp van een panel testerytrocyten, dat voldoet aan vastgestelde eisen. Voor dit antistofonderzoek zijn verschillende technieken beschikbaar, elk met een specifieke gevoeligheid voor bepaalde categorieën antistoffen. Van oudsher wordt in Nederland gewerkt met de indirecte antiglobulinetest (IAT) in buisjes met runder-(bovine)albumine. In de literatuur zijn de meeste technieken vergeleken met de IAT in albumine of in 'low ionic strength solution' (LISS) en PEG (Weisbach 1999, Man 1990).

Antistoffen kunnen zwakker reageren met testerytrocyten die een antigeen heterozygoot tot expressie brengen dan met testerytrocyten met een homozygote expressie van het antigeen. Om klinisch belangrijke antistoffen te kunnen detecteren moeten de test-erytrocyten daarom homozygoot zijn voor de volgende klinisch relevante antigenen: C, c, D, E, e, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s (Weisbach 1999, Bromilow 1993, Man 1990).
Het K-antigeen moet tenminste heterozygoot aanwezig zijn. (AABB 2008, BCSH 2004). De aanwezigheid van het C^w-, Lu^a-, Wr^a- en Kp^a-antigeen op de testerytrocyten is niet verplicht.

Conclusies 3.3.1

Niveau 4	Antistoffen kunnen zwakker reageren met testerytrocyten die een antigeen heterozygoot tot expressie brengen dan met testerytrocyten met een homozygote expressie. Om klinisch belangrijke antistoffen te kunnen detecteren moeten de testerytrocyten daarom homozygoot zijn voor de volgende antigenen: C, c, D, E, e, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b , M, S, s. *D Man 1990, Weisbach 1999*

Niveau 4	Het K-antigeen dient tenminste heterozygoot aanwezig te zijn. *D AABB 2008, BCSH 2004*

Aanbevelingen 3.3.1

1. De antistofscreening moet worden uitgevoerd met een techniek die wat betreft het aantonen van klinisch relevante antistoffen, tenminste even gevoelig is als de indirecte antiglobulinetest met runder(bovine)albumine (IAT-albumine).
2. De volgende antigenen dienen op minimaal een van de testerytrocytensuspensies homozygoot aanwezig te zijn: C, c, D, E, e, k^1, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s.
3. Het K-antigeen moet tenminste heterozygoot aanwezig zijn.

[1]: *uitsluiten van anti-k (anti-Cellano) met homozygote testerytrocyten, wijziging t.o.v. versie* 2004

3.3.1.2 Geldigheidsduur antistofscreening

Wetenschappelijke onderbouwing

Antistofvorming vindt doorgaans binnen drie maanden na transfusie of zwangerschap plaats. Een secundaire immunisatie kan echter al snel plaatsvinden (Shulman 1990). Op grond van gegevens van de literatuur en rekeninghoudend met de toegenomen gevoeligheid van de testsystemen bestaat er algemene consensus dat de periode tussen antistofscreening en transfusie maximaal 72 uur mag zijn, omdat antistoffen dan al aantoonbaar kunnen zijn.
Heeft een patiënt in de afgelopen drie maanden geen zwangerschap of transfusie doorgemaakt, dan is de antistofscreening (in principe) geldig tot de volgende bloedtransfusie, mits de anamnese absoluut betrouwbaar is. Als voor de patiënt een kruisproef wordt uitgevoerd in de IAT, worden voor de geldigheid van de kruisproef dezelfde termijnen gehanteerd (Schonewille 2006, Schonewille 2006, Redman 1996, Shulman 1990).

Conclusie 3.3.1.2

Niveau 3	Antistofvorming vindt doorgaans binnen drie maanden na transfusie of zwangerschap plaats, maar in geval van een secundaire immunisatie, kunnen na 72 uur al antistoffen aantoonbaar zijn. *C Redman 1996, Shulman 1990, Schonewille 2006, Schonewille 2006*

Aanbevelingen 3.3.1.2

1. De maximale tijd tussen antistofscreening en bloedtransfusie mag maximaal 72 uur zijn.
2. Na transfusie of zwangerschap is een antistofscreening en kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tot drie maanden daarna maximaal 72 uur na afname van het monster geldig.
3. Indien men absoluut zeker is dat er in de afgelopen drie maanden geen sprake is geweest van transfusie of zwangerschap dan is de antistofscreening (in principe) geldig tot de volgende bloedtransfusie.

3.3.2 Compatibiliteitsonderzoek

Compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screenstrategie

Bij compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie wordt de ABO compatibiliteit tussen donor en patiënt getest. De antistofscreening dient dan geldig en negatief te zijn (Williamson 1999, Heddle 1992, Shulman 1990).
Wordt volgens de Type & Screen-strategie gehandeld, dan moet worden voldaan aan de volgen eisen:

- De ABO bloedgroep en het RhD-antigeen, zowel van de patiënt als van de donor(en) moeten definitief zijn vastgesteld (zie § 3.2.1).

- Screening op irregulaire erytrocytenantistoffen bij de patiënt met behulp van een driecel panel testerytrocyten moet negatief zijn.
- Controle van de compatibiliteit van de ABO bloedgroep van de patiënt en de donor dient onderdeel te zijn van de uitgifteprocedure (AABB 2008).

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat de kans op het missen van een antistof bij gebruik van T&S in plaats van een indirecte antiglobulinetest (IAT) kruisproef ongeveer 1: 5500 per monster of 1: 10.000 per kruisproef is (Garratty 2003). Het risico op een ernstige hemolytische transfusiereactie is 1: 260.000 kruisproeven (Shulman 1990). De verantwoordelijke antistoffen zoals anti-Jk^{a}, -C, -c, -Wr^{a} en –Kp^{a} waren niet aantoonbaar met de screening, waardoor de kans op een AHTR ten gevolge van antistoffen tegen laag frequente antigenen wordt geschat op 1: 650.000 kruisproeven (Shulman 1984). Omdat het voorkomen van de laagfrequente antigenen raciaal en geografisch kan verschillen, is onderzoek uitgevoerd onder de Nederlandse bevolking in de periode voor en na de invoering van T&S. In deze studie van Schonewille van 1795 patiënten met 2257 erytrocytentransfusies was de kans op een incompatibele transfusie ten gevolge van antistoffen tegen laagfrequente antigenen 1:204.000 en er werden geen transfusiesreacties ten gevolge van antistoffen tegen laagfrequente antigenen waargenomen (Schonewille 2003).

Omdat ABO incompatibiliteit een directe acute hemolytische transfusiereactie teweeg kan brengen met fatale gevolgen (Issit 1998) is de ABO compatibiliteit tussen donor en patiënt van essentieel belang. Het ziekenhuis is verantwoordelijk voor de compatibiliteit tussen donor en patiënt, waaronder begrepen de uitgifte van compatibele bloedproducten (IGZ 2001). De bloedbank is verantwoordelijk voor de inhoud van het product, conform label.

Conclusies 3.3.2

Niveau 3	Uit Amerikaanse onderzoek blijkt dat de kans op het missen van een antistof bij gebruik van T&S in plaats van een indirecte antiglobulinetest (IAT) kruisproef ongeveer 1:5500 per monster of 1:10.000 per kruisproef is. *C Garratty 2003*

Niveau 3	Bij nader onderzoek van de effecten van 1,3 miljoen transfusies met negatieve T&S en korte kruisproef, waren er vijf meldingen van een acute hemolytische transfusiereactie (AHTR) (risico van 1:260.000 kruisproeven). De verantwoordelijke antistoffen zoals anti-Jk^{a}, -C, -c, -Wr^{a} en –Kp^{a} waren niet aantoonbaar met de screening, waardoor de kans op een AHTR ten gevolge van antistoffen tegen laag frequente antigenen wordt geschat op 1: 650.000 kruisproeven. *C Shulman 1990*

Niveau 3	In een Nederlandse studie van 1795 patiënten met 2257 erytrocytentransfusies was de kans op een incompatibele transfusie ten gevolge van antistoffen tegen laagfrequente antigenen 1:204.000 en er werden geen transfusiesreacties ten gevolge van antistoffen tegen laagfrequente antigenen waargenomen. *C Schonewille 2003*

Niveau 3	Bij compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie wordt de ABO compatibiliteit tussen donor en patiënt getest en dient de antistofscreening geldig en negatief te zijn. *C Heddle 1992, Williamson 1999, Shulman 1990*

Overige overwegingen

Internationaal wordt de ABO bloedgroepcompatibiliteit tussen donor en patiënt bij een compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie gecontroleerd met één van de volgende methoden :

- Een korte kruisproef in zout tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt.
- De computer (ABO controle van zowel de ontvanger als donor op basis van geregistreerde data).
- Een ABO controle van zowel de ontvanger als donor met testreagentia (AABB 2008).

Van bovengenoemde methoden zijn voordelen en nadelen beschreven, waardoor een exacte omschrijving van de geaccepteerde methode noodzakelijk is.

Het uitsluitend controleren van de ABO compatibiliteit met behulp van de computer (elektronische kruisproef) zonder controlebepalingen van de bloedgroep vooraf is onvoldoende.

Aanbevelingen 3.3.2

1. Bij het compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie dient de antistofscreening geldig en negatief te zijn.
2. Wordt volgens de Type & Screen (T&S)-strategie gehandeld, dan moet worden voldaan aan de volgen eisen:
   - de ABO bloedgroep en het RhD-antigeen, zowel van de patiënt als van de donor(en) moeten bekend zijn;
   - screening op irregulaire erytrocytenantistoffen bij de patiënt met behulp van een driecel panel testerytrocyten;
   - controle van de compatibiliteit van de ABO bloedgroep van de patiënt en de donor dient onderdeel te zijn van de uitgifteprocedure.
3. De werkgroep beveelt aan om bij het compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screenstrategie de ABO bloedgroepcompatibiliteit tussen donor en een recent monster (maximaal 72 uur oud) van de patiënt te testen door:

- een korte kruisproef in zout tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt;

of

- de computer. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van ISBT-128-streepjescodes op de donoreenheden en een ABO bloedgroepcontrole met testreagentia op de erytrocyten van de patiënt. Vooraf dient de ABO bloedgroep van de donoreenheid in het bloedtransfusielaboratorium van het ziekenhuis één keer met testreagentia te zijn gecontroleerd. Deze controle dient te worden gedocumenteerd in de computer. Het uitsluitend controleren van de ABO compatibiliteit met behulp van de computer (elektronische kruisproef) zonder controle bepalingen van de bloedgroep vooraf is onvoldoende;

of

- ABO controle met testreagentia van ontvanger en donor bij iedere uitgifte van erytrocyten.

Patiënten die niet in aanmerking komen voor de Type & Screen-strategie en voor wie een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest (IAT) noodzakelijk is

Wetenschappelijke onderbouwing

Een aantal patiëntencategorieën, hieronder besproken, komt niet in aanmerking voor de Type & Screen-strategie en hierbij is het uitvoeren van een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest (IAT) noodzakelijk (BCSH 2004).

Bij het ongeboren kind en neonaten tot en met drie maanden kunnen passief verkregen antistoffen, afkomstig van de moeder, tegen een laagfrequent antigeen aanwezig zijn die niet worden gedetecteerd met de testerytrocyten. Deze antistoffen worden wel aangetoond in een kruisproef in de IAT tussen de erytrocyten van de donor en bij voorkeur het serum/plasma van de moeder. Na de eerste transfusie is er ook plasma van de donor in de circulatie van het kind. Het donorplasma kan ook antistoffen 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. Antistoffen tegen laagfrequente antigenen komen vooral voor bij patiënten die al IgG-antistoffen in de circulatie hebben. Ook voor deze groep patiënten geldt dus dat deze antistoffen opgespoord moeten worden in een kruisproef in de IAT tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt (BCSH 2004).

Voor patiënten met klinisch onbelangrijke alloantistoffen en met autoantistoffen is een kruisproef in de indirecte antiglobuline test niet strikt noodzakelijk. Wel kan een kruisproef gebruikt worden om compatibele donorerytrocyten te selecteren (zie tabel 3.6.2). In de praktijk is het meestal niet mogelijk bij patiënten met autoantistoffen een negatieve kruisproef in IAT te vinden (Lee 2007, Engelfriet 2000).

Patiënten, die in de drie maanden voorafgaande aan bloedtransfusie, een transplantatie van een gevasculariseerd orgaan (hier vallen bijvoorbeeld niet onder: huid, cornea en bot) hebben ondergaan, kunnen anti-A- of anti-B-antistoffen afkomstig van circulerende donor-

lymfocyten in de circulatie hebben, die uitsluitend bij het uitvoeren van kruisproeven in de IAT worden gedetecteerd (BCSH 2004).
Een dergelijke situatie, waarbij anti-A- of anti-B-antistoffen optreden, kan langer blijven bestaan en na langere tijd opnieuw optreden bij patiënten die een ABO incompatibele beenmerg-/stamceltransplantatie hebben ondergaan. Voor deze patiënten zal dus altijd een kruisproef in de IAT moeten worden verricht. In geval een kruisproef in IAT moet worden verricht, dient deze minimaal de gevoeligheid te hebben van een IAT in runder-(bovine)albumine (BCSH 2004).

Conclusies 3.3.2

Niveau 4	Voor neonaten is het noodzakelijk dat de compatibiliteit van een erytrocyteneenheid gecontroleerd wordt met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en serum/plasma van de moeder en na transfusie ook met het serum/plasma van het kind. *D BCSH 2004*

Opmerking: Indien klinische omstandigheden een bloedafname bij het kind voor het verrichten van kruisproeven in de weg staan zoals bv prematuriteit, dysmaturiteit of een laag geboortegewicht, kan de vereiste kruisproef met het serum van het kind achterwege blijven.

Niveau 4	Voor patiënten bekend met klinisch belangrijke alloantistoffen is het noodzakelijk dat de compatibiliteit van een erytrocyteneenheid gecontroleerd wordt met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt. *D BCSH 2004*

Niveau 3	Voor patiënten met klinisch onbelangrijke alloantistoffen en met autoantistoffen is een kruisproef in de indirecte antiglobuline test niet strikt noodzakelijk. Wel kan een kruisproef gebruikt worden om compatibele donorerytrocyten te selecteren. In de praktijk is het meestal niet mogelijk bij patiënten met autoantistoffen een negatieve kruisproef in de indirecte antiglobulinetest (IAT) te vinden. *C Lee 2007, Engelfriet 2000*

Niveau 4	Voor patiënten die een transplantatie van gevasculariseerde organen hebben ondergaan is het noodzakelijk dat in de daarop volgende periode van drie maanden de compatibiliteit van een erytrocyteneenheid wordt gecontroleerd met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt. *D BCSH 2004*

Niveau 4	Bij patiënten die een ABO incompatibele beenmerg-/stamceltransplantatie hebben ondergaan kan een situatie, waarbij antistoffen tegen A en/of B worden gevormd, langer blijven bestaan en na langere tijd opnieuw optreden. *D BCSH 2004*

Overige overwegingen
Transfusie bij aanwezigheid van antistoffen tegen laagfrequent voorkomende antigenen hebben bij een pasgeborene meer invloed dan bij een volwassene. In dit perspectief is een kruisproef met het serum/plasma van de moeder en indien de pasgeborene eerder is getransfundeerd tevens met het serum/plasma van het kind noodzakelijk (zie bovenstaande opmerking).

Aanbevelingen 3.3.2

Patiënten die niet in aanmerking komen voor de Type & Screen-strategie en voor wie een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest moet worden verricht, zijn:

1. ontvangers van intra-uteriene transfusies (zowel moeder als pasgeborene);
2. pasgeborenen tot en met de leeftijd van drie maanden (kruisproef uitvoeren met in ieder geval serum/plasma van de moeder en na transfusie van de pasgeborene ook met serum/plasma van het kind), zie overige overwegingen;
3. patiënten bekend met klinisch belangrijke irregulaire alloantistoffen (zie tabel 3.3);
4. ontvangers van transplantaten van gevascullariseerde organen (hieronder vallen bijvoorbeeld niet de huid, cornea en bot) gedurende drie maanden na transplantatie.
5. Patiënten die een beenmerg-/stamceltransplantatie hebben ondergaan.

3.3.3 Antistofidentificatieonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing
Wanneer de antistofscreening of de kruisproef positief is bevonden, moet de oorzaak hiervan worden opgespoord. Een bloedtransfusie met een eenheid erytrocyten die positief is voor het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht, kan een (uitgestelde) hemolytische transfusiereactie geven.
Patiënten met klinisch belangrijke erytrocytenalloantistoffen dienen derhalve uitsluitend erytrocyten toegediend te krijgen die negatief zijn voor het betreffende bloedgroepantigeen, zie 3.6.2. Daarom moeten, indien sprake is van irregulaire erytrocytenantistoffen, de antistoffen worden geïdentificeerd.
Om een alloantistofmet zekerheid te kunnen identificeren moet het onderzoek aan de volgende eisen voldoen:

- De antistofidentificatie wordt primair uitgevoerd met de techniek waarmee de antistoffen zijn aangetoond. Aanvullende technieken kunnen bij de identificatie behulpzaam zijn maar zijn niet noodzakelijk.
- De antistofidentificatie moet uitgevoerd worden volgens de Fisher exact methode (p-waarde <0.05) of voldoen aan de volgende stelregel: minimaal 2 antigeen positieve cellen die reageren en minimaal twee negatieve cellen die niet reageren per aange-

toonde antistof zijn nodig voor een betrouwbare identificatie uitgaande van een panel van tenminste 8 cellen waaraan eisen zijn gesteld.

- Indien er sprake is van irregulaire erytrocytenantistoffen moeten bovendien de erytrocyten van de patiënt worden gecontroleerd op het ontbreken van het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht.
- Onderliggende antistoffen moeten in ieder geval één keer en bij voorkeur, twee keer worden uitgesloten met erytrocyten die negatief zijn voor het betreffende antigeen waar de antistoffen tegen gericht zijn; antistoffen tegen de C-, c-, D-, E-, e-, k-[1], Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M-, S-, s-antigenen moeten met homozygote testerytrocyten worden uitgesloten en antistoffen tegen het K-antigeen mogen met heterozygote testerytrocyten worden uitgesloten. Wanneer een anti-D-antistof aanwezig is, mag de eventuele aanwezigheid van anti-C- en anti-E-antistoffen heterozygoot worden uitgesloten. Een anti-E mag ook heterozygoot worden uitgesloten bij de aanwezigheid van een anti-c en een anti-C mag heterozygoot worden uitgesloten bij de aanwezigheid van een anti-e.

[1]: zie opmerking 3.3.1

Patiënten met irregulaire antistoffen hebben bewezen een goede immuunrespons te hebben: daarom moet men bij elke nieuwe transfusie bedacht zijn op de aanwezigheid van onderliggende antistoffen en dienen deze antistoffen met testerytrocyten te worden uitgesloten met een maximale geldigheid van 72 uur (Schonewille 2006, BCSH 2004, Fluit 1990).

Bij patiënten met klinisch belangrijke autoantistoffen kan het identificatie onderzoek zeer gecompliceerd zijn. De kans op aanwezigheid van alloantistoffen of alloantistofvorming is bij patiënten met autoantistoffen relatief aanzienlijk (tot boven 30%) (Ahrens 2007, Engelfriet 2000). Daarom is het voor deze groep belangrijk dat (zo mogelijk) de aanwezigheid van alloantistoffen wordt uitgesloten (bijvoorbeeld met behulp van adsorptie technieken) (Leger 1999, Engelfriet 2000). Als dit onderzoek door tijdsdruk niet mogelijk is verdient het de voorkeur de patiënt te transfunderen met donorerytrocyten die compatibel zijn voor het Rhesusfenotype, het K antigeenen de antigenen van het Kiddsysteem. Bij voorkeur is dan matchen voor Duffy en Ss antigenen ook aangewezen (dit in volgorde van belangrijkheid) zie ook overige overwegingen.

Ook bij patiënten met alloantistoffen is de kans op additionele alloantistofvorming 20-25%, dus vergelijkbaar met AIHA-patiënten.

Omdat antistoffen tegen erytrocyten in de loop der tijd in concentratie kunnen afnemen en dan niet langer aantoonbaar zijn, is het van belang de gegevens betreffende klinisch belangrijke erytrocytenantistoffen goed te registeren (Schonewille 2000, Sazama 1990). Deze registratie betreft zowel de archivering in het laboratoriumsysteem, het medisch dossier van de patiënt als een transfusiekaartje dat aan de patiënt verstrekt wordt. De mogelijkheid tot opslag van deze gegevens in een landelijke database die voor de transfusielaboratoria 24 uur per dag online is te raadplegen, is vanaf mei 2007 met de start van TRIX (Transfusie Register voor Irregulaire antistoffen en X-proef problemen) in Nederland gerealiseerd (Beunis 2004, TRIX 2009). Uit patiëntveiligheids- en kwaliteitsoverwegingen vormt het streven naar een snelle landelijke dekking van deelnemende laboratoria aan TRIX de norm. In TRIX zijn de patiëntengegevens betreffende irregulaire alloantistoffen en allogene stamcel- en beenmergtransplantaties geregistreerd. Tevens worden HPA antistoffen en IgA antistoffen opgenomen.

Ieder deelnemend laboratorium is gerechtigd TRIX te raadplegen en patiënten in TRIX aan te melden. Laboratoria die voldoen aan de gestelde eisen zijn gerechtigd irregulaire antistofgegevens in TRIX in te voeren mits voldaan wordt aan de gestelde TRIX criteria (Beunis 2004).

Conclusies 3.3.3

Niveau 4	Bij antistofonderzoek is het belangrijk dat de specificiteit van de antistof eenduidig wordt vastgesteld en dat de aanwezigheid van andere anti-stoffen eenduidig wordt uitgesloten. *D BCSH 2004*

Niveau 4	Bij patiënten die bekend zijn met irregulaire erytrocytenantistoffen moet men voor elke nieuwe transfusie bedacht zijn op het vóórkomen van onderliggende antistoffen en dienen deze antistoffen met testerytrocyten te worden uitgesloten, met een maximale geldigheid van 72 uur. *D Schonewille 2006, BCSH 2004, Fluit 1990*

Niveau 3	Bij patiënten met klinisch belangrijke autoantistoffen dient voor transfusie rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van onderliggende irregulaire erytrocyten alloantistoffen. *C Leger 1999, Engelfriet 2000, Ahrens 2007*

Niveau 3	Antistoffen tegen erytrocyten kunnen in de loop der tijd in concentratie afnemen en dan niet langer aantoonbaar zijn. *C Schonewille 2000, Sazama 1990*

Overige overwegingen

De antigenen van het Rhesus-, Kell- Kidd en Ss-systeem zijn bij patiënten met warme autoantistoffen, indien de persoon de laatste drie maanden niet is getransfundeerd, doorgaans serologisch met monoklonale reagentia vast te stellen. Voor alle andere gevallen (antigenen in het Duffy- systeem en typering van personen die de laatste drie maanden zijn getransfundeerd) bestaat de mogelijkheid op DNA-niveau te typeren (Rozman 2000).

Bij complexe antistof identificatie, bijvoorbeeld door een combinatie van meerdere anti-stoffen, of antistoffen tegen hoogfrequente antigenen, is het gebruik van verschillende panels testerytrocyten noodzakelijk. In dit soort situaties is het wenselijk een gespecialiseerd laboratorium te consulteren.

Aanbevelingen 3.3.3

1. Om een alloantistof met zekerheid te kunnen identificeren moet het onderzoek aan de volgende eisen voldoen:
* de antistofidentificatie dient primair uitgevoerd te worden met de techniek waarin de antistoffen zijn aangetoond. Aanvullende technieken kunnen bij de identificatie behulpzaam zijn maar zijn niet noodzakelijk;
* om een antistof te kunnen identificeren dient de antistofidentificatie uitgevoerd te worden volgens de Fisher exact methode ($p< 0.05$) of moet het patiëntenserum/-plasma met tenminste twee antigeenpositieve testerytrocyten reageren en minimaal twee negatieve cellen die niet reageren per aangetoonde antistof;
* indien er sprake is van irregulaire erytrocytenantistoffen dienen de erytrocyten van de patiënt te worden gecontroleerd op het ontbreken van het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht;[1]
* onderliggende antistoffen dienen tenminste één keer en bij voorkeur twee keer te worden uitgesloten. Het gaat hierbij om: antistoffen tegen de C-, c-, D-, E-, e-, k-[2], Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M-, S-, s-antigenen met homozygote testerytrocyten en antistoffen tegen het K-antigeen met heterozygote testerytrocyten. Wanneer een anti-RhD-antistof aanwezig is, mag de eventuele aanwezigheid van anti-C- en anti-E-antistoffen met heterozygote testerytrocyten worden uitgesloten. Bij de aanwezigheid van een anti-c mag de eventuele aanwezigheid van een anti-E met heterozygote testerytrocyten worden uitgesloten, evenzo bij de aanwezigheid van een anti-e de eventuele aanwezigheid van een anti-C-antistof.
2. Bij patiënten met klinisch belangrijke autoantistoffen dient voor transfusie de aanwezigheid van onderliggende irregulaire erytrocytenantistoffen zo goed mogelijk te worden uitgesloten en dienen preventief erytrocyten gekozen te worden die compatibel zijn voor antigenen in het Rhesussysteem en K. Als dit uitsluitonderzoek niet (volledig) mogelijk is kan overwogen worden tevens preventief erytrocyten te kiezen die compatibel zijn voor Kidd, Duffy, S en s.
3. De geldigheidsduur van het resultaat van het antistofidentificatieonderzoek in de eerste drie maanden na transfusie of zwangerschap is maximaal 72 uur na afname van het monster.
4. De aanwezigheid van klinisch belangrijke irregulaire erytrocytenantistoffen dient goed geregistreerd te worden. De werkgroep is van mening dat dit dient te geschieden:
* in het archief van het bloedtransfusielaboratorium;
* in een rapportage van dit bloedtransfusielaboratorium aan de behandelend arts voor registratie in het medisch dossier;
* op een transfusiekaart die aan de patiënt wordt verstrekt met een voor leken begrijpelijke uitleg;
* in TRIX.
5. Bij complexe antistofidentificatie, bijvoorbeeld door een combinatie van meerdere antistoffen, of antistoffen tegen hoogfrequente antigenen, acht de werkgroep het gebruik van verschillende panels testerytrocyten noodzakelijk. In dit soort situaties acht de werkgroep het wenselijk een gespecialiseerd laboratorium te consulteren.

[1]: Bij recente transfusies mogelijk onbetrouwbare uitslag, tenzij de eenheden negatief waren voor het betreffende antigeen.
[2]: zie opmerking 3.3.1

3.3.4 Het gebruik van serum of plasma bij antistofscreening en kruisproeven

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij screening op de aanwezigheid van erytrocytenantistoffen moeten klinisch belangrijke antistoffen (IgG-antistoffen en bij 37°C reactieve IgM-antistoffen) worden aangetoond, terwijl aspecifiek positieve reacties moeten worden vermeden. Sommige zwakke antistoffen gericht tegen bijvoorbeeld antigenen in het Kidd-systeem zijn alleen aantoonbaar omdat ze complement binden (Klein 2005). Dit betekent dat er indien minder gevoelige technieken worden gebruikt, voldoende complement (in vers serum) in het testmateriaal aanwezig moet zijn om deze antistoffen aan te kunnen tonen. Complementbindende alloantistoffen, met name Kidd, zijn klinisch zeer belangrijk omdat ze een intravasculaire hemolytische reactie kunnen veroorzaken (Nance 1987).

Hazenberg heeft aangetoond dat de 'polyethyleen glycol' (PEG)-antiglobulinetest en kolom- en 'solid phase'-methoden gevoelig genoeg zijn voor het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen (Hazenberg 1990). De bovine albumine-IAT en de zout-IAT zijn niet gevoelig genoeg om zwakke Kidd-antistoffen aan te tonen, indien geen gebruik gemaakt wordt van het vermogen van deze antistoffen complement te activeren (Klein 2005, Vucelic 2005, AABB 2008). De gevoeligheid van de verschillende technieken kan als volgt beschreven worden:

Tabel 3.3.4

Techniek	Gevoeligheid
Zout-IAT in buisjes	minst gevoelig
Bovine albumine-IAT in buisjes	gevoelig
LISS-kolomtest	meest gevoelig
LISS-'solid phase'	meest gevoelig
PEG-IAT in buisjes	meest gevoelig

Conclusies 3.3.4

Niveau 3	Complementbindende alloantistoffen (met name Kidd-antistoffen) zijn klinisch zeer belangrijk omdat ze een hemolytische reactie kunnen veroorzaken. *C Klein 2005, Nance 1987*

Niveau 3	De methode en techniek om de aanwezigheid van erytrocytenantistoffen aan te tonen moet een voldoende hoge sensitiviteit hebben om Kidd-antistoffen aan te tonen. *C AABB 2008, Klein 2005, Vucelic 2005*

Niveau 3	'Polyethyleen glycol (PEG)-antiglobulinetest', 'LISS-kolom-' en 'LISS-solid phase'-methoden zijn gevoelig genoeg voor het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen. *C Hazenberg 1990*

Aanbevelingen 3.3.4

1. De technieken Polyethyleen glycol (PEG) -antiglobulinetesten en LISS-kolom- en LISS-'solid phase'-methoden worden door de werkgroep aanbevolen bij het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen aangezien deze het meest gevoelig zijn voor het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen.
2. Bij antistofstofscreening en kruisproeven dient bij zout-IAT en bovine albumine-IAT alleen serum gebruikt te worden. Bij de LISS-technieken ('kolom'- en 'solid phase'-) en bij PEG-IAT kan serum, heparine- of EDTA-plasma gebruikt te worden.

3.4 Hoe om te gaan met gegevens van derden

Algemeen

In dit hoofdstuk wordt gesteld dat het bloedtransfusielaboratorium verantwoordelijk is voor het uitgeven van compatibele bloedproducten. In dat kader:

- mag het bloedtransfusielaboratorium er niet van uitgaan dat het etiket op het bloedproduct de juiste ABO/RhD bloedgroep aangeeft;
- moet de ABO bloedgroep van de patiënt uit twee éénduidig geïdentificeerde bloedmonsters zijn bepaald;
- moet rekening worden gehouden met bekende klinisch belangrijke erytrocyten alloantistoffen.

Overige overwegingen

Om aan deze eisen te voldoen registreert ieder bloedtransfusielaboratorium nauwgezet of van de betreffende patiënt de ABO/RhD bloedgroep is bepaald (en eenduidig vastgesteld), welke bloedtransfusies deze heeft ontvangen en welke irregulaire antistoffen eventueel in het eigen laboratorium of elders (dat wil zeggen vragen naar een transfusiekaartje) zijn aangetoond. Voorafgaand aan elke transfusieperiode dient het eigen ziekenhuis-gerelateerde bestand en tevens de (online) landelijke database TRIX geraadpleegd te worden. De TRIX- database is met name belangrijk in verband met de toenemende patiëntenmobiliteit, waardoor het ziekenhuisarchief alleen niet aan de gestelde eisen kan voldoen.

In de praktijk zijn vier situaties te onderscheiden waarin gegevens van derden van belang zijn:

- De ABO/RhD bloedgroep van patiënt is in een andere instelling bepaald.
- Patiënt staat bij een andere instelling geregistreerd met irregulaire erytrocyten allo-antistoffen.
- Transfusie bij pasgeborene die in een andere instelling (intra-uterien) is getransfundeerd.
- Allogene stamcel- en beenmergtransplantatie waardoor de ABO/RhD bloedgroep van patiënt veranderd kan zijn.

Aanbevelingen 3.4

1. De werkgroep is van mening dat voor het uitgeven van compatibele bloedproducten ieder bloedtransfusielaboratorium nauwgezet dient te registreren of van de betreffende patiënt de ABO/RhD bloedgroep is bepaald (en eenduidig is vastgesteld), welke bloedtransfusies deze heeft ontvangen en welke irregulaire antistoffen eventueel in het eigen laboratorium of elders (dat wil zeggen vragen naar een transfusiekaartje) zijn aangetoond. Voorafgaand aan elke transfusie dient dit ziekenhuis-gerelateerde bestand en de (online) landelijke database TRIX geraad-pleegd te worden voor verificatie.
2. Een door derden bepaalde ABO/RhD bloedgroep mag in spoedeisende situaties als een eenmalig onafhankelijk bepaalde bloedgroep worden beschouwd wanneer het bloedtransfusielaboratorium beschikt over (een kopie van) een officieel (lees: aantoonbaar geautoriseerd) rapport met de correcte identificatiegegevens en de definitieve bloedgroep.
3. Er moet in het ziekenhuis een procedure zijn om het resultaat van door derden bepaalde irregulaire erytrocytenantistoffen als zodanig met bronvermelding vast te leggen.
4. Bij een intra-uteriene transfusie en/of (wissel)transfusie bij een pasgeborene dient het bloedtransfusielaboratorium zonodig na te gaan of van de moeder (recente) gegevens bekend zijn.

3.5 Uitgeven en overdracht van bloedproducten

3.5.1 Procedure uitgeven en overdracht van erytrocytenconcentraat

Wetenschappelijke onderbouwing

De meeste hemolytische transfusiereacties met dodelijke afloop berusten op (administratieve) fouten waardoor aan patiënten erytrocyten met de verkeerde ABO bloedgroep worden toegediend (McClelland 1994, Sazama 1990). Een deel van de fouten (6-20%) wordt gemaakt bij het selecteren van bloedproducten uit de voorraad en bij de overdracht van deze producten van het bloedtransfusielaboratorium aan de afdeling (Williamson 1999, Linden 1992).

Uit nadere analyse van de “incorrect blood component transfusion”-meldingen van SHOT blijkt dat in circa 50% van de gevallen er sprake is van meer dan één fout en dat circa 70% van de fouten worden gemaakt buiten het laboratorium (in casu bij de verpleegafdeling) (Stainsby 2006, 2005).

Conclusies 3.5.1

Niveau 3	De oorzaak van de meeste hemolytische transfusiereacties met dodelijke afloop berust op (administratieve) fouten. *C McClelland 1994, Sazama 1990*

Niveau 3	Zes tot twintig procent van de fouten wordt gemaakt bij het selecteren van bloedproducten uit de voorraad en bij de overdracht van deze producten van het bloedtransfusielaboratorium aan de afdeling. *C Williamson 1999, Linden 1992*

Overige overwegingen

Door het uitgeven van compatibel verklaarde bloedproducten aan de afdeling vindt overdracht van de verantwoordelijkheid plaats van het bloedtransfusielaboratorium aan de afdeling. De procedure tot en met toediening van bloedproducten dient binnen wettelijke kaders volgens een sluitend administratief systeem vastgelegd en geregistreerd te worden. Om administratieve verwisselingen te voorkomen worden er controles uitgevoerd.
Voorbeelden van een dergelijke controleprocedure voor uitgifte van bloedproducten van het bloedtransfusielaboratorium naar de afdeling zijn beschreven in onderstaande tabel 3.5.

Tabel 3.5: Voorbeeld van een controleprocedure voor uitgifte van bloedproducten van bloedtransfusielaboratorium naar de afdeling ter voorkoming van administratieve verwisselingen

Advies	Doelstelling
De bloedtransfusielaboratoriummedewerker vergelijkt (geboorte)naam, geboortedatum en identificatienummer van de patiënt met de gegevens op het compatibiliteitsformulier en/of met het label aan het bloedproduct, bij voorkeur elektronisch door het vergelijken van de streepjescodes	Opsporen van fouten bij identificatie van patiënt
De bloedtransfusielaboratoriummedewerker vergelijkt het bloedproductnummer op de eenheid met het nummer op het compatibiliteitsformulier en/of het label, bij voorkeur elektronisch door het vergelijken van streepjescodes	Opsporen labelverwisseling
De bloedtransfusielaboratoriummedewerker controleert voor overdracht aan de verpleegafdeling het bloedproduct op de volgende kenmerken: • gevraagd product • vervaldatum (elektronisch) • visuele inspectie op kleur, stolsels en lekkage	Uitgeven van het juiste bloedproduct
De bloedtransfusielaboratoriummedewerker parafeert voor bovenstaande controles voor uitgifte en een daartoe bevoegd persoon van de afdeling parafeert voor ontvangst	Traceerbaarheid van de overdracht van de verantwoordelijkheid

Ter voorkoming van fouten heeft het de voorkeur dat één eenheid bloedproduct per patiënt per keer uitgegeven wordt door het bloedtransfusielaboratorium aan een afdeling, in plaats van meedere eenheden tegelijk. Uitzonderingen hierop vormen afdelingen waar een gevalideerde en bewaakte bloedkoelkast aanwezig is. Elk bloedproduct wordt daarbij verge-

zeld van een begeleidingsformulier. Ook ten aanzien van de toediening is het van belang dat er een sluitende, bij voorkeur met behulp van een elektronisch transfusiebewakingssysteem, registratie is waaruit blijkt welk bloedproduct aan welke patiënt op welk tijdstip daadwerkelijk is toegediend. Conform Europese wetgeving wordt deze registratie minimaal 30 jaar bewaard.

Aanbevelingen 3.5.1

1. De procedure voor de overdracht van bloedproducten van het bloedtransfusie-laboratorium naar de afdeling dient schriftelijk vastgelegd te zijn.
2. In deze procedure dienen controles te worden beschreven en uitgevoerd om mogelijke administratieve verwisselingen te voorkomen. Een voorbeeld van een controleprocedure is beschreven in tabel 3.5.
3. Door het bloedtransfusielaboratorium wordt zo mogelijk een eenheid bloedproduct per patiënt per keer uitgegeven aan een afdeling. Uitzonderingen vormen afdelingen waar een gevalideerd en bewaakt bewaarsysteem aanwezig is.
4. Het bloedtransfusielaboratorium dient met elk bloedproduct een (elektronisch) begeleidingsformulier mee te sturen naar de afdeling.
5. Er dient een sluitende, bij voorkeur met behulp van een elektronisch trans-fusiebewakingssysteem, registratie plaats te vinden waaruit blijkt welk bloedproduct aan welke patiënt op welk tijdstip daadwerkelijk is toegediend. Deze administratie dient 30 jaar bewaard te blijven conform Europese wetgeving.

3.6 Selectie van erytrocytenconcentraat

3.6.1 Selectie van ABO/ RhD compatibele eenheden (standaard notatie RhD)

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij een ABO/RhD identieke bloedtransfusie heeft het donorbloed dezelfde ABO/RhD bloedgroep als de ontvanger. Bij een ABO/RhD compatibele bloedtransfusie dragen de donorerytrocyten geen A- of B-antigenen waartegen de ontvanger antistoffen heeft en dient het RhD-antigeen afwezig te zijn wanneer de ontvanger RhD-negatief is. Bij een RhD-positieve ontvanger kan zowel RhD-positief als RhD-negatief donorbloed getransfundeerd worden.

Hieruit volgt dat een bloedgroep O RhD-negatief erytrocytenconcentraat compatibel is voor alle ontvangers. Wanneer de bloedgroep van de patiënt nog niet bekend is, zal daarom uit veiligheidsoverwegingen bloedgroep O RhD-negatief bloed worden gegeven.

Van de ontvangers is circa 7,6% bloedgroep O RhD-negatief. De praktijkervaring van Sanquin Bloedvoorziening laat echter zien dat een veel hoger percentage bloedgroep O RhD-negatieve eenheden wordt verbruikt, 13,1% in 2008 (Sanquin 2008). Het gebruik van O RhD-negatief eenheden is dus hoger dan men op grond van statistiek zou mogen verwachten. Hierdoor wordt de donorpopulatie met deze specifieke bloedgroep (11,6%) extra belast en dreigt een tekort aan erytrocytenconcentraten van deze bloedgroep te ontstaan. Een maximale inspanning van ziekenhuizen om ABO/RhD identiek te transfunderen kan deze spanning tussen donorbeschikbaarheid en bloedgroep specifieke vraag naar erytrocytenconcentraten verminderen (Jaarverslag Sanquin 2008).

Tabel 3.6.1: Voorkeurkeuze bij selectie ABO-Rhesus-D-compatibele eenheden

Ontvanger	Donor erytrocytenconcentraat							
	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e
O pos	O pos	O neg						
O neg	O neg							
A pos	A pos	A neg	O pos	O neg				
A neg	A neg	O neg						
B pos	B pos	B neg	O pos	O neg				
B neg	B neg	O neg						
AB pos	AB pos	AB neg	A pos	A neg	B pos	B neg	O pos	O neg
AB neg	AB neg	A neg	B neg	O neg				

In de volgende paragrafen worden specifieke patiëntengroepen besproken, waarvoor bij de selectie van ABO/RhD compatibele eenheden erytrocytenconcentraat nog aanvullende eisen worden gesteld.

Conclusies 3.6.1

Niveau 4	De donorpopulatie met bloedgroep O RhD-negatief is extra belast. Er dreigt een tekort aan erytrocytenconcentraten van deze bloedgroep te ontstaan. *D Praktijkervaring Sanquin Bloedvoorziening*

Niveau 4	Een maximale inspanning van ziekenhuizen om ABO/RhD identiek te transfunderen kan de spanning tussen donorbeschikbaarheid en bloedgroep specifieke vraag naar erytrocytenconcentraten verminderen. *D Praktijkervaring Sanquin Bloedvoorziening*

Overige overwegingen

1. Het risico op anti-RhD vorming bij patiënten die RhD incompatibele transfusies hebben ontvangen, blijkt 20-30% te bedragen (Frohn 2003, Yazer 2007, Gonzales-Porrez 2008)
2. Bij mannelijke RhD negatieve patiënten is de kans op de aanwezigheid van anti-RhD-antistoffen kleiner dan bij vrouwelijke RhD negatieve patiënten, die door zwangerschap geïmmuniseerd kunnen zijn.
3. Bij RhD negatieve mannen is het klinisch belang van de ontwikkeling van anti-RhD-antistoffen kleiner dan bij RhD negatieve vrouwen < 45 jaar. Bij RhD negatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan de aanwezigheid van anti-D-antistoffen naast het veroorzaken van complicaties bij de foetus tijdens de zwangerschap ook gevolgen hebben voor de pasgeborene. Voor de selectie van RhD identieke

eenheden wordt bij vrouwen jonger dan 45 jaar aanbevolen om zolang de RhD bloedgroep niet definitief bepaald is negatieve eenheden te selecteren. Voor mannen met een negatieve antistofscreening kan worden overwogen bij een eenmalig RhD bepaling RhD identieke eenheden te selecteren. In noodgevallen kan ook bij vrouwen ouder dan 45 jaar en mannen waarvan geen RhD bloedgroep bekend is overwogen worden om RhD positieve eenheden te selecteren (Gonzales 2008).

Aanbevelingen 3.6.1

1. Patiënten dienen bij voorkeur getransfundeerd te worden met ABO en RhD identieke erytrocyten.
2. Het is noodzakelijk dat in de ziekenhuizen logistieke maatregelen worden getroffen om het onnodig gebruik van bloedgroep O RhD negatieve erytrocyten te verminderen.
3. Voor de selectie van RhD identieke eenheden wordt bij vrouwen jonger dan 45 jaar aanbevolen om zolang de RhD bloedgroep niet definitief bepaald is negatieve eenheden te selecteren. Voor mannen met een negatieve antistofscreening kan worden overwogen bij een eenmalig RhD bepaling RhD identieke eenheden te selecteren. In noodgevallen kan ook bij vrouwen ouder dan 45 jaar en mannen waarvan geen RhD bloedgroep bekend is overwogen worden om RhD positieve eenheden te selecteren.

3.6.2 Selectie bloedproducten voor patiënten met irregulaire erytrocytenantistoffen

Wetenschappelijke onderbouwing

Klinisch belangrijke allo(erytrocyten)antistoffen (zie tabel 3.6.2) zijn erytrocytenantistoffen waarvan in de literatuur beschreven is dat ze hemolytische transfusiereacties kunnen veroorzaken (Issit 1998). Voor patiënten die bekend zijn met klinisch belangrijke allo-erytrocytenantistoffen, wordt uitsluitend bloed geselecteerd waarbij het betreffende antigeen ontbreekt. Naast het gebruik van getypeerde erytrocyten wordt ook een kruisproef in de IAT uitgevoerd. Deze wordt onder andere uitgevoerd om uit te sluiten dat er incompatibiliteit bestaat ten gevolge van antistoffen gericht tegen bijzondere (private) antigenen die niet routinematig op testerytrocyten aanwezig zijn. Indien met het transfunderen niet gewacht kan worden op het resultaat van de antistofidentificatie of de selectie van getypeerde eenheden, wordt het risico voor transfusiereacties door de behandelend arts en bloedtransfusiespecialist afgewogen. IgG-antistoffen veroorzaken meestal extravasculaire hemolyse en zelden intravasculaire hemolyse met uitzondering van complementbindende antistoffen tegen bijvoorbeeld Vel, Tja en Kidd (Klein 2005). Voor patiënten met klinisch onbelangrijke erytrocytenantistoffen kan voor de selectie volstaan worden met een kruisproef (BSCH 2004), uitgevoerd in de IAT waarbij deze negatief dient te zijn. In tabel 3.3. is aangegeven voor welke antistoffen getypeerde erytrocyten geselecteerd moeten worden, wanneer een kruisproef in IAT altijd noodzakelijk is en wanneer een kruisproef in IAT als selectiemethode gebruikt kan worden (Daniels 2002).

In Kaukasische patiënten worden antistoffen tegen K, E en c na anti-RhD het makkelijkst gevormd. Het verdient daarom aanbeveling aan ontvangers met klinisch belangrijke alloantistoffen preventief rhesusfenotype- en K-compatibele erytrocyten toe te dienen om

verdere antistofvorming te voorkomen. Rhesusfenotype en K matchen bij geïmmuniseerde patiënten vermindert additionele antistofvorming met 71%, toevoegen van Fy^a, Jk^b en S vermindert antistofvorming met 93% (Schonewille 2006).

Tabel 3.6.2: Overzicht antistoffen. Bron: Daniels 2002

Specificiteit	klinisch belangrijk	antigeen negatief	X-proef IAT	Xproef IAT
anti			**verplicht**	**selectie**
A, B, AB	ja	ja	n.v.t.	n.v.t.
C	ja	ja	ja	n.v.t.
c	ja	ja	ja	n.v.t.
D	ja	ja	ja	n.v.t.
E	ja	ja	ja	n.v.t.
e	ja	ja	ja	n.v.t.
Cw	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
ander rhesus	ja	ja	ja	n.v.t.
A1	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
M	37°C reactief	ja	ja	n.v.t.
M	niet reactief 37°C	nee	n.v.t.	ja
N	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
S	ja	ja	ja	n.v.t.
s	ja	ja	ja	n.v.t.
U	ja	ja	ja	n.v.t.
ander MNSs	ja	overleg ref lab	n.v.t.	n.v.t.
P1	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
Lu^a	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
Lu^b	ja	ja	ja	n.v.t.
ander lutheran	ja	ja	ja	n.v.t.
Le^a	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
Le^b	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
K	ja	ja	ja	n.v.t.
k	ja	ja	ja	n.v.t.
ander Kell	ja	ja	ja	n.v.t.
Fy^a	ja	ja	ja	n.v.t.
Fy^b	ja	ja	ja	n.v.t.
ander Duffy	ja	ja	ja	n.v.t.
Jk^a	ja	ja	ja	n.v.t.
Jk^b	ja	ja	ja	n.v.t.
ander Kidd	ja	ja	ja	n.v.t.
Wra	37°C reactief	ja, optioneel	n.v.t.	ja
Yt^a	ja (sterk)	ja	ja	n.v.t.
Yt^a	nee (zwak)	nee	n.v.t.	ja
Colton b	37°C reactief	nee	n.v.t.	ja
LW	ja	nee	n.v.t.	ja met D neg
Chido/Rodgers	nee (zwak)	nee	n.v.t.	ja
H	ja (allo)	ja	n.v.t.	n.v.t.
H, IH,	37°C reactief (auto)	nee	n.v.t.	n.v.t.
Knops en Cost	nee	nee	n.v.t.	ja
P, Tja	ja	ja	ja	n.v.t.
Vel	ja	ja	ja	n.v.t.
LFA (overig)*	overleg referentielab	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
HFA(overig)**	overleg referentielab	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

* LFA = Laag frequent antigeen, **HFA= Hoog frequent antigeen

Conclusie 3.6.2

Niveau 3	De klinisch belangrijke allo(erytrocyten)antistoffen opgenomen in tabel 3.6.2 zijn antistoffen die hemolytische transfusiereacties kunnen veroorzaken. *C Daniels 2002*

Patiënten die eerder een klinisch belangrijke antistof gevormd hebben, zullen in de regel sneller een tweede antistof vormen tegen een lichaamsvreemd antigeen. In een Nederlandse patiëntenpopulatie van bijna 1000 patiënten met verschillende aandoeningen was de kans op additionele antistofvorming 20-25% (Schonewille 2006, 2009).

Aanbevelingen 3.6.2

1. Voor patiënten die bekend zijn met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten, dient uitsluitend bloed geselecteerd te worden waarbij het betreffende antigeen ontbreekt. Naast het gebruik van getypeerde erytrocyten dient ook een kruisproef in de IAT te worden uitgevoerd.
2. Voor patiënten met klinisch onbelangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten kan volstaan worden met een negatieve kruisproef uitgevoerd in de indirecte agglutinatietest waarbij deze negatief dient te zijn.
3. De behandelend arts moet bij patiënten, die bekend zijn met erytrocytenantistoffen, het risico van transfusiereacties ten gevolge van niet-geselecteerde eenheden afwegen tegen het risico van wachten met bloedtransfusie tot dat compatibele eenheden zijn gevonden.
4. Patiënten die eerder een klinisch belangrijke antistof gevormd hebben, zullen in de regel sneller een tweede antistof vormen tegen een lichaamsvreemd antigeen. Om antistoffen tegen bijzondere (private) antigenen uit te sluiten dient bij het compatibiliteitsonderzoek altijd een volledige kruisproef (inclusief indirecte antiglobulinefase) uitgevoerd te worden.
5. Het verdient aanbeveling aan ontvangers met klinisch belangrijke allo-antistoffen preventief rhesusfenotype- en K-compatibele erytrocyten toe te dienen om verdere antistofvorming te voorkomen.

3.7 Selectie van erytrocyten voor bijzondere patiëntencategoriëen

Naast de hierboven besproken patiënten met klinisch belangrijke alloantistoffen, waar met behulp van tabel 3.6.2 compatibele eenheden voor moeten worden geselecteerd, zijn er nog bijzondere categorieën patiënten, waar aanvullende eisen voor worden gesteld:

1. Meisjes en vrouwen jonger dan 45 jaar
2. Patiënten met hemoglobinopathie, zoals sikkelcelanemie of thalassemie
3. Patiënten met een auto-immuun hemolytische anemie
4. Patiënten met een myelodysplastisch syndroom (MDS)
5. Patiënten die aan hypothermie worden blootgesteld

3.7.1 Selectie cEK-compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wetenschappelijke onderbouwing

Het gebruik van cEK-compatibel bloed voor meisjes en vrouwen jonger dan 45 jaar heeft betrekking op het voorkomen van antistofvorming en daarmee hemolytische ziekte van de pasgeborene. Naast RhD-antistoffen kunnen ook andere irregulaire antistoffen hiervoor verantwoordelijk zijn. De meest voorkomende non-D-antistoffen in Kaukasische patiënten, verantwoordelijk voor de hemolytische ziekte van de pasgeborene, zijn anti-K en anti-c, en in mindere mate anti-E (Koelewijn 2009, Castel 1996, van Dijk 1991, Contreras 1991).

In de Kaukasische populatie is 91% negatief en 9% positief voor het K-antigeen.
Het overgrote deel van het Nederlandse donorbestand is getypeerd voor het rhesusfenotype (C, c, D, E en e) en het K-type (K-negatief of K-positief). (mededeling Sanquin Bloedvoorziening).

Een Commissie Zwangerschapsimmunisatie van de Gezondheidsraad concludeert in haar rapport van 2009 dat het aanbeveling verdient bij bloedtransfusie aan meisjes en vrouwen tot 45 jaar erytrocyten te geven die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K (Gezondheidsraad 2009). Hoe de aanbeveling wordt geïmplementeerd wordt overgelaten aan het beroepsveld.

Conclusies 3.7.1

Niveau 3	De meest voorkomende non-RhD-antistoffen, verantwoordelijk voor de hemolytische ziekte van de pasgeborene, zijn anti-K en anti-c en in mindere mate anti-E. *B Koelewijn 2009* *C Castel 1996, Van Dijk 1991, Contreras 1991*

Niveau 4	In de Kaukasische populatie is 91% negatief en 9% positief voor het K-antigeen. *D Mededeling Sanquin Bloedvoorziening*

Aanbeveling 3.7.1

Om het aantal gevallen van hemolytische ziekte bij pasgeborenen ten gevolge van anti-K anti-c en anti-E zo veel mogelijk te reduceren, dienen alle vrouwen jonger dan 45 jaar getransfundeerd te worden met K-, c- en E-compatibele eenheden. Het is niet noodzakelijk deze vrouwen eerst te typeren voor het K-antigeen. Indien de typering van het K-antigeen van de patiënt bekend is kan ook K-compatibel getransfundeerd worden.

3.7.2 Selectie van erytrocyten voor patiënten met hemoglobinopathie (zie ook Hoofdstuk 4)

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij patiënten met hemoglobinopathie (sikkelcelanemie of thalassemie) die regelmatig transfusie behoeven, komt een hoge graad van alloimmunisatie voor bij toediening van ongeselecteerd bloed. De studie van Ness et al laat een getal zien van 10% bij kinderen tot 50% bij volwassenen met sikkelcelanemie (Ness 1994). Olujohungbe et al spreekt over 76% alloimmunisatie bij patiënten met sikkelcelanemie in het Verenigd Koninkrijk (Olujohungbe 2001), voornamelijk veroorzaakt door raciale verschillen tussen donor en ontvanger (Vishinski 1990).

Waarschijnlijk speelt in deze studies een rol dat een groep patiënten van voornamelijk negroïde afkomst wordt getransfundeerd met bloed van blanke donoren, waarbij bloedgroepen met andere frequenties voorkomen. Dit is ook in Nederland het geval. Spanos beschrijft eenzelfde fenomeen bij patiënten met thalassemie (Spanos 1990). Daarom dienen transfusie-afhankelijke patiënten met hemoglobinopathie zo vroeg mogelijk getypeerd te worden voor de bloedgroepen van het Rhesus-, Kell-, Duffy-, Kidd- en MNS-systeem, waarbij de zeer zeldzame S- en s-negatieve patiënten ook uitgetypeerd moeten worden voor bloedgroep U (BCSH 2008).

Er zijn geen gecontroleerde studies, welke het effect van matchen op het voorkomen van allo-antistoffen onderzoekt. Een drietal observationele studies ondersteunt het matchen op het volledige rhesusfenotype en bloedgroep K (Wayne 1995, Pearlman 1994, Russel 1984).

In het geval dat de patiënten al zijn getransfundeerd is typering van Rhesus-, Kell-, Duffy-, Kidd- en Ss-antigenen op DNA-niveau mogelijk (BCSH 2004, Armeen 2003; Ribeiro 2009, Castilho 2002, 2002, Rozman 2000).

Door selectie van rhesusfenotype compatibel en K-negatief bloed neemt de immunisatie graad bij deze patiënten af. (BCSH 2004, Armeen 2003). Tevens blijkt uit recent onderzoek dat ook de bloedgroepen Fy^a, Jk^b, S en s een belangrijke factor vormen (in volgorde van belang). Door het selecteren van respectievelijk Fy^a-, Jk^b-, S- en s-negatieve erytrocyten voor patiënten die zelf negatief zijn voor deze antigenen (in volgorde van belang) kan de immunisatiegraad aanzienlijk verlaagd worden (Schonewille 2006). Omdat bij patiënten met sikkelcelanemie de frequentie van Jk^b neg (51%) groter is dan Jk^a neg (8%) is met name Jk^b compatibel transfunderen voor deze patiënten belangrijk om immunisatie te voorkomen. Daarbij kan uitgebreidere selectie van bloed negatief voor deze antigenen tot vergaande reductie van alloimmunisatie leiden (Schonewille 2006, Castro 2002, Tahhan 1994).

Conclusies 3.7.2

Niveau 4	Transfusie-afhankelijke patiënten met hemoglobinopathie dienen zo vroeg mogelijk getypeerd te worden voor de bloedgroepen van het Rhesus, Kell, Duffy, Kidd en MNS systeem, waarbij de zeer zeldzame S- en s-negatieve patiënten ook uitgetypeerd moeten worden voor bloedgroep U. *D BCSH 2008*

Niveau 2	Een drietal observationele studies ondersteunt het matchen op het volledige rhesusfenotype en bloedgroep K. *B Wayne 1995, Pearlman 1994, Russel 1984*

Niveau 2	In het geval dat de patienten al zijn getransfundeerd is typering van Rhesus, Kell, Duffy, Kidd en Ss antigenen op DNA niveau mogelijk. Door selectie van rhesusfenotype compatibel en K-negatief bloed neemt de immunisatie graad bij deze patiënten af. *B Ribeiro 2009, BCSH 2004, Armeen 2003, Castilho 2002, Rozman 2000*

Niveau 3	Door tevens selecteren van respectievelijk Fy^a-, Jk^b-, S- en s-negatieve erytrocyten voor patiënten die zelf negatief zijn voor deze antigenen (in volgorde van belang) kan de immunisatiegraad aanzienlijk verlaagd worden. *C Schonewille 2006*

Niveau 3	Bij patiënten met sikkelcelanemie is de frequentie van Jk^b neg (51%) groter dan Jk^a neg (8%). Jk^b compatibel transfunderen is daardoor voor deze patiënten met name belangrijk om immunisatie te voorkomen. Daarbij kan uitgebreidere selectie van bloed negatief voor deze antigenen tot vergaande reductie van allo-immunisatie leiden. *C Schonewille 2006 (B), Castro 2002, (C) Tahhan 1994*

Overige overwegingen

De selectiekeuze van de compatibele eenheden wordt mede bepaald door de uitgevoerde antigeenbepalingen en de beschikbaarheid van getypeerde eenheden bij de bloedbank.

Aanbevelingen 3.7.2

1. Transfusie-afhankelijke patiënten met hemoglobinopathie dienen zo vroeg mogelijk getypeerd te worden voor de bloedgroepen van het Rhesus, Kell, Duffy, Kidd en MNS systeem, waarbij de zeer zeldzame S- en s-negatieve patiënten ook uitgetypeerd moeten worden voor bloedgroep U.
2. Voor (potentieel) transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelanemie of thalassemie dient rhesusfenotype, K en Fy^a compatibel bloed geselecteerd te worden. Het verdient aanbeveling om indien mogelijk tevens respectievelijk Jk^b-, S- en s-negatieve erytrocyten te selecteren voor patienten die zelf negatief zijn voor deze antigenen (in volgorde van belang).

3.7.3 Selectie van erytrocyten voor patiënten met auto-immuun hemolytische nemie (AIHA)

Wetenschappelijke onderbouwing
Bij patiënten met AIHA ten gevolge van klinisch belangrijke autoantistoffen is de kans op aanwezigheid van alloantistoffen of allo-antistofvorming relatief aanzienlijk (tot boven 30%) (Engelfriet 2000).
Zie verder paragraaf 4.4.5.

Conclusie 3.7.3

Niveau 3	Door selecteren van rhesusfenotype compatibel en K-negatief bloed daalt de incidentie van alloimmunisatie bij patiënten met AIHA. *C Engelfriet 2000*

Overige overwegingen
Aangezien de kans op alloantistofvorming relatief aanzienlijk is bij patiënten met AIHA ten gevolge van klinisch belangrijke autoantistoffen is het voor deze groep belangrijk (zo mogelijk) de vorming van alloantistoffen te voorkomen door te transfunderen met donor erytrocyten die Rhesusfenotype- en K-compatibel zijn. Bij voorkeur is matchen voor Kidd-, Duffy- en Ss-antigenen ook aangewezen (dit in volgorde van belangrijkheid) als de aanwezigheid van alloantistoffen niet kan worden uitgesloten. De antigenen van het Rhesus, Kidd en Ss zijn, indien de patiënt de laatste drie maanden niet getransfundeerd is, serologisch met monoklonale reagentia vast te stellen. Voor alle andere gevallen (antigenen in het Duffy-systeem en typering van personen die de laatste drie maanden zijn getransfundeerd) bestaat de mogelijkheid op DNA-niveau te typeren (Rozman 2000).

Aanbeveling 3.7.3

Ter voorkoming van alloantistofvorming dient indien mogelijk rhesusfenotype- en K-compatibel bloed geselecteerd te worden voor patiënten met AIHA.

3.7.4 Selectie van erytrocyten voor patiënten met myelodysplastisch syndroom

De beschikbare literatuur is niet eenduidig, maar een analyse op basis van deze literatuur varieert het immunisatie risico bij patiënten met het myelodysplastisch syndroom (MDS) tussen 14 en 59%, gemiddeld 23%, en is vergelijkbaar met SCD en thalassemie (Schonewille 2008). Het verdient daarom aanbeveling voor deze patiënten rhesusfenotype- en K-compatibel bloed te selecteren (Fluit 1990, Novaretti 2001, Stiegler 2001, Schonewille 1999, Arriaga 1995).

Conclusie 3.7.4

Niveau 3	Het immunisatie risico bij patiënten met MDS varieert tussen 14 en 59%. *C Fluit 1990, Arriaga1995, Novaretti 2001, Stiegler 2001; Schonewille 1999*

Overige overwegingen

In twee Nederlandse studies van patiënten met myeloproliferatieve neoplasmata (MPN), waarin 44 (Schonewille 1999) respectievelijk 16 patiënten (Fluit 1990) waren opgenomen, was het immunisatierisico gemiddeld 17%. Er zijn geen nieuwe studies met grotere patiëntengroepen gepubliceerd.

Aanbeveling 3.7.4

Gezien het immunisatie risico bij patiënten met MDS verdient het de voorkeur deze patiënten te transfunderen met rhesusfenotype- en K-compatibel bloed.

3.7.5 Selectie van erytrocyten bij operatieve ingrepen met temperatuursverlaging bij patiënten met koude antistoffen

Klinisch belangrijke koude antistoffen bij patiënten, die temperatuursverlaging (hypothermie) ondergaan wegens bijvoorbeeld cardiochirurgie, kunnen transfusiereacties veroorzaken (Hoffman 2002). De in de oudere publicaties beschreven transfusiereacties kwamen alleen voor bij sterke koude antistoffen en/of diepe (~15°C) onderkoeling. Sterke koude antistoffen kunnen problemen geven bij de standaard compatibiliteitstesten en diepe onderkoeling wordt tegenwoordig slechts voor specifieke patiëntengroepen gebruikt.
Voor preoperatieve screening op koude antistoffen bij kamertemperatuur van alle patiënten, die aan een milde hypothermie (~ 30°C) worden blootgesteld, is geen bewijs in de literatuur. (Judd 2006).

Conclusies 3.7.5

Niveau 4	Klinisch belangrijke koude antistoffen bij patiënten, die sterke temperatuursverlaging (hypothermie) ondergaan bijvoorbeeld tijdens cardiochirurgie, kunnen transfusiereacties veroorzaken. *D Hoffman 2002*

Niveau 4	Voor preoperatieve screening op koude antistoffen bij kamertemperatuur van alle patiënten, die aan een milde hypothermie worden blootgesteld, is geen bewijs in de literatuur. *D Judd 2006*

Overige overwegingen

De in de literatuur beschreven transfusiereacties kwamen alleen voor in het geval van de aanwezigheid van sterke koude antistoffen en/of bij operaties met diepe onderkoeling. Het bepalen van het amplitudo van de klinisch belangrijke koude antistof na overleg met de anesthesioloog kan in sommige gevallen wenselijk zijn.

Aanbeveling 3.7.5

Het is niet nodig om patiënten die een operatieve ingreep ondergaan met een milde hypothermie (~ 30°C) preoperatief bij kamertemperatuur te screenen op koude antistoffen.

3.8 Uitgeven van trombocytenconcentraten

3.8.1 ABO-compatibiliteit trombocyten

3.8.1.1 Major ABO incompatibele transfusies

Wetenschappelijke onderbouwing

Major ABO incompatibele trombocyten hebben een 10-35% lagere posttransfusie opbrengst dan major ABO compatibele 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. Ogasawara et al vonden bij 7% van de donoren een zeer hoge expressie van het A1-antigeen. (Ogasawara 1993). Bij Kaukasische donoren is dit niet bekend. Transfusiereacties en intravasale trombocyten afbraak kunnen optreden bij zeer hoge anti-A en/of anti-B titer en bij aanwezigheid van hemolysinen bij de ontvanger. Dit kan leiden tot transfusiefalen. (Brand 1986). Alleen A1 trombocyten worden afgebroken, terwijl A2 trombocyten zich gedragen als bloedgroep O. Bij HLA-getypeerde transfusies is ABO/RhD-compatibiliteit niet altijd mogelijk, de anti-A en/of anti-B-titer dient dan regelmatig (met name bij slechte opbrengst) gecontroleerd te worden.

Niveau 3	Bepalend voor de uiteindelijke opbrengst van de trombocyten zijn zowel de hoeveelheid en de biologische activiteit van anti-A en/of anti-B antistoffen bij de ontvanger als de dichtheid van de ABO-antigenen op het membraan van de donortrombocyten. *B Ogasawara 1993*

Niveau 1	Major ABO incompatibele trombocyten resulteren in een 10-35% lagere posttransfusie opbrengst dan ABO compatibele trombocyten. *A2 Lee 1989, Heal 1993* *B Shehata 2009, Julmy 2009*

Niveau 1	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 groter dan 128 is de opbrengst en overleving van A1, B en A1B incompatibele trombocyten vaak onvoldoende en kan soms gepaard gaan met transfusiereacties. *A2 Lee 1989, Heal 1993* *B TRAP 1997, Julmy 2009,* *C Brand 1986*

Overige overwegingen

Bij het uitblijven van de te verwachten stijging van het trombocytengetal bij stabiele patiënten moet na transfusie met (verse) ABO compatibele trombocyten het CI (count increment) of CCI (corrected count increment) worden bepaald.
Bij een ABO incompatibele trombocytentransfusie is het van belang alert te zijn op individuele variaties in de mate waarop ABO incompatibele trombocyten worden afgebroken (variatie in anti-A respectievelijk anti-B bij ontvanger en antigeendichtheid bij donor).

Tabel 3.8.1: Voorkeurkeuze selectie trombocyten

Ontvanger	Donor trombocytenconcentraat			
	1e	2e	3e	4e
O	O	B of A		
A	A	O	B*	
B	B	O	A*	
AB	(AB)	A	B	O

Keuze * alleen na overleg met hoofd transfusieafdeling (dubbele incompatabiliteit)
Opmerking: Trombocyten hyperconcentraten zijn ook beschikbaar bij bloedgroepincompatibiliteiten (zie ook paragraaf 2.1.4).

Aanbevelingen 3.8.1.1

1. Bij transfusie van trombocyten in plasma wordt geadviseerd waar mogelijk ABO-identiek te transfunderen (zie tabel 3.8.1), dit is met name van belang voor neonaten.
2. Indien ABO-incompatibel donorplasma bij een trombocytentransfusie aan een neonaat wordt toegediend, moet de titer anti-A of anti-B kleiner zijn dan 128 (zie ook paragraaf 2.1.3). Alle pediatrische producten voldoen hieraan.

3.8.1.2 Minor ABO incompatibele transfusies

Wetenschappelijke onderbouwing

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). De hoeveelheid incompatibel plasma kan tot 30% worden gereduceerd door het gebruik van trombocytenbewaarvloeistoffen of 95% van het plasma kan worden verwijderd door hyperconcentratie. Bij hoge titer anti-A en/of anti-B kan zelfs dit onvoldoende zijn (Valbonesi 2000). Voor patiënten die meerdere transfusies tegelijk ontvangen of voor kinderen, voor wie het transfusievolume ≥ 10 mL/kg lichaams gewicht van de ontvanger is, wordt geadviseerd incompatibel plasma te vermijden. Indien dit niet mogelijk is dient het plasma een relatief lage titer antistoffen te bevatten. In Nederland is op praktische en theoretische gronden gekozen een titer kleiner dan 128 als laag te benoemen. De anti-A, anti-B titerbepaling is moeilijk te standaardiseren (Harris 2007, Aubuchon 2008). Er zijn geen (inter)nationale richtlijnen voor de hoeveelheid incompatibel plasma die met trombocyten mag worden toegediend. Een survey onder 3152 Amerikaanse transfusiediensten gaf aan dat 83% een ABO-minor incompatibel beleid heeft. Dit beleid kan zeer wisselen, variërend van waarschuwen van de behandelaar tot volume reductie van trombocyten (Fung 2007). In de UK worden alle trombocytenproducten gescreend en indien de antistof titer > 100 is (betreft circa 10% van de producten) wordt alleen ABO identiek getransfundeerd.(NBS 2006). Zie ook hoofdstuk 2.1.3 .

In grote series is de opbrengst van O trombocyten (in plasma) aan A/B ontvangers licht verlaagd vergeleken met ABO identieke trombocyten, mogelijk als gevolg van oplosbare immuuncomplexen die binden aan Fcγ-receptoren op trombocyten (Heal 1993).

Conclusies 3.8.1.2

Niveau 3	Minor incompatibele trombocytentransfusies kunnen een positieve anti-globulinetest (DAT) bij de ontvanger veroorzaken; Dit gaat meestal gepaard met geringe hemolyse maar in circa 1 op 9000 patiënten kunnen minor incompatibele trombocytentransfusies ernstige, zelfs letale hemolyse en nierfalen veroorzaken.
	B Mair 1998 *C Larsson 2000, Lozano 2003, Harris 2007*

Niveau 3	Het transfunderen van incompatibel plasma kan grotendeels worden ondervangen door het gebruik van trombocytenbewaarvloeistoffen of door het verwijderen van plasma. Er zijn aanwijzingen dat dit bij zeer hoge titer anti-A en/of anti-B onvoldoende kan zijn.
	C Valbonesi 2000

Aanbevelingen 3.8.1.2

1. Aanbevolen wordt om trombocyten van donoren met hoge (of onbekende) anti-A en/of B titers bij voorkeur ABO identiek te transfunderen.
2. Er dient een ziekenhuisbeleid te zijn dat beschrijft hoe te handelen in het geval er sprake is van ABO-minor incompatibele trombocytentransfusies.
3. Een titer anti-A, anti-B kleiner dan 128 in het trombocytenproduct in geval van minor-ABO incompatibele transfusies is aanbevolen voor transfusies aan patiënten die meerdere transfusies tegelijk ontvangen of voor kinderen/neonaten, voor wie het transfusievolume ≥ 10 mL/kg lichaamsgewicht is. Indien ABO identieke producten niet voorradig zijn, kan een reductie van de anti-A, anti-B antistoffen worden bereikt door selectie op basis van screening van de titer in het product, het gebruik van bewaarvloeistoffen of door plasmavolumereductie.

3.8.2 RhD compatibele trombocyten

Wetenschappelijke onderbouwing

Alhoewel trombocyten geen RhD-antigenen tot expressie brengen, is RhD immunisatie mogelijk door erytrocyten die als contaminatie in trombocytenproducten aanwezig zijn.

De minimale hoeveelheid erytrocyten om primaire RhD immunisatie te veroorzaken zou 0,03 mL bedragen (Mollison 1997, Cid 2005). Trombocyten bereid uit buffy coat kunnen 0,4-0,6 mL erytrocyten bevatten, trombocytaferese producten bevatten over het algemeen minder rode bloedcellen (Zeiler 1994). Is de trombocyten suspensie rose van kleur dan bevat deze meer dan 0,3 mL erytrocyten. De kans op RhD immunisatie bij patiënten die immuun-gesupprimeerd zijn is tussen de 0 en 19% (Goldfinger 1971, Lozano 2003, Atoyebi 2000). Dit is een onderschatting aangezien antistoffen lang na transfusie aantoonbaar worden, gemiddeld na 184 dagen (45-450 dagen). Irregulaire erytrocyten-antistoffen anders dan RhD als gevolg van trombocytentransfusies zijn zeldzaam maar als casuïstiek beschreven.

Bij voorkeur dienen trombocytentransfusies RhD-compatibel te worden getransfundeerd. RhD-negatieve vrouwelijke patiënten <45 jaar dienen uitsluitend RhD-negatieve trombo-cytenconcentraten te ontvangen en als transfusie met RhD-positief trombocytenconcentraat niet is te vermijden, dan dient eventuele immunisatie te worden voorkomen door het toe-dienen van een ampul anti-RhD immunoglobuline met 375 internationale eenheden (IE) (Lozano 2007).

Conclusie 3.8.2.2

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de minimale hoeveelheid erytrocyten om primaire RhD immunisatie te geven 0,03 mL bedraagt.
	C Mollison 1997, Cid 2005

Niveau 3	Bij 0-19 % van immuungesupprimeerde patiënten worden anti-RhD antilichamen gevonden. De werkelijke immunisatiefrequentie is waarschijnlijk hoger omdat anti-RhD-antilichamen pas lang na transfusie aantoonbaar worden.
	B Goldfinger 1971 *C Lozano 2003, Atoyebi 2000*

Aanbeveling 3.8.2.2

Aanbevolen wordt 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.

3.9 Uitgeven van plasma

Plasma wordt bloedgroep ABO compatibel gegeven, aangezien plasma antistoffen tegen bloedgroepantigenen A en B kan bevatten. In recent cohort onderzoek werd waargenomen dat transfusie van ABO incompatibel plasma na orgaantransplantatie gepaard ging met meer multi-orgaanschade en dat in een chirurgische populatie toediening van ABO compatibel maar niet ABO-identiek plasma gepaard ging met een hogere mortaliteit dan toediening van ABO-identiek plasma (Benjamin 1999, Shanwell 2009). Dit zou mogelijk veroorzaakt worden door oplosbare immuuncomplexen van soluble A en/of B + anti-A en/of anti–B antistoffen (Shanwell 2009).
De ABO-bloedgroep van de ontvanger dient uit tenminste twee afzonderlijk afgenomen monsters te worden bepaald en vastgesteld (zie paragraaf 3.2.1 en 3.2.2). Is de ABO-bloedgroep onbekend of slechts éénmaal bekend, dan dient AB-plasma gegeven te worden. Aangezien het afereseplasma in Nederland bereid is met een methode waarbij het resterend erytrocytenaantal minder is dan 1.10^8/eenheid hoeft geen rekening te worden gehouden met de RhD-bloedgroep. Alle donoren zijn getest op irregulaire antistoffen en zijn negatief of hebben een titer lager dan 32. (Vrielink 2004).

Conclusie 3.9

Niveau 3	Een tweetal studies suggereert dat transfusie van niet identiek ABO plasma meer multi-orgaanschade en een hogere mortaliteit geeft.
	C Benjamin 1999 *B Shanwell 2009*

Overige overwegingen
Europese wetgeving verplicht dat de RhD-bloedgroep op het etiket van het plasmaproduct vermeld staat.

Tabel 3.9: Selectie ABO compatibel plasma

Ontvanger	Donor vers bevroren plasma			
	1e	2e	3e	4e
O	O	A	B	AB
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			

De werkgroep acht het van belang dat er vóór uitgifte van een eenheid plasma een visuele inspectie op kleur (in verband met bijmenging erytrocyten), stolsels en lekkage van de zak plaatsvindt.

Aanbevelingen 3.9

1. Plasma dient ABO-bloedgroep compatibel te worden gegeven (zie tabel 3.9 Selectie ABO compatibel plasma).
2. Het verdient aanbeveling om nader te onderzoeken of plasma transfusies ABO identiek dienen te zijn. Voor plasmatransfusie is het niet nodig om rekening te houden met de RhD-bloedgroep.
3. Voor uitgifte wordt de eenheid plasma gecontroleerd op kleur, stolsels en lekkage.

Literatuur 3.1

1. Dzik, W.H., Murphy, M.F., Andreu, G., Heddle, N., Hogman, C., Kekomaki, R., Murhy, S., Shimizu, M. & Smit-Singa, C. (2003) An international study of the performance of blood sample collection. Vox Sanguinis, 85, 40–47.
2. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion 1992;32:601-6.
3. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years experience. Transfusion 2000;40:1207-13.
4. Love EM, Jones H, Williamson LM, Cohen H, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT): summary of annual report 1999-2000. March 2001.
5. Murphy, M.F., Stearn, B.E. & Dzik, W.H. (2004) Current performance of patient sample collection in the UK. Transfusion Medicine, 14, 113–121.
6. Stainsby D, Russell J, Cohen H, Lilleyman J. BJH 2005; 131. 8-12.
7. TRIP-rapporten 2003 t/m 2007.
8. Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McCleland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16-9.

Literatuur 3.2

1. Andreu, G., Morel, P., Forestier, F., Debier, J., Rebibo, D., Janvier, G. & Herve, P. (2002) Haemovigilance network in France: organisation and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. Transfusion, 42, 1356–1364.
2. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components , 14e editie, 2008, Council of Europe, pag 227 ISBN 978-92-871-6330-1.
3. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.
4. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.
5. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion. 1992 Sep;32(7):601-6.
6. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. Transfusion. 1990 Sep;30(7):583-90.
7. Stainsby D, Russell J, Cohen H, Lilleyman J. BJH 2005; 131. 8-12.
8. TRIP-rapporten 2003 t/m 2007.
9. Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McCleland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16-9.

Literatuur 3.2.1

1. Daniels G. Human Blood Groups. Oxford: Blackwell Science Ltd.,1995.
2. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73
3. Klein HG, Anstee DJ Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine 11th edition, 2005, Blackwell publishing, pag 114-23.
4. Standards for Blood Banks and transfusion services, 26e editie, AABB

Literatuur 3.2.2

1. Daniels G. Human Blood Groups. Oxford: Blackwell Science Ltd.,1995.
2. Flegel WA, Wagner FF. The frequency of RHD protein variants in Caucasians. Transfus Clin Biol 1996;3:10s.
3. Gonzales-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, Martin-Sanchez J, Encinas C, Conde MP, Nieto MJ, Corral M. Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. Transfusion 2008; 48:1318-1324.
4. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.

5. Klein HG, Anstee DJ Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine 11th edition, 2005, Blackwell publishing.
6. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine. 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997. p. 169-70.
7. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine. 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997. p.343-48.
8. Jones ML, Wray J, Wight J, Chilcott J, Forman K, Tappenden P, et al. A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant. BJOG 2004 Sep;111(9):892-902

Literatuur 3.2.3

1. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. Transfusion 2002;42:1356-64.Love EM, Jones H, Williamson LM, Cohen H, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT): summary of annual report 1999-2000. March 2001.
2. Baele PL, Bruyere M de, Deneys V, Dupont E, Flament J, Lambermont M, et al. Bedside transfusion errors. A prospective survey by the Belgium SANGUIS group. Vox Sang 1994;66:117-21.
3. Brown PL. Resolving ABO typing discrepancies and other typing problems. In: Rudmann SV (ed). Textbook of blood banking and transfusion medicine. 2nd edition. Philadelphia: Saunders Company, 2005, Section 4, part 13.
4. Brown PL. Resolving ABO typing discrepancies and other typing problems. In: Rudmann SV (ed). Textbook of blood banking and transfusion medicine. 2nd edition. Philadelphia: Saunders Company, 2005, Section 4 part 13.
5. Dzik, W.H., Murphy, M.F., Andreu, G., Heddle, N., Hogman, C., Kekomaki, R., Murhy, S., Shimizu, M. & Smit-Singa, C. (2003) An international study of the performance of blood sample collection. Vox Sanguinis, 85, 40–47
6. Ibojie J, Urbaniak SJ. Comparing near misses with actual mistransfusion events: a more accurate reflection of transfusion errors. Br J Haematol 2000;108:458-60.
7. Inspectierapport 'Sanguis sanus sanat'. Uitgave Inspectie voor de Gezondheidszorg 2001;32.
8. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion 1992;32:601-6.
9. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. Transfusion 2000;40:1207-13.
10. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985. Transfusion 1990;30:583-90.
11. Shulman IA, Downes KA, Sazama K, Maffei LM. Pretransfusion compatibility testing for red blood cell administration. Curr Opin Hematol 2001;8:397-404.
12. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. Transfus Med Rev 2006;20:273-82.
13. Stainsby D, Russell J, Cohen H, Lilleyman J. Reducing adverse events in bloodtransfusion. BJH 2005; 131. 8-12

14. Stainsby D. ABO incompatible transfusions--experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme Transfusions ABO incompatible. Transfus Clin Biol 2005;12:385-8.
15. TRIPJaarrapport 2003-2007 www.tripnet.nl

Literatuur 3.3.1

1. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73.
2. Man AJ de, Overbeeke MA. Evaluation of the polyethylene glycol antiglobulin test for detection of red blood cell antibodies. Vox Sang 1990;58:207-10.
3. Standards for Blood Banks and transfusion services, 26e editie, AABB.
4. Weisbach V, Ziener A, Zimmermann R, Glaser A, Zingsem J, Eckstein R. Comparison of the performance of four microtube column agglutination systems in the detection of red cell alloantibodies. Transfusion 1999;39:1045-50.

Literatuur 3.3.1

1. Redman M, Regan F, Contreras-M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. Vox Sang 1996;71:216-20.
2. Schonewille e.a. “Additonal red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion 2006;46:630-635.
3. Schonewille e.a. “Red blood cell alloantibodies after transfusions: factors influencing incidence and specificity, Transfusion 2006;46:250-256.
4. Shulman IA, Nelson JM, Nakayama R. When should antibody screening tests be done for recently transfused patients. Transfusion 1990;30:39-41.

Literatuur 3.3.2

1. Garratty G. How concerned should we be about missing antibodies to low incidence antigens? Transfusion 2003;43:844-7.
2. Heddle NM, O'Hoski P, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to determine the safety of omitting the antiglobulin crossmatch from pretransfusion testing. Br J Haematol 1992 Aug;81(4):579-84.
3. Inspectierapport ‘Sanguis sanus sanat’. Uitgave Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2001.
4. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.

5. Schonewille H, van Zijl AM, Wijermans PW. The importance of antibodies against low-incidence RBC antigens in complete and abbreviated cross-matching. Transfusion 2003;43:939-44.4.
6. Shulman IA, Nelson JM, Saxena S, Thompson JC, Okamoto M, Kent DR, et al. Experience with the routine use of an abbreviated crossmatch. Am J Clin Pathol 1984;82:178-81.Standards for Blood Banks and transfusion services, 26e editie, AABB.
7. Shulman IA. The risk of an overt hemolytic transfusion reaction following the use of an immediate spin crossmatch. Arch Pathol Lab Med. 1990 Apr;114(4):412-4.
8. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DB, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. BMJ 1999 Jul 3;319(7201):16-9.

Literatuur 3.3.2

1. Engelfriet.C.P. et al The detection of alloantibodies against Red cells in Patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. Vox Sanguinis 2000;78:200-207.
2. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73.
3. Lee.E et al Do patients with autoantibodies or clinically insignificant alloantibodies require anindirect antiglobulintest crossmatch? transfusion 2007 47 (7).

Literatuur 3.3.3

1. Engelfriet C.P. et al The detection of alloantibodies against red cells in warm type Auto immune haemolytic anaemia. Vox sanguinis 2000 78 (3) 200-207.
2. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusions. Transfusion 1990;30:532-5.
3. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73.
4. M.H. Beunis, R.J.T. Smeenk: Transfusie Register Irregulaire Antistoffen en X-proef problemen: Van RITA met CLAUS naar TRIX. Nederlands Tijdschrift voor Bloedtransfusie; dec 2004: 13-21.
5. Rozman P, Dovc T, Gassner C. Differentiation of autologous ABO, RHD, RHCE, KEL, JK, and FY blood group genotypes by analysis of peripheral blood samples of patients who have recently received multiple transfusions. Transfusion 2000 Aug;40(8):936-42.
6. Sazama K. Reports of 355 transfusion associated deaths 1976-1985. Transfusion 1990;30:583-90.
7. Schonewille H, Haak HL, Zijl AM van. RBC antibody persistence. Transfusion 2000;40:1127-31.
8. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion. 2006;46:250-6.
9. TRIX procedures: www.sanquin.nl/diagnostiek/TRIX. 2009.
10. Leger RM, Garratty G. Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. Transfusion 1999 Jan;39(1):11-6.
11. Ahrens N, Pruss A, Kahne A, Kiesewetter H, Salama A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion 2007 May;47(5):813-6.

Literatuur 3.3.4

1. Bromilow IM, Eggington JA, Owen GA, Duguid JK. Red cell antibody screening and identification: a comparison of two column technology methods. Br J Biomed Sci 1993;50:329-33.
2. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73.
3. Hazenberg CAM, Mulder M, Beele JM. Erythrocyte antibody screening in solid phase: A comparion of two solid phase microplate assays with the Indirect Antiglobulin Test in Polyethylene Glycol for the detection of irregular Erytrocyte Antibody. Vox Sang 1990;59:96-100.
4. Man AJ de, Overbeeke MA. Evaluation of the polyethylene glycol antiglobulin test for detection of red blood cell antibodies. Vox Sang 1990;58:207-10.
5. Nance SJ, Garratty G. A new Potentiator of Red Blood Cell Antigen-Antibody Reactions. Am J Clin Pathol 1987;87:633-5.
6. Standards for Blood Banks and transfusion services, 26e editie, AABB.
7. Vucelic D, Savic N, Djordjevic R. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Jk(a). Acta Chir Iugosl 2005;52(3):111-5.

Literatuur 3.5.1

1. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion 1992;32:601-6.
2. McClelland DBL, Phillips P. Errors in bloodtransfusion in Britain: Survey of hospital haematology departments. BMJ 1994;308:1205-6.
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion associated deaths 1976-1985. Transfusion 1990;30:583-90.
4. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. Transfus Med Rev 2006;20:273-82.
5. Stainsby D. ABO incompatible transfusions--experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme Transfusions ABO incompatible. Transfus Clin Biol 2005;12:385-8.
6. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldau K, McClelland DBL, et al. Serious Hazards of Bloodtransfusion (SHOT) initiative analyses of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16-9.

Literatuur 3.6.1

1. Gonzales-Porraz JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, Martin-Sanchez J, Encinas C, Conde MP, Nieto MJ, Corral M. Prospecitve evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. Transfusion 2008;48:1318-1324.
2. Jaarverslag Sanquin 2008.
3. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, Kirchner H. Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. Transfusion 2003 Jul;43(7):893-8.

4. Yazer MH, Triulzi DJ. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. Transfusion 2007 Dec;47(12):2197-201.

Literatuur 3.6.2

1. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. Transfusion 1990;30:532-5.
2. G.Daniels. Human Bloodgroups, Blackwell Science, 2002
3. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, BCSH, Transfusion Medicine, Volume 14, Issue 1, Date: February 2004, Pages: 59-73
4. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.
5. Klein HG, Anstee DJ Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine 11th edition, 2005, Blackwell publishing.
6. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine. 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997;325-6:365.
7. Schonewille H, Brand A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicentre retrospective study. Br J Haematol 2005 Apr;129(1):151-6.
8. 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 Apr;46(4):630-5.
9. Schonewille H, de Vries RR, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. Transfusion 2009 Mar;49(3):453-7.

Literatuur 3.7.1

1. Castel A, Dijk BA van, Boom FMLG van, Brand A, Engelfriet CP, Overbeeke MAM, et al. Preventie van immunisatie door c, E en K: achtergronden en gefaseerde implementatie. Ned Tijdschr Klin Chemie 1996;21:3-7.
2. Contreras M, Knight RC. Controversies in transfusion medicine. Testing for Du: con. Transfusion 1991;31:270-2.
3. Detection and prevention of pregnancy immunisation. The OPZI study. Academic thesis J.M. Koelewijn. Amsterdam 2009.
4. Dijk B van. Irregulair bloedgroepantagonisme: een geregeld probleem [proefschrift]. Rijksuniversiteit Leiden 1991. p. 119-49.
5. Gezondheidsraad: Zwangerschapsimmunisatie door rode cellen, Den Haag: Gezondheidsraad, 2009, publicatienummer 2009/04.

Literatuur 3.7.2

1. Armeen R. Al-Shemmari S, Al-Humod S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. Transfusion 2003;43:1604-10.
2. BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfus Med 2004;14:59-73.
3. Castilho L, Rios M, Bianco C, Pellegrino J, Jr., Alberto FL, Saad ST, et al. DNA-based typing of blood groups for the management of multiply-transfused sickle cell disease patients. Transfusion 2002 Feb;42(2):232-8.
4. Castilho L, Rios M, Pellegrino J, Jr., Saad TO, Costa F. Blood group genotyping facilitates transfusion of beta-thalassemia patients. J Clin Lab Anal 2002;16(5):216-20.
5. 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;42:684-90
6. Ness PM. To match or not to match: the question for chronically transfused patients with sickle cell anemia. Transfusion 1994;34:558-60.
7. NGC guideline neonatal and child transfusion. BCSH 2008
8. Olujohungbe A, Hambleton I, Stephens L, Serjeant B, Serjeant G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. Br J Haematol 2001;113:661-5.
9. Pearlman ES, Ballas SK. When to transfuse blood in sickle cell disease? Lessons from Jehovah's Witnesses. Ann Clin Lab Sci 1994;24:396
10. Ribeiro KR, Guarnieri MH, da C, Costa FF, Pellegrino J, Jr., Castilho L. DNA array analysis for red blood cell antigens facilitates the transfusion support with antigen-matched blood in patients with sickle cell disease. Vox Sang 2009 Aug;97(2):147-52.
11. Rozman P, Dovc T, Gassner C. Differentiation of autologous ABO, RhD, RhCE, Kell, Jk and Fy blood group genotypes by analysis of peripheral blood samples of patients who have recently received multiple transfusions. Transfusion 2000 Aug;40(8):936-42.
12. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. Blood 1984;63:162-9.
13. Schonewille H, van de Watering LMG, Brand A. Additional RBC alloantibodies after blood transfusions in a nonhematological alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion 2006;46:630-35
14. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. Vox Sang 1990;58:50-5.
15. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, Brewer LD, Christie JD. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. Transfusion 1994;34:562-9.
16. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion Management of sickle cell disease. Blood 1993;81:1109-23. 2. Davies SC Olatunji PO. Blood transfusion in sickle cell disease. Vox Sang 1995;68:145-51.
17. Vishinski EP, Earles A, Johnson R.A, Silvija Hoag M, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood The new England Journal of Medecine Vol 322 no 23 1617-1621 1990

Literatuur 3.7.3

1. Engelfriet et al the detection of alloantibodies against red cells in warm type AIHA. Vox sanguinis 2000 78 (3) 200-207.
2. Rozman P, Dovc T, Gassner C. Differentiation of autologous ABO, RHD, RHCE, KEL, JK, and FY blood group genotypes by analysis of peripheral blood samples of patients who have recently received multiple transfusions. Transfusion 2000 Aug;40(8):936-42.

Literatuur 3.7.4

3. Arriaga F, Bonanad S, Larrea L, de la RJ, Lopez F, Sanz MA, et al. Immunohematologic study in 112 patients with myelodysplastic syndromes: 10-year analysis. Sangre (Barc)1995;40:177-80.
4. Novaretti MC, Sopelete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. Acta Haematol 2001;105:1-6
5. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. Transfusion 1999;39:763-71.
6. Stiegler G, Sperr W, Lorber C, Fabrizii V, Hocker P, Panzer S. Red cell antibodies in frequently transfused patients with myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2001;80:330-3
7. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusions. Transfusion 1990;30:532-5
8. Schonewille H. Red blood cell alloimmunization after blood transfusion. Thesis, Leiden University, 2008

Literatuur 3.7.5

1. Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Hyder M. Cold agglutinins complicating repair of aortic dissection using cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest: case report and review. Perfusion. 2002;17(5):391-4.
2. Judd WJ. How I manage cold agglutinins. Transfusion 2006;46:324-326.

Literatuur 3.8.1

1. Duguesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, Aster RH. ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. Blood 1979;54:595-9.
2. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomised trial. Transfusion 1989;29:384-9.
3. Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. Transfus Med Rev 2003;17:57-68.
4. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. Blood 1993;82:993-9.
5. Shehata N,Tinmouth A, Naglie G, Freedman J, Kumanan W. Transfusion 2009 EV.
6. Skogen B, Rossebo B, Husebekk A, Havnes T, Hannestad K Minimal expression of bloodgroup A antigens on trombocytes from A2 individuals Transfusion 1988: 28, 456
7. Brand A, Sintnicolaas K, Claas FH, Eernisse JG. ABH antibodies causing platelet transfusion refractoriness. Transfusion 1986;26:463-6.
8. Heal JM, Rowe JM, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusions. Eur J Haematol 1993; 50: 110-7

9. Julmy F, Ammann RA, Taleghani BM, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inerior to that of ABO-identical PTLs. Transfusion 2009; 49: 21-33
10. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. Transfusion 1989;29:384-9.
11. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. Blood 1993;82:993-9.
12. TRAP Slichter ea NEJM 1997.
13. Aubuchon JP, Wildt-Eggen J de, Dumont LJ, for BEST, Reducing the variation in performance of antibody titrations. Vox Sang 2008;95:57-65
14. Fung MK, Downes KA, Shulman IA. Transfusion of platelets containing ABO incompatible plasma: a survey of 3158 American laboratories. Arch Pathol Lab Med 2007;131: 909-16
15. Harris SB, Josephson CD, Kost CB, Hillyer CD. Non-fatal intravascular hemolysis in a pediatric patient after after transfusion of a platelet unit with high titer anti-A. Transfusion 2007; 47: 1412-7
16. Heal JM, Rowe JM, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusions. Eur J Haematol 1993; 50: 110-7
17. Mair B, Benson K, Transfusion 1998; 38: 51-52.
18. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of group platelet transfusion Transfusion 2000; 40:9002-6
19. Valbonesi M, De Luigi MC, Lercari G, Florio G, Bruni R, Van Lint MT , Occhini D. Acute intravascular hemolysis in two patients transfused with dry platelet units obtained from the same ABO incompatible donor. Int J Artif Organs 2000; 23: 642-6.

Literatuur 3.8.2

1. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh incompatible platelet transfusions-risks and consequences of sensitising immunosuppressed patients. N Eng J Med 1971;284:942.
2. Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S. Rh-Incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. A study of 30 cases. Vox Sang 1983;45:139-43.
3. Lozano M, Cid J. Consensus and controversies in platelet transfusion: trigger for indication, and platelet dose. Transfus Clin Biol 2007;14:504-8.
4. Atoyebi W, Mundi N, Croxton T.Is it necessary to administer anti-Rh-D to prevent Rh-D immunization after transfusion of D+ platelet concentrates. Br J Haematol 2000; 111: 980-3
5. Cid J, Lozano M. Risk of anti-D alloimmunization after transfusion of platelets from D+ donors to D-negative recipients. Transfusion 2005 ; 45 : 453-4
6. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh-incompatible platelet transfusions.risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients. N Engl J Med 1971;284:942-4.
7. Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO-D incompatibility. Transfus.Med Rev 2003 ;17 :57-68.

8. Mollison PL,Engelfriet CP,Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine.Blackwell Science Ltd. 1997.ISBN 0-86542-881-6.
9. Zeiler Th. A dose of 100 IU intravenous anti-D gammaglobulin is effective for the prevention od Rh-D immunization after Rh-D incompatible single donor platelet transfusion. Vox Sang 1994 ;66 : 243

Literatuur 3.9

1. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, Edgren G, Hjalgrim H, Norda R, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. Vox Sang 2009 ;96:316-23.
2. Vrielink H, PF v.d. Meer. Collection of white blood cell-reduced plasma by apheresis. Transfusion 2004; 44:917-923.

HOOFDSTUK 4: CHRONISCHE ANEMIE

Inleiding

In deze richtlijn wordt de behandeling van anemie, en in het bijzonder het erytrocyten-transfusiebeleid in twee hoofdstukken behandeld, Hoofdstuk 4: chronische anemie en Hoofdstuk 5: acute anemie.

Met chronisch anemie wordt in deze richtlijn bedoeld anemie die niet het gevolg is van acuut bloedverlies. Dat betekent dat met acute anemie bedoeld wordt: anemie door acuut bloedverlies. Een ijzergebreksanemie door chronisch bloedverlies wordt dus beschouwd als een chronische anemie. Acute anemieën, die niet het gevolg zijn van een bloeding, vallen buiten deze definities. Enigszins arbitrair worden IC-patiënten met een acute anemie, die niet het gevolg is van een bloeding, in Hoofdstuk 5 bij acute anemie behandeld en bijvoorbeeld patiënten met een acute anemie, tengevolge van een auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) in dit hoofdstuk.

Na een korte inleiding over de pathofysiologie van anemie worden eerst algemene richtlijnen voor de behandeling van chronische anemie gegeven (4.1). Daarna worden anemieën, die het gevolg zijn van aanmaakstoornissen van erytrocyten behandeld (4.2). Het gebruik van erytropoëtine (EPO) en verwante geneesmiddelen (ESA's) bij aanmaakstoornissen wordt apart besproken (4.3). Vervolgens worden anemieën ten gevolge van afbraakstoornissen (4.4) behandeld. Het hoofdstuk eindigt met twee paragrafen over respectievelijk het erytrocytentransfusiebeleid bij neonaten (4.5) en kinderen (4.6).

De belangrijkste indicatie voor het toedienen van erytrocytenconcentraten (RBC's) is het herstellen of handhaven van een adequate zuurstofvoorziening, die is afgestemd op de behoefte van de weefsels.

Het zuurstofaanbod wordt bepaald door het hartminuutvolume, het hemoglobinegehalte (Hb) en de arteriële zuurstofverzadiging.

In rust bedraagt het zuurstofgebruik 250 mL/min. Dit betekent bij een aanbod van 1.000 mL /min, een zuurstofextractieratio van 25%. Het zuurstofgebruik kan stijgen door toename van de extractie tot boven 25% en het zuurstofaanbod kan toenemen door verhoging van het Hb en/of verhoging van het hartminuutvolume. Een laag Hb kan gecompenseerd worden door toename van de zuurstofextractie en/of verhoging van het hartminuutvolume.

Verhoging van het hartminuutvolume treedt op door toename van het slagvolume en/of de hartfrequentie. Het slagvolume kan toenemen door toename van de contractiliteit van het hart en door afname van de perifere weerstand en vermindering van de bloedviscositeit ('afterload'-reductie). In het algemeen zal bij een Hb < 5,5-6,0 mmol/L het hartminuutvolume stijgen, soms echter pas bij een Hb < 4,5-5,0 mmol/L. Meestal stijgt het hartminuutvolume door verhoging van de contractiliteit en 'afterload'-reductie, bij een gestoorde ventrikelfunctie daarentegen door verhoging van de hartfrequentie.

De cardiale toestand en in mindere mate een doorgemaakte 'transient ischemic attack' (TIA), 'cerebrovasculair accident' (CVA) of een ernstige arteria carotisstenose bepalen de mate van gebruik van reserves in zuurstofaanbod en compensatiemechanismen.

4.1 Algemene richtlijnen voor het geven van erytrocytentransfusies bij chronische anemie

Zolang de gebruikelijke reserve en compensatiemechanismen voldoende zijn om in de zuurstofbehoefte van de weefsels te voorzien, hoeft het Hb niet te worden verhoogd. Wanneer echter het zuurstofaanbod dreigt achter te blijven bij de vraag, dient overgegaan te worden tot toedienen van erytrocyten.
Het besluit om een bloedtransfusie te geven aan een patiënt met chronische anemie wordt gebaseerd op klachten van de patiënt, die duiden op een tekort aan zuurstoftransporterend vermogen en een aantal klinische parameters zoals de leeftijd van de patiënt, de snelheid waarmee anemie is ontstaan, de oorzaak van anemie, cardiale en/of pulmonale problematiek met als gevolg verminderde zuurstofreserve en compensatiemogelijkheden. Ook het Hb kan hierbij worden betrokken.
Uit onderzoek is gebleken dat een laag Hb vaak goed verdragen wordt. Bij 32 gezonde proefpersonen in rust werd bij een acute isovolemische hemodilutie tot een Hb van 3 mmol/L een adequate zuurstofvoorziening gehandhaafd (Weiskopf 1998). 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).

Overige overwegingen
Recent zijn een aantal studies verschenen waaruit blijkt dat pre-operatieve anemie een risicofactor is voor postoperatieve mortaliteit.
Voor aanbevelingen van behandeling van pre-operatieve anemie zie CBO-richtlijn 'Het preoperatieve traject', 2010 (www.cbo.nl).

De volgende aanbevelingen zijn niet evidence-based, maar berusten op expert-opinion (mening van de werkgroep) en internationale richtlijnen.

Aanbevelingen 4.1

1. De enige indicatie voor een therapeutische erytrocytentransfusie bij een chronische anemie is een symptomatische anemie*.
2. Een Hb < 3 mmo/L is een absolute indicatie voor een erytrocytentransfusie.
3. Profylactische erytrocytentransfusies kunnen geïndiceerd zijn voor een asymptomatische chronische anemie bij een patiënt zonder cardiopulmonale beperkingen en een Hb < 4 mmol/L.
4. Profylactische erytrocytentransfusies kunnen geïndiceerd zijn bij beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden c.q. risicofactoren conform tabel 5.2, de 4-5-6-regel, in Hoofdstuk 5.
5. Indien er geen duidelijke beperkte cardiopumonale compensatiemogelijkheden c.q. risicofactoren zijn, kunnen de volgende Hb-triggers worden gehanteerd voor profylactische erytrocytentransfusies bij chronische anemie:

Leeftijd (jaren)	**Hb trigger (mmol/L)**
< 25	3.5- 4.5
25-50	4.0 -5.0
50-70	5.5
> 70	6.0

Voor de aanbevelingen 1, 3 en 4 geldt: mits geen betere alternatieve behandeling mogelijk.

*symptomen van anemie: tachycardie, dyspneu, hartkloppingen, angina pectoris, duizeligheid, syncope, de novo ST depressie of elevatie op het ECG en nieuwe ritmestoornis op het ECG

4.2 Aanmaakstoornissen

4.2.1 Essentiële nutriëntendeficiënties (ijzer, foliumzuur, vitamine-B12)

IJzergebrek

IJzergebrek komt ook in de Westerse wereld voor; circa 10% van vrouwen en ouderen heeft ijzertekort (Looker 1997). IJzergebrek op de kinderleeftijd komt in Nederland vooral voor bij ex-prematuren, kinderen van allochtone ouders die veel koemelk krijgen, asielzoekers en pubers met een eenzijdig eetpatroon met onvolwaardige voeding. In een prospectieve studie bij 100 oudere orthopedische patiënten werd preoperatief bij 18% een ijzergebreksanemie (Hb < 7,5 mmol/L) aangetoond. Na vier weken ijzersubstitutie was het Hb significant met gemiddeld 0,7 mmol/L verbeterd. De patiënten zonder anemie werden gerandomiseerd tussen vier weken ijzermedicatie (pre- en postoperatief) en geen medicatie. De groep behandeld met ijzer (Fe) had in de eerste postoperatieve week een significant hoger (> 0,5 mmol/L) Hb vergeleken met de groep die geen Fe kreeg, zonder dat een significant verschil in transfusiebehoefte bij de operatie zichtbaar was (Andrews 1997). Een vergelijkbare gerandomiseerde studie in asymptomatische patiënten met colorectale kanker liet eveneens een hoger uitgangs-Hb zien in de groep met ijzersuppletie, maar hier werd eveneens een significante vermindering van het aantal getransfundeerde eenheden gezien (gemiddeld van 2 naar 0) (Liddler 2007). Munoz toonde aan dat intraveneuze toediening van ijzer aan patiënten, die preoperatief een anemie hadden, het Hb-gehalte 2.0 g/L (1.2 mmol/L) liet stijgen (Munoz 2009). Een andere studie onderzocht het effect van 3 weken postoperatief toedienen van oraal ijzer na totale knie artroplastiek; er was geen duidelijk verschil in hoogte

en herstel van Hb na operatie (Mundy 2005). In een recent onderzoek werd geen relatie tussen de preoperatieve ijzerstatus en de noodzaak tot peri- of postoperatieve transfusie gevonden. Wel bleek het preoperatieve Hb-gehalte voorspellend voor de peri- en/of post-operatieve tranfusiebehoefte te zijn (Fotland 2009).

Nutritionele megaloblastaire anemie kan worden veroorzaakt door:

- Foliumzuurdeficiëntie door voedingsdeficiëntie en/of alcoholisme, verhoogd verbruik zoals bij hemolyse en zwangerschap, medicamenten (trimethoprim en methotrexaat) en malabsorptie.
- Vitamine-B12 deficiëntie door malabsorptie bij pernicieuze anemie, gastritis of na gastrectomie of door voedingsdeficiëntie bij strikt veganisme.

Overigens kan ook bij myelodysplasie en auto-immuun hemolytische anemie het bloedbeeld macrocytair zijn.

Megaloblastaire anemieën worden slechts bij een zeer laag Hb (< 3-4 mmol/L) symptomatisch vanwege de langzame ontstaanswijze en de daarmee gepaard gaande compensatie voor zuurstoftransport. Bij vermoeden op deze megaloblastaire anemieën bestaat de behandeling uit toediening van vitamine-B12 en foliumzuur, nadat tevoren bloed is afgenomen voor diagnostiek. Slechts in extreem ernstige gevallen kan een transfusieindicatie ontstaan, zoals ernstig hartfalen of ernstige cardiale ischemie. Toediening van vitamine-B12 bij dergelijke ernstige anemieën zal geen snelle correctie waarborgen, waarmee een transfusie geïndiceerd kan zijn. In alle andere gevallen dient transfusie te worden vermeden.

Conclusies 4.2.1

Niveau 4	Slechts bij een extreem laag Hb-gehalte zijn anemieën door nutriënten-deficiëntie(s) indicatie voor bloedtransfusie. *D Mening van deskundigen*

Niveau 2	Het preoperatieve Hb-gehalte is van invloed op de perioperatieve transfusiebehoefte. Preoperatieve screening en substitutie van ijzergebreksanemie kan het postoperatieve Hb verbeteren. *B Fotland 2009, Munoz 2009, Liddler 2007, Andrews 1997*

Aanbevelingen 4.2.1

1. Anemieën door nutriëntendeficiënties zijn geen indicatie voor transfusie, tenzij de ernst van de anemie de absolute transfusieindicatie bereikt (Hb < 3 mmol/L) of wanneer er hypoxische verschijnselen in rust zijn.
2. Bij patiënten, die een electieve, grote operatieve ingreep ondergaan, is het aanbevelenswaardig een eventuele ijzergebreksanemie minimaal vier weken voor de operatie te behandelen.

4.2.2 Beenmerginsufficiëntie

Beenmerg–aplasie inducerende behandelingen
Met name in de hemato-oncologie kunnen aplasie-inducerende behandelingen in korte tijd een anemie veroorzaken, waardoor sommige hematologen eerder (dat wil zeggen bij een hoger Hb) erytrocytentransfusies geven. Bovendien hebben deze patiënten vaak een diepe trombopenie zodat voor een goede hemostase mogelijk een hoger Hb gewenst is. Een restrictief erytrocytentransfusiebeleid (Hb trigger 4.5-5.5 mmol/L, afhankelijk van leeftijd en symptomen) vergeleken met een liberalere trigger (Hb 6.0 mmol/L) bleek niet tot meer trombocytentransfusies of bloedingscomplicaties te leiden (Jansen 2004).

Solide tumoren
Anemie bij niet-hematologische maligniteiten is meestal het gevolg van een chronische ziekte en niet van de verdringing van de hematopoëse door beenmergmetastasen.
Chemotherapie, radiotherapie, hemolyse (microangiopathie), coagulopathie en bloedingen kunnen bijdragen aan het ontstaan van anemie. Tevens bestaat er bij solide tumoren een (relatief) tekort aan erytropoëtine (Miller 1990). Niet alle patiënten met solide tumoren ontwikkelen anemie. Bij de eerstelijns chemotherapie ontvangen gemiddeld 12% (95%-relatieve odds-ratio (BI):9-34) van de volwassen patiënten transfusies terwijl 18-52% ooit bloedtransfusies ontvangt (Skillings 1999/1993). Tijdens platinabevattende chemotherapie komt anemie frequenter voor (Wood 1995, Skillings 1993). Er zijn geen gerandomiseerde studies over de relatie tussen de hoogte van Ht en het effect van chemotherapie en/of radiotherapie op de ziekte. Patiënten met kanker ontvangen vaak transfusies bij een Hb < 6 mmol/L, vooral als zij verder een actief leven leiden, maar deze grens is niet gebaseerd op onderzoek.

Overige overwegingen
Een apart punt van discussie is of allogene transfusies de immuniteit van de patiënt tegen tumoren kunnen remmen en daardoor, na in principe curatieve chirurgische behandeling, relaps van kanker kunnen bevorderen (zie Hoofdstuk 7.2.12).

Aanbeveling 4.2.2

Gerandomiseerd onderzoek naar de relatie tussen anemie en eventueel verminderde effectiviteit van chemo-/radiotherapie is wenselijk.

Lymfatische maligniteiten
Ongeveer 70% van de patiënten met multipel myeloom (MM) en circa 25% van de patiënten met een non-Hodgkin lymfoom ontwikkelt een anemie tijdens de behandeling.
Patiënten met chronisch lymfatische leukemie (CLL) kunnen een anemie ontwikkelen door autoantistoffen (immuunhemolyse (AIHA), zie paragraaf 4.4.5), door verdringing van de erytropoëse of door chemotherapie. Patiënten met een immuun-gemediëerde hemolyse worden daarvoor behandeld volgens de protocollen die zijn ontwikkeld voor patiënten met idiopathische AIHA (zie paragraaf 4.4.5). Indien anemie het gevolg is van beenmergverdringing zal deze verbeteren bij respons op therapie. Er zijn voor deze aandoening geen studies over Hb-triggers voor transfusie.

Aanbeveling 4.2.2

1.	Patiënten met een immuun-gemediëerde hemolyse bij CLL dienen te worden behandeld volgens de protocollen die zijn ontwikkeld voor patiënten met idiopathische AIHA. Zie ook paragraaf 4.4.5.

Transfusierisico's (zie ook Hoofdstukken 2 en 7)
Voor bestraling van erytrocyten: zie Hoofdstuk 2.2.4 (Tabel 2.1)

Patiënten met lymfoproliferatieve ziekten ontvangen minder transfusies dan patiënten met myeloïde aandoeningen. Ook zijn er gegevens die wijzen op een verminderde immuunrespons op allo-antigenen (al of niet als gevolg van de aard van de behandeling) (Schonewille 1999, Fluit 1990). Derhalve is de kans op het ontstaan van irregulaire erytrocytenantistoffen bij patiënten met lymphoproliferatieve aandoeningen klein.

Myeloïde aandoeningen
Patiënten met acute myeloïde leukemie ontvangen in de regel multipele erytrocyten- en trombocytentransfusies; bij chronische myeloïde leukemie zijn transfusies nodig bij transplantatie of in de (pre)terminale stadia van de ziekte. Patiënten met myelofibrose, die vaak splenomegalie hebben, hebben minder baat bij erytrocytentransfusies. De grootste chronische transfusiebehoefte bestaat bij de myelodysplasieën. Er zijn geen onderzoeken naar optimale transfusietriggers bij deze aandoeningen. Overigens zijn ook voor acute myeloïde leukemie geen bewijzen voor een specifiek transfusiebeleid van rode bloedcellen (Milligan 2006).
Patiënten met myelodysplasie zijn meestal ouder (gemiddeld 68 jaar) op het moment dat de diagnose gesteld wordt. Meer dan 90% heeft erytrocytentransfusies (20-30 eenheden/jaar) nodig, vaak zonder andere behandeloptie. Afhankelijk van de vorm van myelodysplastisch syndroom (MDS) en de levensverwachting dient ijzerchelatietherapie te worden gegeven (zie Hoofdstuk 7) .

4.2.3 Anemie bij chronische nierinsufficiëntie

Zie NFN-richtlijn Anemie bij chronische nierinsufficiëntie 2009 met een update in 2010 (http://www.nefro.nl/home/richtlijnen)

4.2.4 Anemie bij chronische ziekten, exclusief nierfalen/maligniteit

Bij chronische anemie is er een stijging van het 2,3-DPG in de erytrocyten, met een rechtsverschuiving in de O2-dissociatiecurve. Het is daardoor in het algemeen niet nodig om te transfunderen boven een Hb-gehalte van 5.0 mmol/L, uitgezonderd wanneer er tekenen zijn van verminderde oxygenatie (Liumbruno 2009).

HIV-infectie
Bij HIV-infectie zijn er verschillende begrepen en onbegrepen oorzaken van anemie, zoals auto-antistoffen, proteaseremmers, beenmerginfiltratie en 'anemie bij chronische ziekte'.

Deze hangen samen met verhoogde spiegels van TNF-alfa en IL-6 en een inadequate erytropoëtinerespons op anemie, met name in het geavanceerde stadium van de infectie.
Overigens is bij gebruik van de nieuwe generatie proteaseremmers anemie geen groot probleem meer.
Ondanks T-celdeficiëntie bij HIV-infectie zijn er nooit meldingen geweest van TA-GVHD. Bestraling van bloedproducten is voor HIV patiënten daarom ook niet geïndiceerd.

Inflammatory bowel disease (IBD)
Bij IBD kan anemie ontstaan door 'anemie bij chronische ziekte', bloedverlies en mal-absorptie. De Hb-concentratie kan weliswaar tot < 5 mmol/L dalen, maar omdat het vaak jonge mensen betreft die bij een laag Hb geen vitale klachten hebben, worden transfusies in het algemeen niet gegeven. Bij > 50% van de patiënten verbetert het Hb door ijzertoediening (Gasche 1997).
Uit oudere observationele studies zijn er aanwijzingen dat bloedtransfusies, toegediend bij darmoperaties wegens de ziekte van Crohn, een gunstig immunomodulerend effect hebben en het interval tot een volgende exacerbatie verlengen. In een meta-analyse van 4 van de 7 historische studies werden hiervoor echter onvoldoende argumenten gevonden (Hollaar 1995).

Conclusies 4.2.4

Niveau 3	Bij chronische ziekten is er door een rechtsverschuiving van de zuurstof-dissociatiecurve een lagere transfusiedrempel. *C Liumbruno 2009*

Niveau 3	Bij HIV-geïnfecteerde patiënten is, ondanks het toedienen van onbestraalde bloedproducten, nog nooit een TA-GvHD gerapporteerd. *C Collier 2001* *D SHOT-rapporten 1996-2009*

Niveau 3	Bij IBD kan door adequate ijzersuppletie het Hb verbeteren bij > 50% van de patiënten. *C Gasche 1997*

Aanbevelingen 4.2.4

1.	Bij anemie van chronische ziekten is er zelden een transfusieindicatie bij een Hb> 5.0 mmol/L.
2.	Bij inflammatory bowel disease (IBD)-patiënten met anemie dient er onderzoek naar ijzertekort verricht te worden en indien aanwezig adequate ijzersuppletie gegeven te worden.
3.	De werkgroep is van mening dat een HIV-infectie geen indicatie is voor bestraling van bloedproducten.

4.2.5 Anemie in de zwangerschap

Er is weinig tot geen gecontroleerd onderzoek dat essentiële vragen over transfusiebeleid in de zwangerschap op een adequate wijze beantwoordt. De aanwezige richtlijnen baseren zich met name op consensus (KNOV-richtlijn 2010, BCSH BTTF 1998, Simon 1998, ACOG 1994). Binnen de gynaecologie worden transfusies vooral perioperatief mét of zonder een oncologische achtergrond gegeven, waarbij de indicaties identiek zijn aan die bij de algemene chirurgie. Ook de chronische anemie op basis van menstruatiestoornissen onderscheidt zich niet van andere situaties van chronische ijzergebreksanemie (zie paragraaf 4.2.1).
Bij ijzersuppletie in de zwangerschap wordt gestreefd naar een ferritinegehalte van > 80 μg/L (Elion-Gerritzen 2001). Over de behandeling van anemie met erytropoëtine tijdens de zwangerschap bestaat nog weinig ervaring. Hetzelfde geldt voor de behandeling van postpartum ontstane anemie (Dodd 2004).
Voor de diagnostiek van anemie in de zwangerschap wordt verwezen naar de gelijknamige KNOV-richtlijn uit 2010 (KNOV-richtlijn 2010).
Circa 30-35% van de Nederlandse zwangeren is van allochtone afkomst en heeft een verhoogde incidentie van Hb-pathie (zie voor transfusieproblematiek in de zwangerschap bij patiënten met sikkelcelanemie paragraaf 4.2.2.2).

Productkeuze
Tijdens de zwangerschap dient transmissie van bepaalde virussen via donorbloed (met name Parvo-B19) te worden voorkomen ter preventie van foetale morbiditeit en sterfte (Gezond-heidsraad: zie paragraaf 2.2.6, Hofmeyr 2001, BCSH BTTF 1998).
Er zijn geen gegevens betreffende overdracht van Parvo-B19 via bloedtransfusies aan gravidae. Wel is bekend dat Parvo-B19 infectie tijdens het eerste trimester bij circa 10% intra-uteriene vruchtdood als gevolg van hydrops veroorzaakt (Tolfvenstam 2001). De Gezondheidsraad adviseerde in 2002 aan seronegatieve gravidae in het eerste en tweede trimester Parvo-B19 veilige transfusies toe te dienen (Gezondheidsraad rapport 2002). Voor de richtlijnen ter preventie van Parvo-B19 zie Hoofdstuk 2.2.6.
Vrouwen vóór en in de reproductieve levensfase dienen cEK compatibele ery's te krijgen om de vorming van antistoffen, die de hemolytische ziekte van de pasgeborene kunnen veroorzaken, te voorkomen (zie ook Hoofdstuk 3.7.1, selectie cEK compatibele erytrocyten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd).

Conclusies 4.2.5

Niveau 3	Parvo-B19 infectie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap veroorzaakt bij circa 10% intra-uteriene vruchtdood als gevolg van hydrops. *C Tolfvenstam 2001*

Niveau 4	Tijdens het eerste en tweede trimester wordt bij seronegatieve gravidae geadviseerd Parvo-B19 overdracht door transfusies te voorkomen door selectie van Parvo-B19 veilige producten. *D Gezondheidsraad 2002*

Niveau 3	Bij ijzersuppletie in de zwangerschap dient men te streven naar een ferritinegehalte > 80 μg/L. *C Elion-Gerritzen 2001*

Overige overwegingen

Er zijn veel overeenkomsten in de richtlijnen voor transfusie bij zwangeren, maar er bestaat slechts weinig wetenschappelijke onderbouwing waaruit men kan concluderen dat het voorzorgsprincipe leidend is.

Aanbevelingen 4.2.5

1. De noodzaak voor een transfusie tijdens de zwangerschap dient per patiënt afhankelijk van onderliggend lijden en de toestand van het kind te worden overwogen.
2. Bij ijzergebreksanemie in de zwangerschap kan ijzersuppletie worden overwogen.
3. Bij seronegatieve zwangere vrouwen worden Parvo-B19 veilige transfusies aanbevolen (zie Hoofdstuk 2.2.6).
4. Een vrouw in de (pre)fertiele leeftijd dient cEK-compatibele erytrocytentransfusies te ontvangen (zie ook Hoofdstuk 3.7.1).

4.2.6 Beenmerg-/stamcel-transplantaties

Hemolyse bij major ABO-incompatibiliteit

Transfusiereacties kunnen optreden door antistoffen van de ontvanger tegen cellen van de donor; meestal betreft dit anti-A- en/of anti-B-antistoffen.

Met name in beenmerg is een grote hoeveelheid (> 700 mL, circa 40% van het beenmergvolume) erytrocyten aanwezig. Er zijn verschillende opties om transfusiereacties door hemolyse te voorkomen/reduceren (Klumpp 1995). Ieder centrum heeft een eigen empirisch verkregen handelwijze (Lapierre 2000). Bij volwassenen wordt veelal alleen het erytrocytenvolume van het beenmerg-/stamcelproduct gereduceerd tot < 15 mL indien de patiënt een IgG en/of IgM-titer groter dan 16 heeft in combinatie met langzame toediening en met goede hydratie van de patiënt. De toedieningsnelheid moet aangepast worden aan de anti-A en/of anti–B titer van de patiënt (hoe hoger des te langzamer toedienen). Bij kinderen is verdere reductie van het erytrocytenvolume tot < 10 mL aanbevolen (Rowley 2000). De hoogte van IgG/IgM-titer tussen de centra is niet gestandaardiseerd. Bij major ABO-incompabiliteit kunnen de iso-agglutininen van de ontvanger tot na dag 200 bestaan (Herschko 1980), de titer kan de eerste drie weken na transplantatie nog stijgen (Sniecinski 1988, Ochelford 1982). Complicaties zijn, behalve vertraagde hemolytische reacties, verlengde aplasie en ‘pure red cell aplasia’ (Fitzgerald 1999, Salmon 1999, Lyding 1999, Laurencet 1997, Oziel-

Taleb 1997, Bornhauser 1997, Moog 1997, Toren 1996, Greeno 1996, Lopez 1994, Sniecinski 1988, Hows 1986, Warkentin 1983).

Hemolyse bij minor-ABO incompatibiliteit
Bij minor ABO-incompatibiliteit bevelen sommige centra aan het plasma te verwijderen indien de donor een IgG- en/of IgM-titer ≥ 128 heeft. De consensus van Societe Francaise de Greffe de Moelle beveelt zelfs wassen van het transplantaat aan bij titer > 32. Een goede middenweg is plasmareductie bij titer >32 (Rowley 2000, Lapierre 2000).
Anti-A/anti-B-antistoffen van de donor kunnen ook worden gestimuleerd door (weefsel)expressie van bloedgroep A en/of B bij de patiënt. Bij prospectieve follow-up ontstaat gedurende de eerste 3 weken na beenmergtransplantatie (BMT)/perifeer bloed stamceltransplantatie (PBSC) bij circa 25% van de ontvangers een positieve DAT (Lapierre 2000, Rowley 2000, Hows 1997).
Passenger-B-cellen in het transplantaat worden meestal na 7-14 dagen gestimuleerd. Na transplantatie blust de antistofproductie meestal na enkele weken uit. Met name na niet-myelo-ablatieve conditionering en PBSC, is tussen dag 5 tot 14 na transplantatie levensbedreigende hemolyse beschreven, waarbij in 1-3 dagen het gehele circulerende RBC-volume van de ontvanger wordt afgebroken (Lapierre 2000, Bolan 2001, Salmon 1999, Hows 1997, Laurencet 1997, Oziel-Taleb 1997, Toren 1996, Greeno 1996, Lopez 1994, Gajewski 1992, Warkentin 1983), evenals compatibele donortransfusies als 'innocent bystander'.

Non-ABO-bloedgroep-specifieke antistoffen
Deze kunnen afkomstig zijn van donor of ontvanger en gericht zijn tegen stamceldonor, ontvanger of bloeddonor. Multipele specificiteiten als D, c, Cw, e, E, Jka, Le zijn gevonden (Lapierre 2001, Bornhauser 1997, Godder 1997, Lopez 1994).
In een gerandomiseerde studie trad vorming van irregulaire antistoffen frequenter op na PBSC (3/21) dan na BMT (0/28) (Lapierre 2001). Het identificeren van de specificiteit is gemakkelijker indien pretransplantatie erytrocytentypering van donor en ontvanger bekend zijn.

Aspecifieke auto-antistoffen
Deze kunnen tot > 2 jaar na transplantatie ontstaan, samenhangend met immuundeficiëntie, CMV-infectie, ongerelateerde donoren en GVHD. De frequentie is circa 4% (Sanz 2007). In principe is de auto-antistofvorming self-limiting indien immunologisch herstel is bereikt, alhoewel door hemolyse, multi-orgaanfalen of refractaire trombocytopenie de afloop bij 50% van de patiënten fataal is (Horn 1999, Chen 1997, Drobyski 1996, Lord 1996).

Conclusies 4.2.6

Niveau 3	Ieder centrum heeft een eigen empirisch verkregen handelwijze ten aanzien van het voorkomen/reduceren van hemolytische reacties bij stamcel-/beenmergtransplantaties. Bij volwasenen wordt het RBC-volume veelal gereduceerd tot < 15 mL indien de patiënt een IgG en/of IgM-titer van > 16 heeft in combinatie met langzame toediening en met goede hydratie van de patiënt. Bij kinderen wordt het RBC-volume tot < 10 mL gereduceerd. *C Rowley 2000, Lapierre 2000*

Niveau 3	Bij minor ABO-incompatibiliteit bevelen sommige centra aan het plasma uit het stamcel-/beenmergtransplantaat te verwijderen indien de donor een IgG- en/of IgM-titer ≥ 128 heeft. De consensus van Societe Francaise de Greffe de Moelle beveelt zelfs wassen van het transplantaat aan bij titer > 32. Een goede middenweg is plasmareductie bij titer > 32. *C Rowley 2000, Lapierre 2000*

Niveau 3	Na BMT/PBSC dienen bloedproducten die ABO/RhD-compatibel zijn met donor EN ontvanger te worden getransfundeerd. *C Klump 1995; Rowley 2000; Hershko 1980; Chan 1983; Ockelford 1982; Sniecinski 1988; Warkentin 1983; Bornhauser 1997; Toren 1996[1]; Greeno 1996; Laurencet 1997; Oziel-Taleb 1997; Fitzgerald 1999; Salmon 1999; Lopez 1994; Hows 1997; Lapierre 2001; Gajewski 1992; Bolan 2001; Godder 1997; Lapierre 2000; Hows 1996; Heal 1999; Benjamin 1999*

Niveau 3	Bij transplantatie van stamcel/beenmerg van een niet-verwante donor/haplo-identieke donor, en indien donor en ontvanger beiden CMV seronegatief zijn, worden door sommige centra tevens CMV seronegatieve bloeddonoren geselecteerd. Tevens dienen cellulaire bloedproducten vanaf conditionering voor transplantatie te worden bestraald ter preventie van GVHD. *C Labar 2000*

Overige overwegingen

De werkgroepleden zijn mening dat het belangrijk is om over zo compleet mogelijke pre-transplantatiegegevens te beschikken, ook van een niet-verwante donor in verband met posttransplantatiehemolyse.

Ter preventie van antistof-gemedieerde hemolyse van erytrocyten wordt in geval van minor en major bloedgroepantagonisme geadviseerd om tot minimaal 1 jaar na transplantatie met donor en ontvanger compatibele of O erytrocyten te transfunderen.

In Frankrijk worden nationale protocollen gehanteerd en geëvalueerd voor het transfusiebeleid na transplantatie. Het zou wenselijk zijn dit ook in Nederland te realiseren.

Aanbevelingen 4.2.6

1.	Ter preventie van hemolyse bij toediening van een major ABO-incompatibel stamcel-/beenmerg transplantaat aan een volwassen ontvanger dient bij IgG en/of IgM titer > 16 te worden gestreefd naar < 15 mL erytrocyten in het transplantaat. De toedieningsnelheid moet aangepast worden aan de titer. Bij kinderen is < 10 mL erytrocyten aanbevolen.
2.	Bij minor ABO-incompatibiliteit wordt plasmareductie van het transplantaat aanbevolen bij titer > 32.
3.	Bloedproducten voor stamceltransplantatiepatiënten dienen te worden bestraald (zie ook tabel Hoofdstuk 2.2.4).
4.	Stamceltransplantatiecentra dienen richtlijnen te hebben voor het beleid bij ABO-incompatibiliteit tussen donor en ontvanger.
5.	Landelijke afstemming van deze onder aanbeveling 4 genoemde richtlijnen is gewenst.

4.3 Het gebruik van ESA's /EPO bij aanmaakstoornissen

Erytropoëse Stimulerende Agentia (ESA's of erytropoëtische groeifactoren) is een soortnaam voor geneesmiddelen die de aanmaak van erytrocyten stimuleren. Verreweg het belangrijkste ESA is erytropoëtine (EPO). Er zijn een aantal soorten EPO: epoëtine alfa, epoëtine beta en darbepoëtine alfa, dat een langere halfwaardetijd heeft dan epoëtine alfa en beta. In dit hoofdstuk zullen wij ESA gebruiken als de betreffende literatuur Erytropoëse Stimulerende Agentia of ESA gebruikt en EPO als er over erytropoëtine, epoëtine, darbepoëtine of EPO wordt gesproken.

4.3.1 Gebruik ESA's bij patiënten met anemie bij kanker

Bij solide tumoren en bij niet-myeloïde hematologische maligniteiten bestaat een (relatief) tekort aan erytropoëtine (Miller 1990), alhoewel er geen verband werd gevonden tussen de erytropoëtinespiegel en de respons op EPO (Oberhoff 1998).
Het effect van EPO op de transfusiebehoefte (en de Hb-concentratie) bij patiënten die in verband met solide tumoren chemotherapie kregen, is in gerandomiseerde studies onderzocht. Het percentage patiënten dat getransfundeerd werd, was in de EPO-groepen significant lager (Oberhoff 1998). In de Cochrane-reviews van Bohlius is de werkzaamheid van ESA's voor de uitkomst bloedtransfusiebehoefte bij patiënten met anemie en kanker (zowel solide tumoren als hematologische maligniteiten) onderzocht (Bohlius 2004, 2006 en 2009). In 57 gerandomiseerde onderzoeken met 9.353 patiënten werd gevonden dat ESA' s de noodzaak van bloedtransfusies significant reduceerden vergeleken met de controle-

behandeling die bestond uit placebo of geen erytropoëtine (RR 0,64 (0,60-0,68) (Bohlius 2006). De kwaliteit van leven, die werd onderzocht in een aantal studies, was statistisch significant beter bij behandeling met EPO (Littlewood 2001, Jones 2004).
Onlangs verscheen een review betreffende de studies naar het effect van recombinant erytropoëtine bij kinderen behandeld met chemotherapie wegens kanker. In deze review werd geconcludeerd dat EPO leidt tot een stijging van het Hb-gehalte, de behoefte aan allogeen bloed vermindert en geen invloed heeft op de kwaliteit van leven of de overleving. Op grond van deze resultaten wordt overigens algemeen gebruik van EPO niet aangeraden (Marec-Berard 2009).

Gebruik van EPO reduceert dus statistisch significant het percentage patiënten dat transfusie ondergaat, maar de afname aan toegediende erytrocyten concentraten (EC) is relatief gering. In de gebruikte doseringen en duur van toediening bespaarde EPO 1 eenheid EC of minder. In 2002 heeft een werkgroep van de American Society for Haematology (ASH) en de American Society of Clinical Oncology (ASCO) richtlijnen voor de praktijk uitgegeven die zijn gebaseerd op 22 gerandomiseerde studies, waarvan er zes dubbelblind waren. Het advies is om bij een Hb < 6,2 mmol/L EPO te overwegen in een zo laag mogelijke dosering (Rizzo 2002, 2010). De richtlijn van de 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) richt zich op het gebruik van ESA's bij patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie (Bokemeyer 2007). De richtlijn is gebaseerd op 43 onderzoeken. In 29 onderzoeken bij chemotherapie, waarvan vier gerandomiseerd en dubbelblind, wordt lagere bloed-transfusiebehoefte gerapporteerd (tot 20% vergeleken met controlepersonen). In 35 onderzoeken, waarvan drie gerandomiseerd en dubbelblind, is de kwaliteit van leven onderzocht. In deze drie is een niet in grootte aangeduide verbetering van het hemoglobinegehalte met EPO (epoëtine alfa of recombinant humaan erytropoëtine) gevonden. Er is in zes onderzoeken, waarin dit is gerapporteerd, geen verschil in sterfte gevonden. Bij patiënten met radiotherapie is geen gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gedaan naar de transfusiebehoefte en kwaliteit van leven.
Voor definitieve uitspraken over kwaliteit van leven, bloedbesparing en kosten-effectiviteitanalyse door epoëtine is gerandomiseerd onderzoek gewenst, waarbij in beide armen van de onderzoeksgroep naar een zelfde Hb wordt gestreefd.

Conclusies 4.3.1

Niveau 1	De erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) reduceren de noodzaak van bloedtransfusies bij patiënten met een chemotherapie geassocieerde anemie bij solide tumoren en hematologische maligniteiten significant vergeleken met de controlebehandeling bestaande uit placebo of geen erytropoëtische groeifactor (RR 0,64 (0,60-0,68). *A1 Bohlius 2006, 2004*

Niveau 1	Uit observationeel en gerandomiseerd onderzoek blijkt dat toedienen van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) geassocieerd is met een significant hoger Hb, reductie van het aantal patiënten dat een transfusie nodig heeft en afname van het toegediend erytrocytenvolume bij patiënten met solide tumoren en hematologische maligniteiten en een chemotherapie geassocieerde anemie. Het aantal transfusies dat wordt bespaard is echter gering (< 1 eenheid EC per behandelcyclus). *A2 Littlewood 2001, 2003, Oberhoff 1998*

Niveau 4	De ASH/ASCO en EORTC adviseert erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) te overwegen voor patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie bij een Hb < 6,2mmol/L. *D Bokemeyer 2007, Rizzo 2010*

Aanbevelingen 4.3.1

1. Erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) dienen alleen gebruikt te worden voor de behandeling van patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie bij kanker met het doel bloedtransfusies te besparen (zie ook aanbeveling 1 bij 4.3.2).
2. De behandelend arts dient de potentiële gevaren (trombose, verminderde overlevingsduur) en voordelen (minder transfusies) van ESA's en de potentiële gevaren (ernstige infecties, immunologische bijwerkingen) en voordelen (snelle Hb stijging) van bloedtransfusies met de patiënt te bespreken.
3. Gebruik van EPO bij patiënten met kanker voor andere indicaties dan de behandeling van een door chemotherapie geïnduceerde anemie wordt afgeraden.

4.3.2 De effecten van ESA's op mortaliteit en overleving van patiënten met kanker

Het is aangetoond dat EPO bij patiënten met solide tumoren en een door chemotherapie geïnduceerde anemie de behoefte aan transfusies vermindert en ook het aantal toe te dienen eenheden reduceert. Het is echter ook aangetoond dat EPO het risico op trombo-embolische complicaties verhoogt (Bohlius 2006). Het is onduidelijk of en hoe EPO de respons van kanker op therapie beïnvloedt en wat de gevolgen zijn op de lange termijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd gezocht naar systematische reviews van RCT's naar het effect op sterfte en lange termijnoverleving van met EPO behandelde patiënten.

In een Cochrane-review uit 2006 bleek EPO de transfusiebehoefte te verlagen (Relatief Risico = RR 0.64; CI 0.60,0.68; 42 trials, N=6510), maar het risico op trombo-embolische complicaties was verhoogd (RR 1.67; CI 1.35,2.06; 22 trials; n=6769). Er was onzekerheid over het effect op de overleving (HR 1.08; 95% CI 0.99,1.18) (Bohlius, 2006).

In een zeer recente meta-analyse, gebaseerd op data van individuele patiënten, bleek dat de sterfte zowel tijdens de actieve studieperiode verhoogd was (Hazard Ratio = HR 1.17; CI 1.06,1.30), als op de lange termijn (HR 1.06; CI 1.00, 1.12). Voor met chemotherapie

behandelde patiënten bleek dit effect minder sterk: HR-sterfte in studieperiode 1.10; CI 0.98,1.24 en HR lange termijn overleving 1.04; CI 0.97,1.11. De test voor interactie tussen EPO en chemotherapie op de overleving was echter niet significant (p=0.42), duidend op een vergelijkbaar effect als bij de totale groep patiënten (Bohlius, 2009), waarbij opgemerkt dient te worden dat chemotherapie in geïnduceerde anemie een andere genese heeft en als zodanig niet direct vergeleken kan worden met de totale groep kankerpatiënten met anemie, die niet door chemotherapie is veroorzaakt.

Conclusie 4.3.2

Niveau 1	EPO-gebruik bij kankerpatiënten verhoogt de sterfte met ongeveer 17% (6%-30%) en verslechtert ook de overleving na 6 maanden. Voor met chemotherapie behandelde kankerpatiënten met anemie bleek het risico op sterfte (slechts) 10% hoger te zijn met ook een verminderde lange termijnoverleving. *A1 Bohlius 2009*

Overige overwegingen

Gezien het feit dat de gunstige effecten van EPO tot nu toe alleen zijn aangetoond bij volwassen patiënten met solide tumoren en een chemotherapie geassocieerde anemie (zie 4.2.1 en 4.2.3) en de verhoging van de mortaliteit ook bij patiënten met kanker zonder chemotherapie is aangetoond (deze paragraaf: 4.2.2) bestaat er volgens de werkgroep alleen een indicatie voor EPO-gebruik bij patiënten met solide tumoren en chemotherapie geïnduceerde anemie.

Aanbevelingen 4.3.2

1.	De therapeutische indicatie voor EPO dient strikt gevolgd te worden. Dit wil zeggen dat behandeling met EPO alleen geïndiceerd is bij volwassen patiënten met chemotherapie geïnduceerde anemie met een niet-myeloïde maligniteit. Hierbij dient het start Hb ≤ 6,2 mmol/L te zijn en het streef Hb 6,2 – 7,4 mmol/L.
2.	De behandeling met EPO dient gestaakt te worden bij een Hb > 8,2 mmol/L.

Tabel 4.3.2: Evidence tabel

auteur, jaar	studiedesign	nivo/kwaliteit	populatie	kenmerken studie	Resultaten
Bohlius, 2006	systematische review en meta-analyse	A1 search, selectie, kwaliteitsbeoordeling, analyse +	6510 patiënten uit 42 trials		Risico op trombo-embolische complicaties was verhoogd (RR 1.67; 95% CI 1.35,2.06; 35 trials; n=6769) Onzekerheid over het effect op de overleving (HR 1.08; 95% CI 0.99,1.18; 42 trials, n=8167)
Bohlius, 2009	systematic review; individual patient data meta-analysis	A1 search, selectie, kwaliteitsbeoordeling, analyse +	13933 kankerpatiënten uit 53 trials	21-63000 IU* EPO/week gedurende 8-52 weken; mediane follow-up 6.2 maanden; active study period 3.7 maanden	EPO verhoogt mortaliteit gedurende actieve studieperiode (HR 1.17; 95% CI 1.06 - 1.30) en verslechtert de overleving (HR 1.06; CI 1.00 - 1.12). Voor met chemotherapie behandelde patiënten was de HR 1.10; CI 0.98 - 1.24 en voor de overleving 1.04; 95% CI 0.97 - 1.11. interactie: p=0.42

* darbepoetine: 100-157.5 μg/week
RR relatief risico
HR hazard ratio
CI confidence interval

4.3.3 Het gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) bij myeloïde aandoeningen

Het effect van ESA's is bij myeloïde aandoeningen beperkt nagegaan wegens het mogelijke risico op stimulatie van de groei van maligne cellen. Ook is er casuïstiek over complicaties door ESA's, zoals splenomegalie en miltinfarct door extramedullaire myelopoese (Cazzola 1992, Iki 1991, Motoji 1990).
De meeste ervaring met ESA's is inmiddels opgedaan bij myelodysplasieën. In 11 fase-I-of -II-studies werden in totaal 382 patiënten behandeld met 75 tot 3000 U/kg/wk (Cazzola 1996, Rose 1995, Musto 1995, Isnard 1994, Goy 1993, Aloe Spiriti 1993, Stenke 1993, Zeigler 1993, Ludwig 1993, Shapiro 1993, Jones 1992). Bij 13,6% van de patiënten, met name met refractaire anemie of met refractaire anemie met ringsideroblasten, werd verbetering van het

Hb vastgesteld. Slechts 6% van de patiënten, die voorheen transfusies nodig hadden, werden transfusieonafhankelijk. Hellstrom-Lindberg (1995) bevestigt dat slechts een klein gedeelte van de totale groep patiënten met MDS die behandeld zijn met EPO een gunstig effect liet zien. Er is slechts één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij 87 patiënten uitgevoerd (Italian MDS Study Group 1998). In deze studie bleek dat bij (60% van de) patiënten met niet-transfusieafhankelijke myelodysplasie (met name refractaire anemie en refractaire anemie met ringsideroblasten) het Hb door ESA's verbeterde; het percentage getransfundeerde patiënten was in beide groepen gelijk. Samenvattend kan worden gesteld dat toediening van een ESA bij deze aandoening slechts bij een minderheid van de patiënten leidt tot stijging van de Hb-concentratie en daling van de transfusiebehoefte (Rizzo 2002). Met behulp van de endogene epoëtine spiegel en de transfusiehistorie kunnen echter wél patiënten geselecteerd worden die een hogere kans hebben op een goede repons op ESA's (Hellstrom et al, Brit J. of Hematology 120: 1037 -1046).

Conclusie 4.3.3

Niveau 2	Het behandelen van alle myelodysplasiepatiënten met een erytropoëse stimulerende agentia (ESA) heeft slechts een gering (< 10%) effect op de transfusiebehoefte van transfusieafhankelijke patiënten. Geselecteerde patiënten, met een EPO-spiegel < 500 U/ml, reageren vaker op de behandeling met een ESA. *A2 Italian MDS study group 1998* *B Rizzo 2002, Hellstrom-Lindberg 1995, 1997, 2003* *C Rose 1995, Musto 1995, Isnard 1994, Goy 1993, Alow Spiriti 1993; Stenke 1993, Zeigler 1993, Ludwig 1993, Shapiro 1993, Jones 1992*

Overige overwegingen

Voor oudere patiënten met myelodysplasie zijn er geen curatieve behandelopties. Het identificeren van patiënten met een potentieel gunstige respons op ESA's, al of niet in combinatie met GM-CSF, is van groot belang (Thompson 2000).

Aanbevelingen 4.3.3

1.	EPO wordt niet aanbevolen bij de behandeling van patiënten met myelodysplasie met een hoge (> 500 mg/L) endogene EPO-spiegel.
2.	Onderzoek naar de identificatie van responders op EPO is gewenst om EPO eventueel een plaats bij de behandeling van myelodysplasiepatiënten te geven.

4.3.4 Het gebruik van EPO bij anemie als gevolg van nierinsufficiëntie

Zie richtlijn 'Anemie bij chronische nierinsufficiëntie', voor volwassenen (NFN-richtlijn Anemie 2009, update 2010) http://www.nefro.nl/home/richtlijnen.

4.3.5 Gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) bij anemie bij chronische ziekten: reumatoïde artritis, HIV-infectie en Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Reumatoïde artritis

De resultaten van drie gerandomiseerde studies tonen aan dat klachten van moeheid en kwaliteit van leven significant verbeteren bij toename van het Hb als gevolg van behandeling van patiënten met reumatoïde artritis met EPO (Peeters 1996/1999, Nordstrom 1997, Murphy 1994). Ook zijn er aanwijzingen dat ESA's een gunstig effect hebben op activiteit van de ziekte (Peeters 1996/1999). Hier zijn geen relevante nieuwe referenties gevonden.

HIV-infectie

Bij behandeling van HIV-patiënten met een ESA vermindert de transfusiebehoefte met 40%. 'Responders' hebben erytropoëtinespiegels < 500 mg/L (Henry 1998, Kreuzer 1997).

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Toediening van ESA geeft bij onvoldoende op ijzer responderende patiënten met Inflammatory Bowel Disease (IBD) een significante Hb-toename en een verbetering van de kwaliteit van leven met minder moeheid (Gasche 1997, Lopez, Use of agents stimulating erytropoësis in digestive diseases. World 2009). In een gerandomiseerde studie (Fe + epoëtine versus Fe + placebo) bij 34 patiënten was na 12 weken het Hb bij 82% van de IBD-patiënten in de EPO-groep gestegen terwijl slechts 24% van de placebopatiënten met IBD een Hb-stijging vertoonden. De Hb-respons op ijzer-behandeling alleen duurt veel langer dan die na ijzer gecombineerd met EPO (Schreiber 1996).

Conclusies 4.3.5

Niveau 2	Erytropoëse stimulerende agentia (ESA) verbeteren zowel het Hb als de kwaliteit van leven bij patiënten met reumatoïde artritis (en anemie) en verminderen mogelijk ook de ziekteactiviteit. *B Peeters 1999, Nordstrom 1997, Peeters 1996, Murphy 1994*

Niveau 3	Bij behandeling van HIV-patiënten met erytropoëse stimulerende agentia (ESA) vermindert de transfusiebehoefte met 40%. 'Responders' hebben erytropoëtinespiegels < 500 mg/L. *C Henry 1998, Kreuzer 1997*

Niveau 2	Toediening van erytropoëse stimulerende agentia (ESA) aan onvoldoende op ijzer responderende patiënten met inflammatory bowel disease (IBD) geeft een significante Hb-toename en een verbetering van de kwaliteit van leven met minder moeheid. *B Gasche 1997, Lopez 2009*

Overige overwegingen

Bij anemie bij chronische ziekten zoals reumatoïde artritis, HIV en IBD is er een relatief tekort aan erytropoëtine en remming van de erytropoëse door pro-inflammatoire cytokinen, zoals TNF-alfa en interferon. Beide factoren worden gecorrigeerd met ESA's. De Hb-stijging door ESA's veroorzaakt is veel groter dan met transfusies wordt nagestreefd, EPO levert bij reumatoïde artritis en IBD geen relevante transfusiebesparing op.

Aanbevelingen 4.3.5

1.	EPO is nog geen algemeen geaccepteerde indicatie voor anemie bij reumatoïde artritis of Inflammatory bowel disease (IBD).
2.	Bij HIV-infectie dient de endogene erytropoëtinespiegel betrokken te worden bij de beslissing tot behandeling met erytropoëse stimulerende agentia (ESA's). Studies laten zien dat 'responders' erytropoëtinespiegels hebben van < 500 mg/L.
3.	Bij HIV-infectie met anemie dient de plaats van EPO in relatie tot een relatief lage erytropoëtinespiegel verder onderzocht te worden.

4.3.6 Gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA's) bij aplastische anemie

Een aantal klinische studies hebben de effectiviteit van EPO bij aplastische anemie onderzocht. Uit het meest recente artikel (Zeng 2006) is gebleken dat toevoeging van groeifactoren (EPO plus G-CSF) aan immunosupressieve therapie niet tot verbetering van de uitkomst leidt vergeleken met immunosupressieve therapie alleen. Bessho (1997) vergeleek G-CSF + EPO met EPO alleen, maar includeerde niet een passende vergelijking met immunosuppressieve therapie terwijl deze tegenwoordig de huidige standaard-behandeling is voor aplastische anemie. Shao (Shao 1998) vergeleek immunosuppressieve therapie met G-SCF plus EPO. De beperkingen van deze studie vergeleken met de studie van Zeng is dat die van Shao een kleinere omvang heeft en respons rate in plaats van de overleving werd gemeten. De studies van Zeng en van Zhao hebben beide de beperking dat EPO plus G-SCF werd gegeven waardoor het effect van EPO afzonderlijk niet kan worden bepaald.

Conclusie 4.3.6

Niveau 3	De werkgroep is van mening dat het gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA) als ondersteunende therapie bij ernstige aplastische anemie onvoldoende is onderbouwd. *C Bessho 1997, Shao 1998, Zeng 2006*

Aanbeveling 4.3.6

Het gebruik van erytropoëse stimulerende agentia (ESA) als ondersteunende therapie bij ernstige aplastische anemie wordt niet aanbevolen.

4.4 Afbraakstoornissen

4.4.1 Congenitaal: Sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte (SCZ), veroorzaakt door een puntmutatie in het β-globine gen, is een zeer heterogene ziekte met anemie en vasculopathie, gekenmerkt door toegenomen viscositeit, adhesie van erytrocyten aan het endotheelcel-oppervlak met als gevolg vaso-occlusie, stollingsactivatie, leukocytenactivatie, trombocytenactivatie en hemolyse. De belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit bij SCZ zijn recidiverende vaso-occlusie, ernstige anemie, infecties, acute chest syndroom (ACS) en multi-orgaan falen. 40% van de patiënten overlijdt tijdens een acute episode (Wanko 2005, Manci 2003).
Transfusies bij SCZ worden overwogen met twee doelen: 1) het verbeteren van het zuurstof-transport en 2) het verbeteren of voorkomen van orgaanschade door het verlagen van het aantal circulerende sikkelcellen. Hoewel een groot deel van de patiënten met SCZ, hetzij incidenteel danwel chronisch wordt behandeld met transfusies, zijn er slechts 5 gerandomiseerde studies, die het effect van transfusies in bepaalde situaties (CVA preventie, zwangerschap en acute chest syndroom) bij SCZ-patiënten hebben onderzocht (Styles 2006, Adams 2005, Adams 1998, Vichinsky 1995, Koshy 1988). Gezien het beperkte aantal prospectieve studies naar de indicatie voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte zijn een deel van de aanbevelingen op basis van expert opinion (bewijsniveau 4) geformuleerd.

Achtereenvolgens zullen de indicaties voor bloedtransfusie in acute situaties (4.4.1.1), electieve indicaties (4.4.1.2) en het chronisch transfusiebeleid (4.4.1.3) worden besproken. Afgesloten wordt met een aantal complicaties van transfusies bij SCZ (4.4.1.4).

4.4.1.1 Acute indicaties voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte hebben onder normale omstandigheden meestal een Hb tussen de 4.0 en de 6.0 mmol/L en deze waarden vormen geen transfusie-indicatie op zichzelf. Bloedtransfusies vanwege anemie zijn dan alleen geïndiceerd als er sprake is van een symptomatische anemie (zie ook paragraaf 4.1).

Een acute verergering van de anemie kan bij sikkelcelziekte, behalve door bloedverlies, ook ontstaan door: acute aplastische crise, acute sequestratie in de lever en/of de milt of als gevolg van een hemolytische crise.

Bedreigende anemie door aplastische crise
Een aplastische crise wordt meestal veroorzaakt door een Parvovirus B19-infectie. Het parvovirus remt de hematopoëse wat bij patiënten met sikkelcelziekte als gevolg van de korte circulatietijd van erytrocyten leidt tot een bedreigende anemie met opvallende reticulopenie. In een grote observationele studie bleken meer dan 75% van de kinderen met sikkelcelziekte en een Parvo B19-infectie een transfusie nodig te hebben (Smith-Whitley 2004).

Bedreigende anemie door acute lever en/of miltsequestratie
Acute lever en/of miltsequestratie ontstaat meestal op de jonge kinderleeftijd en is een potentieel fatale en vaak snel verlopende complicatie. Het bloed wordt bij een dergelijk

sequestratie onttrokken aan de circulatie wat resulteert in acute ernstige anemie, hypovolemie en snel progressieve splenomegalie. Transfusies worden aanbevolen in symptomatische gevallen van acute sequestratie waarbij ermee rekening gehouden moet worden dat een deel van de erytrocyten na afloop van de sequestratie weer terug vloeien naar de circulatie en een snelle Hb-stijging met hyperviscositeit kunnen veroorzaken (Ohene-Frempong 2001, Josephson 2007, Wahl 2009).

Bedreigende anemie door hemolytische crise

Infecties, van zowel virale, bacteriële als parasitaire aard (bijvoorbeeld malaria), kunnen een acute toename van de hemolyse (hemolytische crise) tot gevolg hebben. Acute bloedtransfusie kan hierbij geïndiceerd zijn om decompensatio cordis te behandelen of te voorkomen (Wanko 2005).

Conclusies 4.4.1.1

Niveau 3	Acute bloedtransfusie is bij patiënten met sikkelcelziekte alleen geïndiceerd bij (dreigende) cardiale of respiratoire klachten. Er is geen specifieke Hb-trigger voor het geven van een bloedtransfusie, maar patiënten dienen in elk geval niet boven een Hb boven 6,5 mmol/L getransfundeerd te worden in verband met hyperviscositeit. *C Alexy 2006* *D Josephson 2007, Wahl 2009*

Niveau 4	In symptomatische gevallen van acute lever of miltsequestratie bij sikkelcelpatiënten is een acute bloedtransfusie geïndiceerd. Bij deze transfusie dient rekening te worden gehouden met het feit dat een deel van de erytrocyten na sequestratie terugvloeit in de circulatie en hyperviscositeit kan veroorzaken. *D Ohene-Frempong 2001, Josephson 2007*

Niveau 3	Acute aplastische crise, gedefinieerd als acute anemie bij een sikkelcelpatiënt zonder verhoogd aantal reticulocyten, is een indicatie voor transfusie. Parvo B19-infectie is de belangrijkste oorzaak. In een grote observationele studie bleken meer dan 75% van de kinderen met sikkelcelziekte en een Parvo B19-infectie een transfusie nodig te hebben. *C Smith-Whitley 2004*

Aanbevelingen 4.4.1.1

1.	Bij patiënten met sikkelcelziekte zijn bloedtransfusies geïndiceerd wanneer er cardiale of respiratoire symptomen ontstaan als gevolg van anemie. Er is geen specifieke Hb-trigger waarbij transfusies moeten worden gegeven.
2.	Bij het geven van bloedtransfusie aan patiënten met sikkelcelziekte dient men er op toe te zien dat het Hb <6.5 mmol/L blijft ten einde hyperviscositeit te voorkomen.

4.4.1.2 Acute chest syndroom

Het 'acute chest'-syndroom (ACS)', gedefinieerd als een nieuw longinfiltraat op de X-thorax in combinatie met thoracale pijn, dyspneu of hypoxie, kan veroorzaakt worden door een infarct, een infectie of een combinatie van beide. De pathogenese is complex waarbij ontsteking, hypoxie, vaso-occlusie, vetembolieën en hypoventilatie een rol spelen. De rationale voor transfusie is verbetering van de oxygenatie. Meerdere niet-gecontroleerde studies hebben een snelle klinische verbetering laten zien na transfusie (Mallouh 1988, Emre 1995). In een recente review werd aanbevolen om volwassen sikkelcelpatiënten met ACS bij een pO_2<60 mmHg en kinderen bij een pO_2<70 mmHg direct over te gaan op wisseltransfusies, waarbij gestreefd wordt naar een HbS% van kleiner dan 30% (Josphson 2007). In een recentere retrospectieve studie naar de behandelingsresultaten van het ACS werd overigens geen verschil gevonden tussen een simpele transfusie en een wisseltransfusie (Turner 2009). In een recente Cochrane-review werd geconcludeerd dat er geen studies konden worden gevonden die van voldoende kwaliteit waren om de vraag, of bloedtransfusies helpen bij de behandeling van acute chest syndroom, te kunnen beantwoorden (Alhasihimi 2010).

Conclusies 4.4.1.2

Niveau 2	Op grond van observationele studies wordt geadviseerd bij de behandeling van het acuut chest syndroom een bloedtransfusie te geven. *B Mallouh 1988, Emre 1995*

Niveau 4	Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies wordt bij ernstige hypoxie (pO_2<60 mmHg bij volwassenen en pO_2<70 mmHg bij kinderen) geadviseerd wisseltransfusies te verrichten waarbij gestreefd wordt naar een HbS% < 30%. *D Josephson 2007*

Aanbeveling 4.4.1.2

Geadviseerd wordt patiënten met sikkelcelziekte en een acuut chest syndroom te behandelen met een bloedtransfusie. Bij ernstige hypoxie (pO_2<60 mmHg bij volwassenen en pO_2<70 mmHg bij kinderen) wordt geadviseerd een wisseltransfusie te verrichten met een streef HbS% <30%.

4.4.1.3 Acuut cerebrovasculair accident

Een cerebrovasculair accident (CVA) komt bij 11% van de patiënten met sikkelcelziekte voor met de hoogste incidentie bij kinderen met HbS tussen de leeftijd van 2 en 9 jaar (Powars 2000, Ohene Frempong 1998). Acute bloedtransfusie na een acuut CVA lijkt het neurologisch functioneren op lange termijn niet te beïnvloeden (Ohene-Frempong 1991). Op grond van theoretische overwegingen kan een bloedtransfusie bij een acuut CVA echter de perfusie en oxygenatie van hersenweefsel verbeteren en zo de kans op irreversibele ischemie en verdere uitbreiding van het ischemisch gebied voorkomen. Een retrospectieve cohort studie naar de acute behandeling van kinderen met een acuut CVA liet zien dat een wisseltransfusie als initiële behandeling effectiever was in het voorkomen van een tweede CVA dan een gewone transfusie (Hulbert 2006). Ondanks het ontbreken van vergelijkende studies tussen wel en geen bloedtransfusie zijn alle experts van mening dat een acuut CVA een absolute indicatie voor transfusie is (Charache 1992, Ohene-Frempong 1991). Op grond van de bovengenoemde studie van Hubert et al is het advies een wisseltransfusie uit te voeren zodanig dat het HbS <30% is (Charache 1992, Ohene-Frempong 1991, Hulbert 2006).

Conclusie 4.4.1.3

Niveau 3	Bij een acuut CVA wordt geadviseerd direct een wisseltransfusie te verrichten waarbij gestreefd wordt naar een HbS% <30%. *B Hulbert 2006* *D Charache 1992; Ohene-Frempong 1991*

Aanbeveling 4.4.1.3

Bij patiënten met sikkelcelziekte en een acuut CVA wordt geadviseerd een wisseltransfusie te verrichten waarbij gestreefd moet worden naar een HbS% van <30%.

4.4.1.4 Multi-orgaanfalen

Van multi-orgaanfalen bij sikkelcelziekte wordt gesproken wanneer er sprake is van ernstig orgaanfalen van minstens twee orgaansystemen in de setting van een vaso-occlusieve crise.

In een grote retrospectieve studie werden 17 episoden van multi-orgaanfalen geëvalueerd, waarbij een agressief transfusiebeleid met 8 eenheden erytrocyten of meer geassocieerd was met een betere overleving en herstel van orgaanschade (Hassell 1994). Gezien het grote aantal transfusies wordt om deze reden bij patiënten met multi-orgaanfalen geadviseerd een wisseltransfusie uit te voeren met een streef HbS van < 30%.

Conclusie 4.4.1.4

Niveau 3	Bij sikkelcelpatiënten met multi-orgaanfalen, gedefiniëerd als ernstige orgaandysfunctie van tenminste twee orgaansystemen in de setting van een vaso-occlusieve crise, wordt geadviseerd een wisseltransfusie uit te voeren met een streef HbS van < 30%. *B Hassell 1994*

Aanbeveling 4.4.1.4

Sikkelcelpatiënten met multi-orgaanfalen, gedefiniëerd als ernstig orgaanfalen van tenminste twee orgaansystemen in de setting van een vaso-occlusieve crise, dienen een wissel-transfusie te ondergaan.

4.4.1.5 Priapisme

Priapisme is gedefiniëerd als een onvrijwillige erectie zonder seksuele stimulatie die tenminste 4 uur aanhoudt. Bij sikkelcelziekte komt priapisme frequent voor in het bijzonder in de pubertijd. Aanhoudend priapisme is pijnlijk en kan leiden tot structurele erectiele stoornissen en moet als een medisch urgente complicatie worden beschouwd. Er bestaat een langere discussie of acute bloedtransfusie door het verminderen van het HbS% een rol kan hebben bij de behandeling van acuut priapisme. In 2006 is er een meta-analyse verschenen van alle klinische studies en case-reports over de behandeling van priapisme waarin geen verschil werd gevonden in de duur tot het verdwijnen van klachten (Merritt 2006).

Conclusie 4.4.1.5

Niveau 3	Voor (wissel)transfusie als behandeling van priapisme bestaat geen indicatie. *B Merritt 2006*

Aanbeveling 4.4.1.5

Er is geen indicatie voor een (wissel)transfusie bij de acute behandeling van priapisme.

4.4.1.6 Acute pijnlijke (vaso-occlusieve) crise

Voor acute transfusie of wisseltransfusie bij een ongecompliceerde vaso-occlusieve crise bestaat geen indicatie. In een observationele studie (Platt 1991) werd juist een positieve correlatie gezien tussen de hoogte van het Hb en het optreden van vaso-occlusieve crise waarschijnlijk als gevolg van de toegenomen viscositeit. Over de werkzaamheid van wisseltransfusies bij een acute sikkelcelcrise bestaan geen data. In verschillende reviews geven experts aan dat een acute pijnlijke crise geen indicatie is voor (wissel)transfusie (Josephson 2007, Ohene-Frempong 2001).

Conclusie 4.4.1.6

Niveau 4	Voor het transfunderen bij acute pijnlijke crises bestaan geen argumenten. *D Ohene-Frempong 2001, Josephson 2007*

Aanbeveling 4.4.1.6

Er is geen indicatie voor het verrichten van een (wissel)transfusie bij de behandeling van een acute pijnlijke crise bij patiënten met sikkelcelziekte.

4.4.2 Electieve indicaties voor bloedtransfusie bij patiënten met sikkelcelziekte

4.4.2.1 Preoperatieve voorbereiding bij patiënten met sikkelcelziekte

Over de noodzaak om wisseltransfusies te geven voorafgaand aan een operatie (om het HbS% te verlagen) is veel discussie. Een prospectief, gerandomiseerd multicenteronderzoek bij patiënten met sikkelcelziekte die voornamelijk galblaas-, KNO- en orthopedische chirurgie ondergingen, waarbij een agressief (streven naar HbS < 31%) preoperatief transfusiebeleid werd vergeleken met een conservatief “on top of transfusie” (streven naar een Hb van 6,2 mmol/L) transfusiebeleid, liet zien dat in beide groepen de frequentie van postoperatieve complicaties en het ‘acute chest’-syndroom gelijk was, maar dat in de groep met het agressief preoperatief transfusiebeleid tweemaal zoveel transfusiecomplicaties optraden (Vichinsky 1995). In deze studie werd niet onderzocht of het geheel achterwege laten van profylactische transfusies ook gerechtvaardigd was. Voor wat betreft HbSC (dubbelheterozygote sikkelcelziekte) zijn twee retrospectieve studies beschikbaar die beide een sterk gereduceerde incidentie van sikkelcel gerelateerde complicaties lieten zien bij patiënten die een preoperatieve bloedtransfusie kregen versus patiënten die dat niet kregen (Koshy 1995, Neumayr 1998). Van belang is aan te geven dat verschillende experts adviseren het Hb niet hoger dan 6,5 mmol/L te transfunderen om hyperviscositeit te voorkomen (Vichinsky 2001, Ohene-Frempong 2001). Hier zijn geen gerandomiseerde studies naar verricht. Vooral patiënten met HbSC sikkelcelziekte en een relatief hoog risico op postoperatieve complicaties (abdominale chirurgie), bleken veel baat te hebben bij een preoperatieve bloedtransfusie (0% versus 35% complicaties) (Neumayr 1998).

Conclusies 4.4.2.1

Niveau 2	Er is geen prospectief vergelijkend onderzoek naar de waarde van bloedtransfusie als preoperatieve voorbereiding bij sikkelcelpatiënten. In een prospectief gerandomiseerd onderzoek werd geen verschil gevonden in postoperatieve complicaties tussen een agressief transfusiebeleid en een “on top of” transfusiebeleid. *A2 Vichinsky 1995*

Niveau 3	Voor patiënten met dubbel heterozygote sikkelcelziekte (HbSC) hebben twee grote retrospectieve studies een lagere incidentie van sikkelcel gerelateerde complicaties aangetoond bij patiënten die een electieve chirurgische ingreep ondergaan. De auteurs adviseren bij deze patiënten groep het Hb niet hoger dan 6,5 mmol/L te laten worden . *C Koshy 1995, Neumayr 1998* *D Vichinsky 2001, Ohene-Frempong 2001*

Aanbeveling 4.4.2.1

Ondanks het ontbreken van prospectieve gerandomiseerde studies valt te overwegen bij sikkelcelpatiënten, die een operatie moeten ondergaan met een intermediair risico (abdominale chirurgie zoals cholecystectomie, sectio caesarea, appendectomie, splenectomie of orthopedische chirurgie zoals humerus of femurkopvervanging), preoperatief een bloedtransfusie toe te dienen tot een maximaal Hb van 6.5 mmol/L.

4.4.2.2 Zwangerschap bij patiënten met sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte geeft een verhoogd risico op maternale en foetale sterfte. Een gerandomiseerd, prospectief onderzoek uit 1988 naar het effect van profylactisch transfunderen tijdens de zwangerschap bij sikkelcelziekte, liet zien dat de sterfte van zowel moeder als kind in de groep waar deze behandeling werd toegepast, gelijk was aan de groep waarin dit niet gebeurde. Wel werd een significante reductie in pijnlijke crises waargenomen in de groep die profylactisch transfusies kreeg (Koshy 1988).
Op grond van deze voordelen ten aanzien van sikkelcel-gerelateerde complicaties zoals vaso-occlusieve crise, wordt door experts geadviseerd profylactische bloedtransfusies alleen te overwegen bij een zwangerschap met een verhoogd risico op complicaties zoals een meerlingzwangerschap en zwangerschappen bij vrouwen met een voorgeschiedenis van perinatale mortaliteit (Wayne 1995, Koshy 1995).

Conclusies 4.4.2.2

Niveau 2	Er is geen indicatie voor het profylactisch transfunderen van zwangeren met sikkelcelziekte. *A2 Koshy 1988*

Niveau 4	Geadviseerd wordt profylactische bloedtransfusie te overwegen bij hoog risico zwangerschappen zoals meerlingzwangerschappen en bij vrouwen met een voorgeschiedenis van perinatale mortaliteit. *D Koshy 1988; Wayne 1995*

Aanbeveling 4.4.2.2

Er is geen indicatie om patiënten met sikkelcelziekte profylactisch te transfunderen tijdens de zwangerschap. Alleen bij sikkelcelpatiënten met een verhoogd risico op complicaties zoals vrouwen met meerlingzwangerschappen of een voorgeschiedenis van perinatale mortaliteit kunnen profylactische transfusies worden overwogen.

4.4.2.3 Chronisch transfusiebeleid bij patiënten met sikkelcelziekte

4.4.2.3.1 Preventie cerebrovasculaire accidenten bij patiënten met sikkelcelziekte

In een prospectief gerandomiseerd klinisch onderzoek bij kinderen met sikkelcelziekte met een verhoogd risico op een CVA (geïdentificeerd als een cerebrale bloedstroomsnelheid >200 m/s door middel van transcraniale Doppler-echografie) werd vastgesteld dat patiënten die chronische bloedtransfusies kregen 90% minder CVA's ontwikkelden dan kinderen zonder bloedtransfusies (Adams 1998).

De duur van het chronische transfusieprogramma bij patiënten met sikkelcelziekte is aan discussie onderhevig. In diverse onderzoeken komt een verhoogd risico op CVA's bij deze patiënten naar voren na het staken van de transfusies tot zelfs 12 jaar na het initiële CVA (Wang 1991, Wilimas 1980). Dit suggereert dat een langdurig transfusieprogramma bij kinderen met sikkelcelziekte nodig is. In de STOP-trial werd aangetoond dat het staken van chronisch transfusiebeleid ook na het normaliseren van de cerebrale bloedstroomsnelheid leidde tot meer CVA's dan bij de patiënten die de bloedtransfusies gecontinueerd kregen (Adams 2005).

Voor volwassen patiënten is de preventieve werking van chronische bloedtransfusies na het doormaken van een CVA niet prospectief onderzocht. Evenmin is duidelijk of het chronische transfusiebeleid tot voorbij de volwassen leeftijd moet worden gecontinueerd bij kinderen die een CVA hebben doorgemaakt. In een kleine observationele studie bij kinderen met sikkelcelziekte met een CVA in de voorgeschiedenis konden het chronische transfusiebeleid bij het bereiken van de volwassen leeftijd probleemloos worden gestaakt (Rana 1997). Een andere benadering die onderzocht is het transfusieprogramma in de loop van de tijd minder intensief maken nadat kinderen de volwassen leeftijd hebben bereikt en vier jaar geen recidief hebben gehad. In een studie uit 1992 deden zich bij een streef-HbS van <50% bij patiënten met sikkelcelziekte die de afgelopen vier jaar neurologisch stabiel waren geweest geen nieuwe meer CVA's voor (Cohen 1992).

"Stille infarcten" zijn gedefiniëerd als asymptomatische cerebrale infarcten die middels beeldvorming (MRI) worden aangetoond bij patiënten met sikkelcelziekte. Er zijn aanwijzingen dat deze infarcten gerelateerd zijn aan verminderd neurocognitief functioneren (Armstrong 1996). Op dit moment zijn er geen studies die het chronisch transfunderen van deze patiënten onderschijven. Stille infarcten vormen daarom geen indicatie voor chronische bloedtransfusie.

Conclusies 4.4.2.3.1

Niveau 2	Kinderen met een verhoogd risico op een CVA, gedefiniëerd als een cerebrale bloedstroomsnelheid van > 200 m/s met transcraniële Doppler, hebben een indicatie voor chronische bloedtransfusie met een streef HbS van <30%. *A2 Adams 1998*

Niveau 2	Chronisch transfusiebeleid ter preventie van een (recidief) CVA dient gedurende de hele kindertijd te worden gecontinueerd. *A2 Adams 2005* *B Wang 1991, Wilmas 1980*

Niveau 2	Onduidelijk is of bij patiënten met sikkelcelziekte en een verhoogd risico op CVA's het chronische transfusiebeleid na het bereiken van de volwassen leeftijd moet worden gecontinueerd. Er zijn argumenten voor het afbouwen van de intensiteit van het HbS% tot 50% bij patiënten die gedurende lange tijd (> 4 jaar) stabiel zijn en in een observationele studie kon het chronisch transfusiebeleid bij het bereiken van de volwassen leeftijd zelfs probleemloos worden gestaakt. *B Cohen 1992, Rana 1997*

Niveau 4	Sikkelcelpatiënten met stille cerebrale infarcten, gedefiniëerd als asymptomatische cerebrale infarcten vastgesteld middels beeldvorming, hebben geen indicatie voor een chronisch transfusiebeleid. *D Ohene-Frempong 2001*

Aanbevelingen 4.4.2.3.1

1. Kinderen met sikkelcelziekte en een verhoogd risico op een CVA, gedefiniëerd als een verhoogde stroomsnelheid van de cerebrale bloedvaten van > 200 m/s vastgesteld met transcraniële Doppler, of een eerder doorgemaakt CVA hebben een indicatie voor langdurig transfusiebeleid met een streef HbS van <30%.
2. Chronisch transfusiebeleid moeten voor kinderen met een verhoogd risico op een CVA of doorgemaakt CVA in elk geval tot volwassen leeftijd worden gecontinueerd.
3. Na het bereiken van de volwassen leeftijd kan het staken dan wel verminderen van de intensiteit worden overwogen mits de patiënt ten minste 4 jaar neurologisch stabiel is.

4.4.2.3.2 Preventie acute chest syndroom (ACS)

Het acute chest syndroom (ACS) is een potentieel fatale complicatie bij sikkelcelziekte. De therapie van eerste keuze bij de preventie van een recidief ACS bij patiënten met sikkelcelziekte is hydroxyurea. Voor patiënten met recidiverende episoden van ACS ondanks hydroxyurea wordt een chronisch (wissel)transfusieschema geadviseerd waarbij een HbS% van <50% wordt nagestreefd. Een retrospectieve studie toonde een sterke reductie in de incidentie van ACS bij patiënten met sikkelcelziekte die chronische transfusietherapie kregen (Hankins 2005). In een eerdere prospectieve studie naar de effecten van chronische bloedtransfusie op de incidentie van CVA's in een hoog risico populatie van kinderen met sikkelcelziekte werd tevens een sterke reductie in het aantal episoden met ACS gezien (Miller 2001). Opgemerkt dient te worden dat deze laatste studie, hoewel prospectief van opzet, niet primair voor deze vraagstelling was ontworpen.

Conclusies 4.4.2.3.2

Niveau 3	Bij patiënten met een recidiverend acute chest syndroom (ACS) onder hydroxyurea kan een chronisch transfusiebeleid met een streef HbS van <50% worden overwogen. De effectiviteit van chronische transfusie op de preventie van het ACS werd waargenomen in een vergelijkende studie naar het effect van chronische transfusie bij de preventie van CVA's bij kinderen met sikkelcelziekte. *B Miller 2001*

Niveau 3	In een retrospectieve analyse werd ook een sterke reductie in de incidentie van acute chest syndroom (ACS) waargenomen in groep kinderen met in de voorgeschiedenis een ernstig of frequent optredend ACS, die chronische transfusietherapie kregen.. *B Hankins 2005*

Aanbeveling 4.4.2.3.2

Bij patiënten met sikkelcelziekte met recidief acute chest syndroom (ACS) ondanks behandeling met hydroxyurea kan een chronisch (wissel)transfusiebeleid met een streef HbS% van <50% overwogen worden.

4.4.2.3.3 Preventie recidiverende vaso-occlusieve crisen

Een gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat het aantal opnames voor de behandeling van een pijnlijke vaso-occlusieve crise bij patiënten met sikkelcelziekte significant verminderde bij het gebruik van hydroxyurea (Charache 1995). Ten aanzien van het effect van chronische transfusie op de incidentie van pijnlijke vaso-occlusieve crisen zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies beschikbaar. Wel is bij de analyse van een studie naar de effecten van chronische transfusie in de zwangerschap gebleken dat chronische bloedtransfusie gepaard ging met een significante daling van het aantal pijnlijke vaso-occlusieve crisen (14 versus 50%) (Koshy 1988). In een prospectieve gerandomiseerde studie naar de effecten van chronische bloedtransfusie op de incidentie

van CVA's werd bij nadere analyse tevens een daling in het aantal pijnlijke vaso-occlusieve crisen gezien die echter bij intention to treat analyse niet significant verschillend was (Miller 2001). Tegen deze potentiële voordelen moet echter wel het nadeel van chronische bloedtransfusies afgewogen worden zoals alloimmunisatie, ijzerstapeling en het risico op transfusie gerelateerde infecties.

Conclusies 4.4.2.3.3

Niveau 2	Behandeling met hydroxyurea vermindert het aantal klinische opnames voor vaso-occlusieve crisen van patiënten met sikkelcelziekte en een hoge opnamefrequentie >2/jaar voor de behandeling van pijnlijke vaso-occlusieve crisen. *A2 Charache 1995*

Niveau 3	In onderzoeken naar het effect van een chronisch transfusiebeleid ter preventie van neurologische en zwangerschap gerelateerde complicaties bij patiënten met sikkelcelziekte werd een reductie gezien in het aantal pijnlijke vaso-occlusieve crisen. Op grond hiervan zou een chronisch transfusie-beleid overwogen kunnen worden bij de behandeling van sikkelcelpatiënten met ernstige en frequent recidiverende pijnlijk vaso-occlusieve crisen die niet op hydroxyurea reageren. *B Miller 2001* *C Koshy 1988*

Aanbeveling 4.4.2.3.3

Een chronisch transfusiebeleid ter preventie van frequent recidiverende vaso-occlusieve crisen zonder response op hydroxyurea kan bij patiënten met sikkelcelziekte overwogen worden. Ondanks de bewezen effectiviteit dienen de nadelige consequenties van chronisch transfusiebeleid (alloimmunisatie, ijzerstapeling en het risico op de overdracht van infectieziekten) voor deze indicatie meegewogen te worden bij de besluitvorming om tot chronische bloedtransfusies over te gaan.

4.4.2.4.1 Complicaties bij chronische bloedtransfusie bij patiënten met sikkelcelziekte

4.4.2.4.1 Alloimmunisatie

Zie Hoofdstuk 3.7.2

4.4.2.4.2 IJzerstapeling

IJzerstapeling treedt bij patiënten met sikkelcelziekte alleen op als gevolg van bloed-transfusies; er is geen sprake van een toegenomen ijzerresorptie zoals bij patiënten met thalassemie.

SCZ-patiënten met een chronisch transfusiebeleid hebben een indicatie voor chelatietherapie (zie hoofdstuk 7.2.10, secundaire hemochromatose). Chelatietherapie kan worden voorkomen door te kiezen voor een erytrocytoferesebeleid (wisseltransfusie) in plaats van chronisch transfusiebeleid.

4.4.2.4.3 Aplastische crise

Een aplastische crise wordt meestal veroorzaakt door een Parvovirus B19-infectie. Het parvovirus remt de hematopoiëse wat bij patiënten met sikkelcelziekte als gevolg van de korte circulatietijd van erytrocyten leidt tot een bedreigende anemie met opvallende reticulopenie. In een grote observationele studie bleken meer dan 75% van de kinderen met sikkelcelziekte en een Parvo B19-infectie een transfusie nodig te hebben (Smith-Whitley 2004).

Aanbeveling 4.4.2.4.3

Voor patiënten met sikkelcelanemie, die Parvo B19 IgG negatief zijn, wordt Parvo B19 negatief bloed aanbevolen ter preventie van een aplastische crisis (zie ook hoofdstuk 2.2.6).

4.4.3 Congenitale afbraakstoornis: homozygote beta-thalassemie

Beta-thalassemie is een autosomaal recessieve stoornis van de hemoglobine productie. Er zijn tientallen mutaties en deleties beschreven van het β-globine gen, die resulteren in een volledige of gedeeltelijke deficiëntie van β-globine ketens met dientengevolge een excessieve hoeveelheid α-globine ketens. Ten gevolge van de excessieve α-globine ketens ontstaat een ineffectieve erytropoëse met als gevolg een ernstige anemie en een compensatoire erytroide hyperplasie in het beenmerg (Olivieri 1999). Dit beeld is het meest uitgesproken bij homozygote beta^0-thalassemie waarbij al op zeer jonge leeftijd een transfusie indicatie ontstaat. In het geval van een thalassemia intermedia is er een sterk verminderde beta-globine productie wat in een deel van de patiënten tot klinische verschijnselen en in sommige gevallen tot een transfusie indicatie leidt. Bij patiënten met thalassemie intermedia zonder transfusie indicatie kan ijzerstapeling als gevolg van een verhoogde opname in de darm ontstaan.

De beslissing om met regelmatige bloedtransfusies te beginnen bij beta-thalassemie wordt genomen op basis van de ernst van de symptomen van anemie en beenmergexpansie. Vroeg starten met transfusies lijkt de frequentie van allo-immunisatie te verminderen. De UK- richtlijn adviseert voor het derde levensjaar te starten (UK Thalassaemia society 2008).

Chronische transfusietherapie, waarbij wordt gestreefd naar een Hb van 5,6-6,2 mmol/L, leidt tot een goede verbetering van het klinische beloop van homozygote beta-thalassemie, onderdrukking van de erytroide beenmergexpansie en minder ijzerstapeling dan bij een hypertransfusieschema met een streef Hb van 6,2-7,4 mmol/L (Cazzola 1997). Adequate chelatietherapie leidt tot een significant betere levensverwachting en minder secundaire orgaanschade bij patiënten met beta-thalassemie met een chronische transfusie indicatie (Brittenham 1994). Patiënten met een gemiddeld serum ferritine concentratie <2500 ug/L hadden significant minder hartfalen dan patiënten met een gemiddeld hoger ferritine (Borgna-Pignatti 2004).

Curatie van patiënten met homozygote beta-thalassemie kan worden bereikt met behulp van allogene stamceltransplantatie die bij voorkeur op zo jong mogelijk leeftijd moet worden verricht. In verschillende transplantatie studies in de wereld worden nu thalassemie-vrije overlevingpercentages bereikt tussen 85-90% en een lange termijn overleving van 76-100% afhankelijk van de leeftijd en risicofactoren zoals leverfibrose en ijzerstapeling (Robberts 1997, Di Bartolomeo 1997, Boulad 1998, Lawson 2003).

Conclusies 4.4.3

Niveau 3	Chronische bloedtransfusie bij patiënten met homozygote beta-thalassemie met een streef Hb van 5,6-6,2 mmol/L leidt tot een goede klinische verbetering en minder ijzerstapeling dan bij hypertransfusie-schema met een streef Hb van 6,2-7,4 mmol/L. *B Cazzola 1997*

Niveau 2	Adequate chelatietherapie bij patiënten met beta-thalassemie en een chronische transfusie indicatie leidt tot minder orgaancomplicaties en een betere overleving. *B Brittenham 1997, Borgna-Pignatti 2004*

Niveau 2	Hematopoëtische stamceltransplantatie op de kinderleeftijd bij homozygote beta-thalassemie leidt in 85-90% van de gevallen tot curatie en in 76-100% van de gevallen tot langdurige overleving. Belangrijke risicofactoren voor complicaties zijn de leeftijd van de patiënt, de mate van ijzerstapeling en aanwezigheid van leverfibrose en/of hepatomegalie. *B Robberts 1997, Di Bartolomeo 1997, Boulad 1998, Lawson 2003*

Aanbevelingen 4.4.3

1. De klinische symptomen van anemie en beenmergexpansie vormen de basis voor de beslissing om met een chronisch transfusiebeleid te starten bij patiënten met homozygote beta-thalassemie of thalassemia intermedia.
2. Bij chronische transfusietherapie voor beta-thalassemie patiënten wordt een streef-Hb 5,4-6,2 mmol/L aanbevolen.
3. Een chronisch transfusiebeleid bij beta-thalassemiepatiënten dient te worden gecomplementeerd met adequate chelatietherapie met als target een gemiddeld ferritine van <2500 µg/L. Dit voorkomt hartfalen en orgaanschade als gevolg van ijzerstapeling.

4.4.4 Afbraakstoornis: paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een verworven hemolytische anemie die veroorzaakt wordt door een clonale expansie van een hematologische progenitor cel door een verworven mutatie in een X-linked gen. Hemolyse treedt op omdat erytrocyten

gevoeliger zijn voor complementactivatie door het ontbreken van Glycosyl PhosphatidylInositol (GPI)-verankerde eiwitten. Daarnaast treden trombotische complicaties en beenmergfalen op de voorgrond, waarbij trombose de meest voorkomende doodsoorzaak is. De gemiddelde overleving is 10 tot 15 jaar (Hillmen 1995).
PNH is een chronische aandoening, waarbij de klinische verschijnselen per individu en gedurende het beloop van de ziekte verschillen. Hierdoor wordt een onderscheid gemaakt in hemolytische PNH en trombotische PNH (beide ook wel klassieke PNH genoemd) en PNH geassocieerd met beenmergfalen of hypoplastische PNH.
De diagnose PNH is via flowcytometrie te stellen en typisch zijn zowel normale als PNH cellen detecteerbaar. Naast flowcytometrie kan een kleine populatie PNH cellen ook worden opgespoord middels fluorescerend proaerolysine (Brodsky 2000).
De behandeling is afhankelijk van het type PNH. In geval van een hypoplastische PNH met ernstige aplastische anemie is een allogene beenmergtransplantatie een potentieel curatieve behandeling; in sommige gevallen wordt immunotherapie voorafgaand gegeven middels antithymocyten globuline and cyclosporine. Bij klassieke PNH staan hemolyse en trombose op de voorgrond. Waar voorheen een allogene beenmergtransplantatie ook de enige effectieve therapie was voor deze patiënten, is sinds kort eculizumab een doorbraak gebleken in de behandeling van de hemolyse bij klassieke PNH (Hillmen 2004, Hillmen 2006, Brodsky 2008).
Eculizumab is een gehumaniseerd monoclonaal tegen het complementeiwit C5 dat complement activatie remt. In de eerste pilot studie bij 11 klassieke PNH patiënten bleek eculizumab in staat om de hemolyse en de noodzaak tot transfusie te reduceren: de gemiddelde transfusiebehoefte daalde van 1,8 naar 0 eenheden per maand (Hillmen 2004). Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie (de TRIUMPH-studie) in 87 patiënten met klassieke PNH liet een reductie zien van het aantal getransfundeerde eenheden van 10 naar 0 in de eculizumab arm: 51% van de patiënten behandeld met eculizumab werden transfusievrij (Hillmen 2006). De SHEPHERD-studie toonde in 79 klassieke PNH-patiënten dat eculizumab de hemolyse verbeterde bij 87% van de patiënten, de noodzaak tot transfusie verminderde met 52% (van 12,3 naar 5,9 eenheden per patiënt) en het liet een volledige afwezigheid van de noodzaak tot transfusie zien in 51% van de patiënten (Brodsky 2008). Daarnaast lijkt het dat langdurig gebruik van eculizumab het risico op trombotische complicaties doet verminderen van 7,4 naar 1,1 events per 100 patiëntjaren (Hillmen 2007).
Bij transfusie-indicaties wordt in de literatuur geen Hb-trigger genoemd.
Er is geen contra-indicatie voor plasma(houdende bloed-producten) en geen indicatie voor gewassen erytrocyten (Brecher 1998, Fitzgerald 1994, Sirchia 1990).

Conclusies 4.4.4

Niveau 1	Studies tonen aan dat bij patiënten met klassieke transfusieafhankelijke PNH eculizumab de transfusiebehoefte verlaagt. *A2 Brodsky 2008, Hillmen 2006*

Niveau 2	In een studie in 79 klassieke paroxismale nachtelijke hemoglobinurie-(PNH-)patiënten werd aangetoond dat eculizumab de hemolyse verbeterde bij 87% van de patiënten. *A2 Brodsky 2008*

Niveau 2	Er zijn geen aanwijzingen voor een ongunstig effect van plasma (houdende bloedproducten) of voor een gunstig effect van gewassen erytrocyten. *B Brecher 1998, Fitzgerald 1994, Sirchia 1990*

Aanbevelingen 4.4.4

1. Plasmahoudende bloedproducten zijn niet gecontra-indiceerd bij PNH.
2. Er is geen indicatie voor gewassen erytrocyten bij PNH.
3. Bij een patiënt met klassieke transfusieafhankelijke PNH dient behandeling met eculizumab ter vermindering van de transfusiebehoefte in overweging te worden genomen.

4.4.5 Afbraakstoornis: Auto-Immuun Hemolytische Anemie (AIHA)

4.4.5.1 Classificatie (auto-)immuunhemolytische anemie (AIHA)

(Auto-)Immuun Hemolytische Anemie (AIHA) is een etiologisch, pathogenetisch, serologisch en klinisch heterogene groep van verworven immuungemediëerde hemolytische anemieën met een substantiële sterfte (> 10-20%), met name bij patiënten in de acute fase en bij therapieresistente gevallen (Domen 1998, Chen 1997, Sokol 1981, Petz 1980). AIHA is een zeldzame ziekte: prevalentie van 1:80.000 (Mauro 2000, Engelfriet 1987, Sokol 1981, Petz 1980).
Er worden drie categorieën AIHA onderscheiden: 1. auto-immuun (primair en secundair), 2. medicament-geassocieerd en 3. transplantatie(allo) geassocieerd. Hoewel dus strikt genomen alleen categorie 1. een auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) genoemd mag worden, wordt deze term ook voor categorie 2 en 3 gehanteerd. In dit hoofdstuk zullen wij AIHA gebruiken voor alle 3 de categorieën. Binnen de diverse categorieën wordt vaak nog onderscheid gemaakt naar het mechanisme van de hemolyse.

Tenzij er referenties bij zijn genoemd (ook altijd van niveau 3 of 4) zijn de aan het eind van deze paragraaf genoemde uitvoerige aanbevelingen gebaseerd op conclusies van niveau 3 en/of 4 uit het standaardwerk van Petz and Garraty (Acquired immune hemolytic anemias, Church Livingstone, New York 1980) en de volgende reviews: Engelfriet 2000, Mauro 2000, Hashimoto 1998, de Silva 1996, Jefferies 1994, Virella 1990, Petz 1982.
Er bestaan gedetailleerde voorschriften voor de laboratoriumtechnieken (zie onder andere Leger 1999, Engelfriet 2000), maar in deze richtlijn worden daarvan alleen de principes besproken (zie Hoofdstuk 3).

1. Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) in strikte zin

1.1. Warme type AIHA (WAIHA): circa 80% van de AIHA betreft het zogenaamde warme type (WAIHA) (Packman 2008). WAIHA wordt veroorzaakt door antilichamen die het sterkst bij 37°C reageren. Meestal zijn dit IgG antilichamen al of niet in combinatie met complement en soms betreft het incomplete (IgM) warme antistoffen. Zelden wordt WAIHA veroorzaakt door alleen IgA-auto-antistoffen of door warme IgM-agglutininen of mengvormen van IgM (koude) en (warme) IgG antistoffen. Deze zeldzame auto-antistof combinaties veroorzaken overigens vaak ernstige AIHA (Mauro 2000, Hashimoto 1998, Domen 1998, Engelfriet 1987, Sokol 1981, Petz 1980).

1.2. Het koude type AIHA vertegenwoordigt circa 20% van de AIHA. Er is dan sprake van complete IgM-antistoffen, die sterker in de koude (kamertemperatuur of lager) reageren (Engelfriet 2000, Mauro 2000, Hashimoto 1998, De Silva 1996, Jefferies 1994, Virella 1990, Petz 1982).

1.3. AIHA met bifasische hemolysinen waarbij IgG-antistoffen bij lagere temperaturen binden en vervolgens bij hogere temperaturen (37°C) complement activeren. AIHA met bifasische hemolysinen vormt ongeveer 2% van de AIHA (Engelfriet 1987).

AIHA kan geïsoleerd voorkomen of in combinatie met een ander lijden:

(a) Bij een maligniteit. De meest frequente associatie is met CLL, waarbij in ruim 4% een AIHA voorkomt (Mauro 2000).

(b) Bij een andere auto-immuunziekte, bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus (SLE), reumatoïde arthritis (RA), ziekte van Sjogren, immuuntrombocytopenie (ITP), pure red cell aplasia (PRCA), hypothyreoïdie, Morbus Addison of primaire biliaire cirrose.

(c) Bij virale (onder andere het cytomegalovirus (CMV), het Epstein-Barr-virus (EBV) en het Human Immunodeficiency Virus (HIV)), bacteriële (onder andere syfilis, legionella, mycoplasma) of parasitaire (onder andere leishmania) infecties.

Het klinisch beloop van AIHA in strikte zin variëert van acuut en fataal tot chronisch en niet ernstig. Bij klassieke WAIHA is prednison de therapie van eerste keus. Uit recent onderzoek blijkt Rituximab ook effectief (Garvey 2008), maar de plaats van dit nieuwe medicament in de behandeling dient nog nader te worden onderzocht.

2. Medicament geassocieerde AIHA

Meer dan 15% van de AIHA zijn medicament-geassocieerd. Er zijn drie vormen:

2.1. Hapteen-type (bij onder andere penicilline).

2.2. Immuuncomplex-type (bij onder andere diclofenac).

2.3. Een type waarbij het medicament geen antigene determinant vormt, maar de immuunregulatie verstoort (bij onder andere alfamethyldopa, fludarabine, goud).

Ook medicament-geassocieerde AIHA kunnen hyperacuut en letaal (met name het immuuncomplex-type) verlopen.

3. Transplantatie-geassocieerde AIHA

Na stamcel- en orgaantransplantatie kunnen de hemolytische antistoffen van donor-origine of van ontvanger-origine zijn. De antistoffen kunnen daarbij van het warme, koude, bifasische of gemengde type zijn. Een positieve Directe Antiglobuline Test (DAT) komt voor

bij circa 25% van de ontvangers van allogene beenmerg/bloedstamceltransplantatie. De incidentie van AIHA na transplantatie is 3-4.4%. Dit kan optreden binnen twee weken tot meer dan twee jaar na transplantatie (Sanz 2007, O'Brien 2004, Chen 1997, Drobyski 1996). Risicofactoren voor het ontwikkelen van transplantatie-gerelateerde AIHA zijn T-celverwijderde beenmerg/stamceltransplantaties, een ongerelateerde donor, chronische graft-versus-host-disease en transplantatie voor een niet-maligne ziekte (Sanz 2007, O'Brien 2004). De AIHA kan acuut of sluipend beginnen, ongeveer 10% heeft een chronisch karakter en is therapieresistent (Hashimoto 1998, Drobyski 1996).

4.4.5.2 Therapie van AIHA

Er is consensus dat het vaststellen van het type auto-antistof of medicament-afhankelijke antistof relevant is voor het klinische beloop van en de behandelkeuze bij AIHA. Er is in het algemeen geen relatie tussen de titer van antistoffen en de mate van hemolyse.
Omdat er voor de diagnostiek en het compatibiliteitsonderzoek van een AIHA uitgebreid serologisch onderzoek nodig is, dat niet routinematig gedaan wordt (zie Hoofdstuk 2),dient de aanvragende arts relevante klinische informatie (onder andere over hemolyse-/hemoglobinurie, medicatie, recente transfusies, en eventuele andere aandoeningen zoals Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) te geven (Engelfriet 2000, Mauro 2000).
Zowel de aanvragend arts als de verantwoordelijken in het laboratorium dienen zich te realiseren dat er bij vitale indicaties getransfundeerd moet worden ondanks compatibiliteits-problemen en positieve kruisproeven (Salama 1992, Petz 1980, Jefferies 1994, Garraty 1993).

Aanbevelingen 4.4.5

1. Het vermoeden van auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) dient bij de aanvraag voor diagnostiek en transfusie vermeld te worden.
2. Bij auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) in de acute fase is diagnostiek vaak met spoed geïndiceerd ter vaststelling van het type antistoffen, eventuele specificiteit en het uitsluiten van allo-antistoffen (zie ook Hoofdstuk 3.7.3).
3. Bij een nieuwe patiënt dient de specificiteit van de auto-antistoffen onderzocht te worden in verband met eventuele selectie van getypeerde compatibele donoren voor transfusie.
4. De aanwezigheid van allo-antistoffen dient te worden uitgesloten.

Aanbevelingen 4.4.5

Warme typen auto-immuun hemolytische anemie (WAIHA):

1. Bij het klassieke warme type auto-immuun hemolytische anemie (WAIHA) wordt prednison aanbevolen als therapie van eerste keuze.
2. Bij patiënten ouder dan zes jaar met het klassieke warme type auto-immuun hemolytische anemie (WAIHA), waarbij sprake is van relaps of resistentie tegen prednison is, splenectomie effectief. Wegens infectiegevaar is splenectomie alleen geïndiceerd bij patiënten ouder dan zes jaar.
3. Bij prednison-resistente patiënten kan Rituximab worden overwogen.

Koude typen auto-immuun hemolytische anemie (AIHA):

1. De koude typen auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) zijn resistent voor prednison, tenzij toegediend in hoge pulsdoseringen.
2. Splenectomie is ineffectief gebleken bij de koude typen auto-immuun hemolytische anemie (AIHA).

Medicament geassocieerde auto-immuun hemolytische anemie (AIHA):

1. Medicament geassocieerde auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) van het hapteen- en het immuuncomplextype verbeteren in het algemeen binnen een week na staken van het betreffende medicament.
2. Fludarabine geassocieerde auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) kan echter weken durende hemolyse veroorzaken.

Aanbevelingen 4.4.5

1. Bij een (beginnende) auto-immuun hemolytische anemie (AIHA), met name indien er (nog) geen reticulocytenrespons is of bij aplastische crise, moet het Hb frequent (om de 4 uur) bepaald worden.
2. De kritische Hb-grens (< 3 mmol/L) voor transfusie (zie paragraaf 4.1) is ook bij auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) van toepassing tenzij er sprake is van symptomatische anoxie ondanks bedrust en zuurstof.
3. Serologische analyse mag een geïndiceerde transfusie nooit vertragen.
4. Het transfusiebeleid bij auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) dient restrictief te zijn. Transfusies dragen bij aan diffuse intravasale stolling, nier- en orgaanfalen. In de acute fase dient het Hb tussen 3-4 mmol/L gehouden te worden met niet meer dan ½ -1 eenheid erytrocyten per transfusie.
5. In de acute fase dient de hoeveelheid getransfundeerd bloed zo klein mogelijk te zijn en nooit meer dan 1 eenheid (bij kinderen 5 mL/kg), onder constante bewaking.
6. Erytrocytentransfusies dienen uitsluitend gegeven te worden om anoxemie te behandelen.
7. Indien er geen cerebrale/cardiale anoxemische symptomen in rust zijn, kan de therapie respons worden afgewacht indien het Hb > 3 mmol/L is.
8. Bij warme typen auto-immuun hemolytische anemie (WAIHA) overleven donorerytrocyten even kort als die van de patiënt (tenzij er specifieke auto-antistoffen zijn en compatibel wordt getransfundeerd). Bij het chronisch koude agglutininesyndroom dient men terughoudend te zijn met correctie van matig ernstige chronische anemie door middel van transfusies. Donorerytrocyten overleven korter dan autologe erytrocyten.
9. Bij therapieresistente levensbedreigende auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) kan plasmaferese en/of erytrocytaferese worden overwogen, al of niet in combinatie met intraveneus immunoglobuline.
10. Bij ernstige koude auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) dienen EC's te worden toegediend via een verwarmingssysteem.
11. Bij complement-gemedieerde auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) gepaard gaand met intravasculaire hemolyse kan uitputting van de complement cascade optreden. Toediening van 'vers ingevroren plasma' (FFP) kan dan hemolyse verergeren.

4.4.6 Hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene

De laatste afbraakstoornis, die in dit hoofdstuk behandeld wordt, is de hemolytische ziekte van de pasgeborene. Omdat zowel de preventie als de behandeling van deze ziekte niet alleen pasgeborenen, maar ook zwangere vrouwen en foetussen betreft behandelen we dit onderwerp niet bij paragraaf 4.5 (Anemie bij neonaten), maar hier bij paragraaf 4.4 (Afbraakstoornissen).

4.4.6.1 Preventie en behandeling hemolytische ziekte van de foetus

Wanneer bij een vrouw in de zwangerschap RhD-antistoffen of andere allo-antistoffen, die een hemolytische ziekte van de foetus/pasgeborene kunnen veroorzaken, zijn vastgesteld, dienen de specificiteit en immunoglobulineklasse te worden bepaald. In geval van potentieel klinisch relevante antistoffen wordt de homo/heterozygote aanwezigheid van het betreffende antigeen bij de vader nagegaan. In een groot onderzoek in Nederland naar de gevolgen van niet-RhD-antistoffen die in de 12e zwangerschapsweek werden gevonden, bleken alleen anti-RhC en anti-K-antistoffen te leiden tot ernstige ziekte bij de foetus en pasgeborene, waarvoor intrauteriene transfusies (IUT) dan wel wisseltransfusies noodzakelijk waren. Dit betrof slechts 3.7% van alle gevonden irregulaire antistoffen (Koelewijn 2008). Is de vader homozygoot voor het betreffende antigeen, dan wordt indien mogelijk de biologische activiteit van de antistoffen getest met de 'antibody dependent cellular cytotoxicity'(ADCC)-test (zie ook: NVOG Richtlijn hemolytische ziekte van de pasgeborene, 2010). Is de vader heterozygoot, dan is het vaak wenselijk de bloedgroepbepaling van de foetus te kennen. Voor een toenemend aantal bloedgroepen is bepaling van de bloedgroep van de foetus mogelijk op moederlijk plasma en in ieder geval voor de klinisch relevante Rhesus en K-antigenen. De klinische toestand van de foetus kan vervolgd worden met echo-doppler van de stroomsnelheid in de Arteria Cerebri Media als maat voor anemie, eventueel met een vruchtwaterpunctie om de mate van hemolyse in te schatten of eventueel een navelstrengpunctie om het foetale Hb te meten. Ernstige hemolyse met hydrops is vaak (> 80%) het gevolg van RhD-antistoffen. Ter preventie van hydrops is vanaf de 18-22^{e} week behandeling mogelijk met 2-4 wekelijkse intra-uteriene transfusies (IUT). In grote cohortstudies blijkt deze behandeling effectief en meer dan 90% van de kinderen wordt levend geboren (Van Kamp 2004). Bloedgroepantagonisme, dat voor de 22e week tot ernstige anemie leidt, zoals mogelijk is bij K-antagonisme, heeft een slechtere prognose (Vaughan 1998, Weiner 1996).
Behandeling met IUT is in Nederland in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) gecentraliseerd, aangezien het optreden van complicaties van de ingreep sterk samenhangt met de ervaring (Van Kamp 2004).
De moeder heeft, als gevolg van foetomaternale transfusie bij IUT, een verhoogde (10-25%) kans op de ontwikkeling van additionele irregulaire antistoffen (Vietor 1994, Schonewille 2007). Het compatibiliteitsonderzoek is daarom bij deze vrouwen slechts 24 uur geldig (Van Kamp 1999, Gezondheidsraad 1992). IUT onderdrukt de aanmaak van erytrocyten bij de foetus. Als gevolg hiervan heeft deze bij de geboorte voornamelijk erytrocyt-antigenen van de donor.

Conclusies 4.4.6.1

Niveau 3	Bloedgroepantagonisme in de zwangerschap dient te worden opgespoord en, indien dit volgens een protocol wordt gecontroleerd, kan ernstige hydrops foetalis voorkomen worden. *C Gezondheidsraad rapport 1992, Koelewijn 2008, Van Kamp 2004*

Niveau 3	Foetale anemie leidend tot hydrops kan in meer dan 90% van de gevallen effectief worden behandeld met intra-uteriene transfusies (IUT) indien de ingreep in een kliniek met ervaring gebeurt. *C Van Kamp 2004, Van Kamp 1999*

Niveau 3	De moeder heeft na intra-uteriene transfusie (IUT) een risico van 10-25% op het ontwikkelen van additionele erytrocyten allo-antistoffen. *C Schonewille 2007; Vietor 1994*

Overige overwegingen

Hydrops foetalis heeft vaak andere oorzaken dan bloedgroepantagonisme (onder andere alfa-thalassemie, Parvo B19-infectie).

Aanbevelingen 4.4.6.1

1. De opsporing en controle van irregulaire antistoffen in de zwangerschap dienen volgens protocol te geschieden.
2. Ernstig bloedgroepantagonisme leidend tot hydrops is een absolute indicatie voor intra-uteriene transfusies (IUT); ter beperking van complicaties dienen foetale transfusies in een centrum met maximale ervaring te worden uitgevoerd.
3. Vrouwen die intra-uteriene transfusies ondergaan, hebben een sterk verhoogd risico op bloedgroepimmunisatie. Het wordt aanbevolen de compatibiliteitstest na voorafgaande intra-uteriene transfusies (IUT) met een zo vers mogelijk (< 24 uur oud) monster uit te voeren.

4.4.6.2 Preventie en behandeling van hemolytische ziekte van de pasgeborene

Fototherapie en wisseltransfusies worden wijd verspreid toegepast bij de behandeling van hemolytische ziekte van de pasgeborene. Desondanks is het wetenschappelijk bewijs bij welke exacte bilirubinewaarde of –stijging deze interventies zouden moeten plaatsvinden beperkt (Smits-Wijntjens 2008).

4.4.6.2.1 Wisseltransfusie

Wisseltransfusies worden meestal toegepast voor de behandeling van hemolytische ziekte van de pasgeborene. Vrijwel de enige indicatie voor wisseltransfusie is hyperbilirubinemie, om zodoende kernicterus te voorkomen. Kernicterus bij een à terme neonaat ontstaat meestal niet bij < 400 μmol/L bilirubine, bij prematuren kan kernicterus reeds bij een lagere

bilirubineconcentratie ontstaan. Indien het bilirubine sneller stijgt dan 20 μmol/L/uur (ondanks adequate intensieve fototherapie) is er vaak een wisselindicatie. Een 2 x bloedvolumewissel reduceert het bilirubinegehalte tot 45-50%, door equilibratie met de extravasculaire pool kan het bilirubinegehalte daarna echter weer snel stijgen. Het wisselvolume is circa 160-200 mL/kg. Het wisselbloed bestaat in Nederland uit < 5 dagen oude erytrocyten, bloedgroepcompatibel met de moeder, het kind en de plasmadonor (Zie ook hoofdstuk 2.2.1). Er is slechts één min of meer gerandomiseerde studie die heparine en citraatbloed voor wisseltransfusie heeft vergeleken (Petaja 2000). Tijdens en na wisseltransfusie met citraatbloed treden grote metabole veranderingen op: het natrium stijgt, osmolaliteit neemt toe, glucose stijgt en (geioniseerd) calcium daalt. Tevens wordt circa 50% van de circulerende trombocyten verwijderd.
De sterfte als gevolg van wisseltransfusies is 2-3/1.000 geschat en hoger (2%) indien er geen ervaring bestaat en/of de kinderen erg ziek zijn (Ip 2004, Jackson 1997). De risico's zijn: hersenbloeding (hypernatriëmie, hyperosmolaliteit en coagulopathie) en ritme-stoornissen (acidose, hyperkaliemie), met name bij prematuren. Tijdens wisseltransfusie is permanente elektrocardiografische (ECG) bewaking noodzakelijk. Voor aanvang van de wissel dienen Na, K, Ca, bilirubine, bloedgassen, Hb en trombocytengetal te worden gemeten (bij trombocyten < 100 x 10^9/L halverwege of na de wissel een transfusie toedienen, zodanig dat tijdens de wissel geen trombocytopenie < 50 x 10^9/L ontstaat). Halverwege de wisseltransfusie moeten Ca, Hb en trombocyten gecontroleerd worden en na de wisseltransfusie wederom elektrolyten, bloedgassen, glucose en Ca, evenals Hb, trombocyten en bilirubine. De eerste uren na de wisseltransfusie dient het glucose te worden gecontroleerd in verband met rebound-insulineproductie en hypoglykemie. Het toedienen van Ca-gluconaat of laevulaat (nooit door dezelfde naald als het citraatbloed) voor de preventie van hypocalciemie is omstreden. (Petaja 2000, Maisels 1974). Bloed voor wisseltransfusies voor prematuren < 32 weken of < 1.500 gram wordt bestraald (25 Gy).

Naast fototherapie en wisseltherapie wordt intraveneus toedienen van immuunglobulines (IVIG) toegepast. De waarde van deze laatste interventie (IV-Ig) is echter onderwerp van discussies. Daarom is de literatuur gebruik makend van systematische reviews onderzocht op het effect van IVIG bij hemolytische ziekte van de pasgeborene. De kwaliteit van de reviews werd beoordeeld op de volgende items: zoekstrategie, selectie van artikelen, kwaliteitsbeoordeling en analysemethode.
Er werden twee goede systematische reviews gevonden, waaronder een Cochrane-review. Gottstein et al deden een systematische review en meta-analyse van RCTs naar het effect van IVIG bij hemolytische ziekte van de pasgeborene (Gottstein 2003). In vergelijking tot alleen fototherapie bleek IVIG het aantal benodigde wisseltransfusies sterk te reduceren, maar het aantal benodigde erytrocytentransfusies voor later optredende anemie bleek echter groter bij de met IVIG behandelde patiënten (Gottstein 2003). Alcock et al kwamen in hun Cochrane-review tot vergelijkbare conclusies (Alcock 2002). Zij benadrukten echter dat de conclusies zijn gebaseerd op slechts 3 trials met in totaal 189 patiënten. Bovendien voldeed slechts 1 trial aan de criteria voor hoge kwaliteit. Ontbreken van verzegelde toewijzing van de behandeling was een belangrijke tekortkoming in de andere trials. Geen van de trials gebruikte bovendien een placebo en ook blindering ontbrak. De Cochrane reviewers concluderen dat gezien deze beperkingen de waarde van IVIG onzeker is en dat deze

behandeling, ook vanwege het ontbreken van informatie over de lange termijn veiligheid, niet routinematig kan worden aanbevolen (Alcock 2002).
In een recente dubbelblinde placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van IVIG bij hemolytische ziekte van de pasgeborene werd geen verschil gevonden tussen de IVIG en de placebo groep (Smits-Wintjens, Pediatrics 2011, in press).

Conclusies 4.4.6.2

Niveau 3	Fototherapie en/of wisseltransfusies zijn de eerste keus interventies om hersenschade door kernicterus bij hemolytische ziekte van de pasgeborene te voorkómen. Het is niet goed onderzocht bij welke bilirubine waarde(n) deze interventies moeten worden gestart. *C Smits-Wintjens 2008*

Niveau 4	Indien het bilirubine ondanks adequate fototherapie sneller stijgt dan 20 μmol/L/uur wordt veelal een wisseltransfusie gegeven. *D Mening van experts*

Niveau 3	Bij wisseltransfusies, met name bij prematuren, dient de grootst mogelijke aandacht te worden gegeven aan elektrolyt- en osmolaliteitsstoornissen die relevant zijn voor het ontstaan van hersenbloedingen en ritme-stoornissen. *C Petaja 2000, Jackson 1997*

Niveau 3	Bij hemolytische ziekte van de pasgeborene bleek toediening van intraveneus immuunglobuline (IVIG) in vergelijking tot alleen fototherapie het aantal benodigde wisseltransfusies sterk te reduceren. Het aantal benodigde erytrocytentransfusies voor later optredende anemie bleek echter groter bij de met IVIG behandelde patiënten. *B Gottstein 2003*

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de waarde van toediening van intraveneus immuunglobuline IVIG bij hemolytische ziekte van de pasgeborene. *B Alcock 2002* *A2 Smits- Wintjens 2011*

Aanbevelingen 4.4.6.2

Evidence tabel interventies bij hemolytische ziekte bij de pasgeborene								
Auteur, jaar	***Studie-populatie***	***Design***	***Niveau, kwaliteit***	***Interventie (I)***	***Controle (C)***	***Out-come***	***Resultaat I vs C***	***Opmerkingen***
Gottstein, 2003	Neonaten met isoimmune hemo-lytische ziekte	Review + meta-analyse	Goed geïn-cludeerde RCTs matig	Hoge dosis IVIG + foto-therapie	Alleen foto-therapie	# kinderen met wissel-transfusies	RR 0.28; CI 0.17-0.47	
"	Alleen Rhesus-ziekte	"	"	"	"	"	RR 0.21; CI 0.10-0.45	
Alcock, 2002	Neonaten met isoimmune hemo-lytische ziekte	Cochrane review	Goed; geïn-cludeerde RCTs matig	Hoge dosis IVIg + foto-therapie	Alleen foto-therapie	Gebruik van wissel-transfusies	RR 0.28; CI 0.17-0.47	Slechts 3 matige RCTs met totaal 189 patiënten
"	"	"	"	"	"	Gewone transfusies na de 1e week	RR 11; CI 0.62-195	Triggers voor transfusie variëren
"	"	"	"	"	"	Duur foto-therapie	WMD –22; CI –35,-9.9	Lange termijn veiligheid onbekend
Smits-Wintjens, 2011	Neonaten met isoimmune hemo-lytische ziekte	Dubbelbind placebo gecontrolle-erde RCT	Goed	Hoge dosis IVIg + foto-therapie	Placebo + fototherapie	# kinderen met wissel-transfusies	Geen verschil in wisseltransfusies tussen beide groepen	
						Duur foto-therapie, maximale bilirubine gehalte	Geen verschil in fototherapie-dagen of bilirubine-gehalte tussen beide groepen	

1. Intensieve fototherapie en zo nodig wisseltransfusie(s) dienen overwogen worden te worden bij een pasgeborene met hyperbilirubinemie door hemolytische ziekte van de pasgeborene om hersenschade te voorkomen.
2. Indien het bilirubine ondanks adequate fototherapie sneller stijgt dan 20 μmol/L/uur is er een indicatie voor wisseltransfusie.
3. Bij wisseltransfusie is permanente ECG-bewaking en periodieke controle nodig van elektrolyten, glucose en trombocyten.
4. Routinematige toediening van intraveneuze immunoglobuline (IVIG) bij behandeling van hemolytische ziekte van de pasgeborene wordt niet aanbevolen.

4.5 Anemie bij neonaten*

** voor hemolytische ziekte van de pasgeborene zie 4.4.6.2*

Het normale Hb bij à terme geboren neonaten is 12 mmol/L (SD: 1,4), waarvan 60-80% HbF. De switch naar adult Hb begint in de 32e week na de conceptie. Bij premature neonaten is het normale Hb bij geboorte lager en dit daalt op lineaire wijze naarmate de zwangerschapsduur korter is (Jopling 2009, Nicolaides 1989). Na de geboorte daalt het Hb door:

- toename van 2,3 difosfoglyceraat (2,3-DPG);
- een verkorte overlevingsduur van HbF-cellen;
- snelle expansie van het bloedvolume;
- daling van de epoëtinespiegel (door toename van de arteriële pO2);
- bloedafnames;
- te vroeg afnavelen.

Bij een voldragen neonaat daalt het Hb na de geboorte fysiologisch tot 6,8 mmol/L (SD: 1,2) na circa 8 weken. Transfusies zijn hiervoor vrijwel nooit geïndiceerd, evenmin is routinematige toediening van ijzer effectief (Franz 2000, Irigoyen 1991, Heese 1990). Bij prematuren < 1.500 gram kan na 4-8 weken het Hb dalen van 10 naar 5 mmol/L, mede door diagnostische bloedafnamen. Zodra volledige enterale voeding mogelijk is, is enterale ijzertoediening (in de vorm van ferrofumaraat, 6mg/kg/dag in 3 doses) voor prematuren zinvol en vermindert de transfusiebehoefte na de tweede levensweek (Franz 2000). Intramusculair ijzer heeft geen voordelen boven oraal ijzer (Heese 1990). De meeste transfusies worden gegeven aan ‘very low birth weights’ (VLBW) kinderen na een zwangerschapsduur 24 tot 32 weken; dit betreft 1-1,5% van de geboorten, dat wil zeggen in Nederland 2.000-3.000 per jaar. Er is er veel onderzoek naar epoëtinetoediening bij prematuren verricht (Aher 2006, Ohlsson 2006). Meestal was de reductie van de hoeveelheid toegediende allogene erytrocyten de primaire uitkomstmaat. Twee Cochrane meta-analyses laten zien dat het klinisch belang van zowel vroege als late toediening van epoëtine zeer beperkt is (Aher 2006, Ohlsson 2006, Aher 2006). Met name bij late epoëtinetoediening is er een gemiddelde reductie van het transfusievolume van 7 mL/kg (<1 neonaten-eenheid EC) (Aher 2006). Beide Cochrane reviews concluderen dan ook dat er onvoldoende bewijs is om epoëtinetoediening bij neonatale anemie te adviseren (Aher 2006, Ohlsson 2006, Aher 2006). In bijzondere gevallen, zoals bij Jehova’s Getuigen, kan epoëtinetoediening overwogen worden.

Er zijn twee belangrijke strategieën om anemie bij de (premature) neonaat te verminderen en daarmee het aantal bloedtransfusies te reduceren, namelijk:

1. laat afnavelen bij de geboorte;
2. het aantal bloedafnames beperken.

Ad 1. Uit diverse meta-analyses is gebleken dat laat afnavelen (van minimaal 30 seconden tot maximaal 2 a 3 minuten na de geboorte) van belang is om anemie te verminderen, zowel bij premature (Rabe 2008, 2004) als bij à terme neonaten (Hutton 2007). Behalve reductie van anemie en bloedtransfusiebehoefte, leidt laat afnavelen ook tot afname van intracraniële bloeding (RR:1.74; 95%-CI 1.08-2.81) (Rabe 2004) zonder een toename van polycythemie

of hyperbilirubinemie waarvoor behandeling noodzakelijk is (Ultee 2008, Mercer 2006, Ceriani Cernadas 2006).
Ad 2. Bloedverlies bij prematuren ten gevolge van bloedafnames varieert van 1,1 tot 3,5 mL/kg/dag (Alagappan 1998, Obladen 1988, Nexo 1981, Kakaiya 1979). Micro-methoden voor laboratorium bloedanalyse zijn van belang om bloedverlies via bloedafnames te verminderen (Widness 2005, Lin 2000, Ringer 1998). Reductie van bloedverlies leidt tot reductie van bloedtransfusies (Madan 2005).

4.5.1 Toelichting productkeuze voor neonaten

Producten voor neonaten hebben speciale houdbaarheidsvoorschriften en bestralingsindicaties. In deze paragraaf wordt kort toegelicht waarom dat zo is.
Alhoewel de cellulaire immuunresponse normaal ontwikkeld is en allogene cellen worden afgestoten, hebben sommige zieke prematuren toch een risico voor TA-GVHD, met name na intra-uteriene transfusies (Parkman 1974). Daarom moeten in bepaalde situaties prematuren bestraalde cellulaire producten krijgen (zie 2.2.4).
De premature lever metaboliseert bilirubine en citraat onvoldoende.
Het compensatiemechanisme voor volumedepletie is bij prematuren verminderd. Na circa 10% volumedepletie is er geen toename van het hartminuutvolume, maar neemt de perifere weerstand toe ter handhaving van de bloeddruk. Dit resulteert in slechte weefseloxygenatie, acidose en toename van lactaat.
De prematuur is ook gevoelig voor relatief grote hoeveelheden kalium (Hall 1993).

4.5.2 Transfusie triggers bij neonaten

De hemoglobine (Hb) grenswaarde (trigger) waarop men besluit tot bloedtransfusie varieert internationaal en ook tussen neonatale intensive care afdelingen (NICUs) in Nederland. Er zijn weinig RCTs verricht naar de optimale transfusie grenzen bij neonaten, en deze studies zijn vaak moeilijk met elkaar te vergelijken gezien de verschillende methodologische benaderingen (Ross 1989, Brooks 1999, Bell 2005, Kirpalani 2006). De kenmerken en resultaten van deze onderzoeken zijn te vinden in de evidence tabel. De studie van Bell et al (Bell 2005) is omlaag gegradeerd, aangezien er zeer selectief lijkt te zijn gerapporteerd. Uiteindelijk werd er alleen een effect gevonden van een liberaal transfusiebeleid bij een ongewone samengestelde uitkomstmaat. In de betere RCT van Kirpalani et al (Kirpalani 2006) (de zogenaamde PINT-study; Premature Infants in Need of Transfusion) werd geen verschil gevonden tussen een algoritme met een lage Hb-trigger versus een hoge Hb-trigger op diverse klinisch relevante uitkomstmaten. In de groep met een lage Hb-trigger hadden minder kinderen een of meer bloedtransfusies nodig dan in de groep met een hoge Hb-trigger, respectievelijk 89% versus 95%, p = 0.04). Hoewel er geen significant verschil werd gevonden tussen beide groepen ten aanzien van de lange-termijn psychomotorische ontwikkeling, bleek bij een post-hoc analyse de mentale ontwikkeling in de groep met een hogere Hb trigger beter (Whyte 2009).

Auteur	jaar	Study design	nivo	Kwaliteit aspecten*	Studie populatie	n	Interventie	uitkomst	Overige overwegingen
Kirpalani[26]	2006	RCT	A2	S, A, C,R: OK B: Blinding outcome assessors only partly	Premature neonaten < 31 wks; <1000 g	451	Algorithm van laag vs. hoog Hb trigger (restrictief vs. liberaal transfusiebeleid)	Geen verschil in bloedtransfusies; OR composite outcome (overlijden, ernstige bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity of cerebrale schade 1.30 (0.83, 2.02)	
Bell[25]	2005	RCT	B	S, A, B, C: OK R: Selective reporting!	Premature neonaten; 500-1300 g	100	Algorithm van laag vs. hoog Hb trigger (restrictief vs. liberaal transfusiebeleid)	Geen verschil in bloedtransfusies; Minder intraventricular hemorrhage grade IV of periventriculaire leukomalacie 0% vs 12% (p=0.012)	Gekunstelde gecombineerde neurologische uitkomstmaat die pas post-hoc bedacht is. Vele methodologische kanttekeningen tav interpretatie van de secundaire uitkomstmaten.
Brooks[28]	1999	RCT	B	Risk of bias cannot be assessed	Premature neonaten <1251 g	50	Ht 0.20-0.30 L/L+ specifieke medische criteria vs. Ht >=0.40	Geen verschil in retinopathie: 83%; vs. 73%; CI 52%,88%. (p=0.38).	
Ross[29]	1989	RCT	(B)	Risk of bias cannot be assessed	Premature neonaten <32 weeks	16	Transfusie tot Ht van 0.40 L/L vs geen transfusie gedurende 3 dagen	Geen verschillen	Kleine studie; duur studie slechts 3 dagen: niet relevant

Tabel 4.5.2: Evidence tabel triggers voor erytrocytentransfusie bij neonaten

*Aspecten van kwaliteit: S sequence generation; A allocation concealment; B blinding of participants, personnel and outcome assessors I incomplete outcome data; R selective outcome reporting.

Gezien de schaarste aan goede studies zijn betrouwbare aanbevelingen ten aanzien van optimale transfusietriggers bij neonaten niet mogelijk. Verder onderzoek (met follow-up) naar een restrictiever transfusiebeleid bij premature neonaten is noodzakelijk.

Veel gebruikte transfusietriggers in de Nederlandse NICUs (niet op grond van onderzoek) zijn:

- Handhaven van Hb = 8 mmol/L bij beademing, waarbij een Ht > 0.50 L/L moet worden vermeden (Strauss 1995, Brown 1990).
- Handhaven van Hb > 7 mmol/L bij stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en zuurstofgebruik (Strauss 1995, Brown 1990).
- Handhaven Hb > 6 mmol/L bij stabiele prematuren < 4 weken, met name in de eerste vier levensweken kunnen anemie en weefselhypoxie tot apneu leiden.
- Handhaven Hb > 4,5 mmol/L bij stabiele prematuren > 4 weken (Strauss 1995, Brown 1990).

4.5.3 Dosering van erytrocyten , toediening en productkeuze

Correctie van anemie

Voor correctie van anemie worden in Nederland verschillende doseringen gehanteerd, variërend van 10-20 mL/kg. Khodabux et al. vonden geen verschil in effectiviteit tussen 15 en 20 ml/kg (Khodabux 2009). De huidige aanbeveling is om 15 ml/kg te transfunderen met een toedieningssnelheid van 5 mL /kg/uur. Voor deze 'top-up'-transfusies is een erytrocytenproduct in bewaarvloeistof zelfs aan het einde van de bewaarduur (35 dagen) geen probleem, ondanks de hoge kaliumconcentratie (> 50 mmol/L). Ter reductie van het aantal donor-exposities kan een erytrocytenconcentraat van een donor in een aantal deelporties (meestal 4 van 50) worden gesplitst in pedipacks (Widness 1996, Andriessen 1993, Patten 1991). Een prematuur ontvangt gemiddeld twee (spreiding: 0-10) pedipacks. Voor verdere details ten aanzien compatibiliteitsonderzoek voor bloedtransfusies, zie *Hoofdstuk 3.3.3.2, compatibiliteitsonderzoek.*

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 post-partum het Hb te verhogen zonder volume belasting te veroorzaken (Gaarne deze referentie nog toevoegen: Naulaers G, Barten S, Vanhole C, Verhaeghe J, Devlieger H. Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion.

Conclusies 4.5

Niveau 1	Met name prematuren < 1.000 gram ontvangen vrijwel altijd meerdere erytrocytentransfusies. Gebruik van epoëtine bij prematuren/neonaten is niet aanbevolen, maar zou mogelijk het transfusievolume voor late anemie (na 4 weken) verminderen; er is vrijwel geen effect op de vroege anemie, met name bij ernstig zieke, beademde kinderen. *A1 Aher 2006, Ohlsson 2006*

Niveau 1	Laat afnavelen leidt zowel bij prematuren als bij à terme neonaten tot een reductie van anemie en bloedtransfusies, zonder verder nadelige gevolgen. *A1 Rabe 2004, Hutton 2007*

Niveau 2	Beperking van iatrogene bloedverlies door bloedafnames leidt bij prematuren tot een reductie van anemie en bloedtransfusies. *A2 Widness 2005* *B Madan 2005* *C Lin 2000*

Niveau 2	Het is onduidelijk of een restrictiever transfusiebeleid bij premature neonaten beter is dan een liberaal transfusiebeleid. *A2 Kirpalani 2006* *B Bell 2005, Whyte 2009, Brooks 1999*

Aanbevelingen 4.5

1. Afnavelen van premature en a terme neonaten dient pas plaats te vinden na minimaal 30 seconden tot maximaal 2-3 minuten na de geboorte.
2. Iatrogeen bloedverlies door bloedafnames bij prematuren neonaten dient gereduceerd te worden door onder andere gebruik te maken van micro-analyse technieken en door bloedonderzoek te beperken.
3. Bij beademde (premature) neonaten met respiratoire insufficiëntie wordt handhaving van Hb > 8 mmol/L geadviseerd.
4. Bij stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en zuurstofgebruik wordt handhaving van Hb > 7 mmol/L geadviseerd.
5. Voor neonaten < 4 weken geldt een transfusietrigger van 6 mmol/L; voor neonaten > 4 weken is de transfusietrigger > 4,5 mmol/L, tenzij er klinische symptomen van anoxemie zijn in welk geval reeds eerder getransfundeerd wordt.
6. Verder onderzoek (met follow-up) naar een restrictiever transfusiebeleid bij prematuren is noodzakelijk.
7. Bij premature neonaten dient ter correctie van anemie bij voorkeur van pedipacks van een donor (15 mL/kg in 3 uur) gebruik te worden gemaakt, waarbij geen nadere beperking aan de bewaarduur of aan de aanwezigheid van bewaarvloeistof hoeft te worden gesteld, mits de transfusiesnelheid niet hoger dan is dan 5 mL/kg/uur.
8. Bij massale transfusies (> 80 mL/kg/24 uur of toedieningsnelheid > 5 mL/kg/uur) dienen erytrocyten < 5 dagen oud te worden geselecteerd; extra controle (elektrolyten, bloedgassen) is nodig met name bij lever- of nierinsufficiëntie.

4.6 Anemie bij kinderen

Ongeveer 3.5-4.2% van alle erytrocytentransfusies wordt gegeven aan kinderen, hier gedefiniëerd als patiënten jonger dan 18-20 jaar (Cobain 2007, Stainsby 2008). Bij 69% van de kinderen die een transfusie krijgt blijft het aantal transfusies beperkt tot één (Slonim 2008). Bij minder dan 1% van deze patiënten treedt een ‘complicatie’ ten gevolge van een transfusie op (Slonim 2008). Recent verscheen een Engels rapport betreffende ernstige bijwerkingen van bloedtransfusie, specifiek bij kinderen (Stainsby 2008). De incidentie van

ernstige bijwerkingen wordt in dit rapport geschat op 18:100.000 transfusies voor kinderen van 1-18 jaar en dubbel zo groot voor kinderen <1 jaar. Voorbeelden van ernstige bijwerkingen zijn (in afnemende frequentie): onjuist bloedproduct toegediend, acute of uitgestelde transfusiereactie, TRALI, graft versus host disease en infectieoverdracht. Kinderen ouder dan vier maanden krijgen vooral erytrocytentransfusies op de IC, rondom operaties, vanwege bloedverlies bij trauma, in verband met (behandeling voor) kanker, sikkelcelziekte, thalassemie of een primaire beenmergaandoening die gepaard gaat met (onder andere) onvoldoende rode cel productie. Erytrocytentransfusies voor neonaten worden behandeld in paragraaf 4.5, erytrocytentransfusies in acute situaties in hoofdstuk 5.

Er zijn nauwelijks of geen studies die verschillende erytrocytentransfusietriggers voor kinderen ouder dan vier maanden met elkaar hebben vergeleken. Derhalve berusten richtlijnen voor deze categorie kinderen grotendeels op empirie of zijn afgeleid van studies bij volwassenen. De beste en meest recente buitenlandse richtlijn betreffende erytrocyten-transfusies voor neonaten en oudere kinderen komt uit het Verenigd Koninkrijk (Gibson 2004). Meestal worden erytrocytentransfusies gegeven bij Hb-waarden tussen de 4.0 en 5.0 mmol/L; de indicatie wordt mede bepaald door de symptomatologie (Wong 2005, Gibson 2004, Slonim 2008).

4.7 Specifieke Ziektebeelden

Beenmergfalen/kanker: zie paragraaf 4.2

Anemie bij chronische nierinsufficientie (zie ook paragraaf 4.2.3)

De normaalwaarden voor Hb liggen lager bij kinderen.Er is vooralsnog geen bewijs dat de bovengrenzen voor het Hb die bij volwassenen met nierinsufficiëntie worden aangehouden ook voor kinderen zouden moeten gelden.

Sikkelcelziekte : zie paragraaf 4.4.1.

Thalassemie :zie paragraaf 4.4.3.

Literatuur 4.1

1. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehova's Witness. Transfusion 1994;34:396-401.
2. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelly S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998;279:217-21.

Literatuur 4.2.1

1. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron-preload for major joint replacement. Transfus Med 1997;7:281-6.
2. Fotland SS. Transfus. Aspher. Sci.2009 april 17 (ePub ahead of print)
3. Liddler, PG. Ann R Coll Surg Engl 2007;89(4):418-21.
4. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997;277:973-6.
5. Mundy GM. J Bone Joint Surg Br 2005;87(2):213-7.

6. Munoz M. Med Clin (Barc) 2009;132(8):303-6

Literatuur 4.2.2

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. N Engl J Med 1990;322:1689-92.
2. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholtz JM, Sawka C, Gwadry-Sridhar F, Moquin JP, et al. The frequency of red cell transfusions for anemia in patients receiving chemotherapy. Cancer Prev Control 1999;3:207-12.
3. Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. Am J Clin Oncol 1993;16:22-5.
4. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest 1995;95:1650-9.

Literatuur 4.2.2

1. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red blood cell antibodies after multiple transfusions. Transfusion 1990;30:532-5.
2. Schonewille H, Haak HL, Zijl AM van. Alloimmunization after blood transfusions in patients with hematologic and oncologic diseases. Transfusion 1999;39:763-71.

Literatuur 4.2.2

1. Milligan DW, Br J Hematol 2006;135(4):450-74.

Literatuur 4.2.3

1. Consensus development panel: morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Ann Int Med 1994;121:62-70.
2. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with rHuEPO in anemic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1989;14(2 Suppl 1):14-8.
3. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. The Cooperative multicenter EPO Trial. JAMA 1990;263:825-30.
4. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;30(4 Suppl 3):S192-240.
5. Mocks J. Analysis of safety database for long term epoetin-beta treatment. Meta analysis covering 3697 patients. In: Koch KM, unter Stein G (eds). Pathogenic and therapeutic aspects of chronic renal failure. New York: Becker Medical Library Books, 1997. p. 163-97.
6. Sokol L, Prchal T. Pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:1584-6.
7. NIH consensus 1994.

Literatuur 4.2.4

1. Collier AC,Kalish LA,Busch MP,Gernsheimer T,Assmann SF,Lane TA et al.Viral activation transfusion study group.Leukocyte-reduced red blood cell transfusionsin patients with anemia and human immunodeficiency virus infection.JAMA 2001;285:1592-601
2. Tillinger W, Reinisch W, Fueger CF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn's disease. Double blind placebo-controlled trial. Ann Int Med 1997;126:782-7.
3. Hollaar GL, Gooszen HG, Post S, Williams JG, Sutherland LR. Perioperative blood transfusion does not prevent recurrence in Crohn's disease. A pooled analysis. J Clin Gastroenterol 1995;21:134-8.
4. Liumbruno, Blood Transfusion 2009;7(1):49-64.

Literatuur 4.2.5

1. Bloedtransfusies en parvovirus. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002.
2. Blood Component Therapy. Technical Bulletin ACOG 1994. p. 1-5.
3. Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD003094. DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2.
4. Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD004222.
5. Elion-Gerritzen WE. IJzergebrek bij premenopauzale vrouwen en criterium voor ijzersuppletie. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:11-4.
6. Ervasti M. Eur J Hematol 2007;79(6):539-45
7. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Transfus Med 1998;8:59-71.
8. Hofmeyr GJ, Mohlala BK. Hypovolaemic shock. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15:645-62.
9. Jansen AJG, Caljouw MAA, Hop WCJ, DJ van Rhenen DJ, Schipperus MR. Feasibilty of a restrictive red-cell transfusion policy for patients treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. Transfusion Medicine 14: 33-38, 2004.
10. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998;122:130-8.
11. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine death. Lancet 2001;357:1494-7.
12. Candio F, Hofmeyr GJ. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 November 2007). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization
13. Gezondheidsraadrapport 2002 Parvo (zie 2.2.6)

Literatuur 4.2.6

1. Benjamin RJ, Antin JH. ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. Transfusion 1999;39:1273-4.
2. Bolan CD, Childs RW, Proctor JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune hemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. Br J Haematol 2001;112:787-95.
3. Bornhauser M, Ordemann R, Pauz U, Schuler U, Kompf J, Holig K, et al. Rapid engraftment after ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis Bone Marrow Transplant 1997;19:295-7.
4. Chan KW, Unrau L, Denegri JF. ABO incompatible marrow transplant. Transfusion 1983;23:80-1.
5. Chen FE, Owen I, Savage D, Roberts I, Apperley J, Goldman JM, et al. Late onset haemolysis and red cell autoimmunisation after allogeneic bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1997;19:491-5.
6. Drobyski WR, Potluri J, Sauer D, Gottschall JL. Autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996;17:1093-9.
7. Fitzgerald JM, Conn JS, Proctor SJ. Severe hemolysis complicating the rapid engraftment of a minor ABO mismatched peripheral blood stem cell allogenic transplant [Abstract]. Int Symp Autologous PBSCT; 1999 ; Mulhouse, France.
8. Gajewski JL, Petz LD, Calhoun L, O'Rourke S, Landaw EM, Lyddane NR, et al. Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without posttransplant methotrexate. Blood 1992;79:3076-85.

9. Godder K, Pati AR, Abhyankar SH, Lamb LS, Armstrong W, Henslee-Downey PJ. De novo chronic graft-versus-host disease presenting as hemolytic anemia following partially mismatched related donor bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1997;19:813-7.
10. Greeno EW, Perry EH, Ilstrup SJ, Weisdorf DJ. Exchange transfusion the hard way: massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor ABO incompatibility. Transfusion 1996;36:71-4.
11. Heal JM, Blumberg N. The second century of ABO: and now for something completely different. Transfusion 1999;39:1155-9.
12. Hershko C, Gale RP, Ho W, Fitchen J. ABH antigens and bone marrow transplantation. Br J Haematol 1980;44:65-73.
13. Horn B, Viele M, Mentzer W, Mogck N, DeSantes K, Cowan M. Autoimmune hemolytic anemia in patients with SCID after T cell-depleted BM and PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;24:1009-13.
14. Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, Branch DR, Spruce Sniecinski I. Donor-derived red blood cell antibodies in immune hemolysis after bone marrow transplantation. Blood 1996;67:177-81.
15. Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, Branch DR, Spruce W, Sniecinski I, et al. Donor derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1986;67:177-81.
16. Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, Branch DR, Spruce W, Sniecinski I, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1997;67:177-81
17. Klumpp TR. Complications of peripheral blood stem cell transplantation. Semin Oncol 1995;22:263-70.
18. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Kotacevic-Metelko J, Mrsic M, Pavletic Z, et al. Antithymocyte globulin for treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;10:471-2.
19. Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant 2000;25:507-12.
20. Lapierre V, Oubouzar N, Auperin A, Tramalloni D, Tayebi H, Robinet E. Influence of the hematopoietic stem cell source on early immunohematologic reconstitution after allogeneic transplantation. Blood 2001;97:2580-6.
21. Laurencet FM, Samii K, Bressoud A, Tajeddin M, Easton J, Stelling MJ, et al. Massive delayed hemolysis following peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. Hematol Cell Ther 1997;39:159-62.
22. Lopez J, Steegmann JL, Perez G, Otero MJ, Berberana M, Camara R, et al. Erythropoietin in the treatment for delayed immune hemolysis in a major ABO incompatible transplant. Acta Hematol 1994;45:237-9.
23. Lord C de, Marsh JC, Smith JG, Singer R, Gordon-Smith E. Total autoimmune pancytopenia following bone marrow transplantation for aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 1996;18:237-9.
24. Lyding S, Nurnberger W, Bandi G. ABO-bidirectional incompatibility in PBSCT. A case of acute severe hemolysis. Bone Marrow Transplant 1999;23:S45.
25. Moog R, Melder C, Prumbaum M. Rapid donor type isoagglutination production after allogeneic peripheral progenitor transplantation. Beitr Infusionsther Transfusionsmed 1997;34:150-2.
26. Ockelford PA, Hill RS, Nelson L, Blacklock HA, Woodfield DG, Matthews JR. Serological complications of a major ABO incompatible bone marrow transplantation in a Polynesian with aplastic anemia. Transfusion 1982;22:62-5.
27. Oziel-Taleb S, Faucher-Barbey C, Chabannon C, Ladaique P, Saux P, Gouin F, et al. Early and fatal hemolysis after so-called minor ABO-incompatible stem cell allotransplantation. Bone Marrow Transplant 1997;19:1155-6.

28. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. Bone Marrow Transplant 2000;26:749-57.
29. Salmon JP, Michaux S, Hermanne JP, Bandoux C, Sontag-Thull D. Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO-incompatibility after allo peripheral blood stem cell transplantation. Transfusion 1999;39:824-7.
30. Toren A, Dacosta Y, Manny N, Varadi G, Or R, Nagler A. Passenger B-lymphocyte-induced severe hemolytic disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Blood 1996;87:843-4.
31. Warkentin PI, Yomtovian R, Hurd D, Brunning R, Swanson J, Kersey JH. Severe delayed hemolytic transfusion reaction complicating an ABO-incompatible bone marrow transplantation. Vox Sang 1983;45:40-7.
32. Sanz J. Bone Marrow Transplant. 2007 May;39(9):555-61

Literatuur 4.2.7

1. Kojima S, Nakao S, Tomonaga M, Hows J, Marsh J, Gerard S, et al. Consensus conference on the treatment of aplastic anemia. Int J Hemat 2000;72:118-23.

Literatuur 4.3.1

1. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD003407.
2. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoietin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003407.
3. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007; 43: 258-270.
4. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. Cancer 2004; 101: 1720-1732.
5. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B, Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients
6. receiving nonplatina chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:2865-74.
7. Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Pawlicki M, de Wasch G, Vercammen E, Schuette W, Wils J, Freund M; Epoetin Alfa Study Group. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. Hematol Oncol. 2003 Dec;21(4):169-80.
8. Marec-Berard P, Chastagner P, Kassab-Chahmi D, Casadevall N, Marchal C, Misset JL, Ray-Coquard I. 2007 Standards, Options, and Recommendations: use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2009 Jul;53(1):7-12.
9. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. N Engl J Med 1990;322:1689-92.
10. Oberhoff C, Neri B, Amadori D, Petry KU, Gamucci T, Rebmann U, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. Ann Oncol 1998; 9 (3):239-41.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-144.
12. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Blood 2002;100:2303-20.

Literatuur 4.3.2

1. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD003407.
2. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373(9674):1532-1542.

Literatuur 4.3.3

1. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Dugan MH. Effect of recombinant human erythopoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Blood 2000;95:1175-9.
2. Aloe Spiriti MA, Petti MC, Latagliata R, Avvisati G, Gregoris C de, Proia S, et al. Is recombinant human erythropoietin treatment in myelodysplasia syndromes worthwhile? Leuk Lymphoma 1993;9:79-83.
3. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. Blood 1992;79:29-37.
4. Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A, Bergamaschi G, Beguin Y. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy. Haematologica. 1996;81:434-41.
5. Goy A, Belanger C, Casadevall N, Picard F, Guesnu M, Jaulmes D, et al. High dosis of intravenous recombinant erythropoietin for the treatment of anaemia in myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1993;84:232-7.
6. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995;89:67-71.
7. Iki S, Yagisawa M, Ohbayashi Y, Sato H, Urabe A. Adverse effect of erythropoietin in myeloproloferative disorders. Lancet 1991;337:187-8.
8. Isnard F, Najman A, Jaar B, Fenoux P, Naillou C. Efficacy of human recombinant erythropoietin in the treatment of refractory anaemia with excess blast in myelodysplastic syndrome. Leuk Lymph 1994;12:307-14.
9. Italian MDS study group. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998;103:1070-4.
10. Jones D, Zeigler ZR, Rosenfeld CS, Shadduck RK. Unmaintained trilineage respons to recombinant human erythropoietin in a patiënt with myelodysplasia. Br J Haematol 1992;80:406-7.
11. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Krainer I. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected haematological patients. Ann Oncol 1993;4:161-7.
12. Motoji T, Hoshino S, Ueda M, Takanashi M, Masuda M, Nakayama K, et al. Enhanced growth of clonogenic cells from acute myeloblastic leukaemia by erythropoietin. Br J Haematol 1990;75:60-7.
13. Musto P, Scalzulli PR, Carotenuto M. Recombinant erythropoietin for myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1995;91:235-58.
14. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Blood 2002;100:2303-20.
15. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia (MDS). Br J Haematol 1995;89:831-7.
16. Shapiro S, Gershon H, Rosenbaum H, Merchan S. Characterization of circulating erythrocytes from myelodysplastic patients treated with recombinant human erythropoietin. Leukaemia 1993;9:1328-33.
17. Stenke L, Wallvik J, Celsing F, Hast R. Prediction of response to treatment with human recombinant erythropoietin in myelodysplasyic syndromes. Leukemia 1993;7:1324-7.

18. Zeigler ZR, Jones D, Rosenfeld CS, Shadduck RK. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for treatment of myelodysplastic syndrome. Stem Cells 1993;11:49-55.
19. Sokol L, Prchal T. Pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:1584-6.

Literatuur 4.3.4

1. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with rHuEPO in anemic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1989;14(2 Suppl 1):14-8.
2. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14(Suppl 5).
3. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. The Cooperative multicenter EPO Trial. JAMA 1990;263:825-30.
4. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;30(4 Suppl 3):S192-240.
5. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006; 47(5 Suppl 3): S16–18.
6. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50(3): 471–530.

Literatuur 4.3.5

1. Gasche C, Dejaco C, Walehoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger CF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn's disease. Double blind placebo-controlled trial. Ann Int Med 1997;126:782-7.
2. Henry DH Experience with epoietin alfa and acquired immunodeficiency syndrome. Semin Oncol 1998;25(3 Suppl 7):64-8.
3. Kreuzer KA, Rockstroh JK, Jelkmann W, Theisen A, Spengler U, Sauerbruch T. Inadequate erythropoietin response to anemia in HIV patients: relationships to serum levels of TNF-alpha, IL-6 and their soluble receptors. Br J Haematol 1997;96:235-9.
4. Murphy EA.Study of erythropoietin in treatment of anemia in patients with rheumatoid arthritis. BMJ 1994;309:1337-8.
5. Nordström D, Lindroth Y, Marsal L, Hafstrom I, Henrich C, Rantapaa-Dahlqvist S. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1997;17:67-73.
6. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. Rheumatol Int 1999;18:201-6.
7. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJ. Effect of recombinant human erythropoietin on anemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease: a randomized placebocontrolled double blind 52 weeks clinical trial. Ann Rheum Dis 1996;55:739-44.
8. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Banditz J, Gasche C, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334:619-23.

Literatuur 4.3.6

1. Bessho M, Hirashima K, Asano S, Ikeda Y, Ogawa N, Tomonaga M, et al. Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized controlled study. Eur J Haematology 1997;58:265-72.

2. Zheng Y, Liu Y, Chu Y, Immunosuppressieve therapy for acquired severe aptastic anemia (SAA): A prospective comparison of four different regimens. Exp Hematol. 2006;34(7):826-832.
3. Shao Z, Chu Y, Zhang Y, Chen G, Zheng Y. Treatment of severe aplastic anemia with an immunosuppressieve agent pus recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor and erythropoietin. Am J Hematol. 1998 Nov;59(3):185-91.

Literatuur 4.4.1

1. Adams RJ, Brambilla D. The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 2005; 353: 2769 – 2778.
2. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. N Engl J Med 1998; 339: 5 – 11.
3. Alexy T, Pais E, Armstrong JK, et al. Rheologic behavior of sickle and normal red blood cell mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy. Transfusion. 2006 Jun;46:912-8.
4. Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, et al. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1).
5. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. Radiology. 2004; 230:479-84.
6. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics 1996; 97:864-70.
7. Charache S, Lubin B, Reid CD, et al. Management and therapy of sickle cell disease. No. 92-2117. Washington, DC: US department of Health and Human Service, National Institutes of Health Publication, 1992. p. 20.
8. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995; 332:1317-22.
9. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. Blood 1992;79:1657-61.
10. Emre U, Miller ST, Gutierez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. J Pediatr 1995;127:901-4.
11. Hankins J. Chronic transfusion therapy for children with SCD and recurrent acute chest syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27:258-61.
12. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med. 1994; 96:155-62.
13. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. J Pediatr 2006; 149:710-2.
14. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. Transfus Med Rev. 2007; 21:118-33.
15. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation. 2009; 120:1961-8.
16. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant females with sickle cell disease. A randomized cooperative study. N Eng. J Med 1988; 319: 1447-52.
17. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. Blood 1995; 86:3676-84.
18. Mallouh AA, Asha M. Beneficial effect of blood transfusion in children with sickle cell chest syndrome. Am J Dis Child. 1988;142:178-82.
19. Manci EA, Culberson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. Br J Haematol 2003; 123: 359 – 65.

20. Merritt AL ,Haiman C,Henderson SO, et al. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism.Canadian Journal of Emergency Medical Care 2006; 8:119-122
21. Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. Impact of chronic transfusion on the incidence of pain and ACS during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle cell anemia. J Pediatr 2001; 139:785-9.
22. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, et al. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Am J Hematol. 1998; 57:101-8.
23. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. Semin Hematol 1991;28:213-9.
24. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998; 91:288-94.
25. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. Semin Hematol 2001;38(1 Suppl 1):5-13.
26. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. N Engl J Med. 1991; 325:11-6.
27. Powers DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2000;108:666-78
28. Rana S, Houston PE, Surana N, et al. Discontinuation of long-term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. J Pediatr 1997;131:757-60.
29. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 1990; 76:1431-7.
30. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. Blood 1984;63:162-9.
31. Russell MO, Goldberg HI, Reis L, et al. Transfusion therapy for cerebrovascular abnormalities in sickle cell disease. J Pediatr 1976;88:382-7.
32. Sarnaik S, Soorya D, Kim J, et al. Periodic transfusions for sickle cell anemia and CNS infarction. Am J Dis Childhood 1979;133:1254-7.
33. Smith-Whitley K, Zhao H,. Hodinka RL. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. Blood 2004;422-427.
34. Styles LA, Abboud M, Larkin S, et al. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secretory phospholipase A2. Br J Haematol 2006; 136: 343 – 44.
35. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, et al. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia in adults. Transfusion 2009; 49:863-68.
36. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N Engl J Med 1990;322:1617-21.
37. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease 1995; 333: 206 – 13.
38. 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;41:1086-92.
39. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Br J Haematol. 2007;136:501-8.
40. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. Curr Opin Pediatr 2009; 21:15-21.
41. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. J Pediatr 1991;118:337-78
42. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin N Am 2005; 19: 803 – 26.
43. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG et al. Transfusion Management of sickle cell disease. Blood 1993;81:1109-23. 2. Davies SC, Olatunji PO. Blood transfusion in sickle cell disease. Vox Sang 1995;68:145-51.

44. Wilimas J, Goff JR, Anderson HR Jr, et al. Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. J Pediatr 1980;96:205-8.

Literatuur 4.4.2

1. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004; 89:1187-93.
2. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994; 331:567-73.
3. Boulad F, Giardina P, Gillio A, et al. Bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassemia. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann NY Acad Sci 1998; 850:498.
4. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion 1997;37:135-40.
5. Di Bartolomeo P, Di Girolamo G, Angrilli F, et al. Treatment of thalassemia by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1993;12 Suppl 1:37-41.
6. Lawson SE, Roberts IA, Amrolia P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres. Br J Haematol. 2003;120:289-95.
7. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med 1999;341:99-109.
8. Roberts IAG. Current status of allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. Br J Haematol 1997; 98:1-7.
9. UK Thalassaemia society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassemia in the UK 2008.

Literatuur 4.4.3

1. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal noctural hemoglobinuria and the transfusion of washed cells. Transfusion 1998;29:681-85.
2. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. Am J Clin Pathol. 2000;114:459-466.
3. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008; 111:1840-1847.
4. Fitzgerald JM, McCann SR, Lawlor E. Transfusion in paroxysmal noctural haemoglobinuria: a change of policy. Transfus Med 1994;4:246.
5. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 17th ed. Philalelphia: Saunders, 1984.
6. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004;350:552-559.
7. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258
8. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of thecomplement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110:4123-4128.
9. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006; 355:1233-1243.
10. Sirchia G, Zanell A. Transfusion of PNH patients. Transfusion 1990;30:479.

Literatuur 4.4.4

1. Chaplin H. Special problems in transfusion management of patients with autoimmune hemolytic anemia. In: Bell American Ass of Blood Banks. 1979. p.135-50.

2. Chen FE, Owen I, Savage D, Roberts I, Apperley J, Goldman JM, Laffan M. Late onset haemolysis and red cell autoimmunization after allogeneic bone marrow transplant.Bone Marrow Transplant 1997;19:491-5.
3. de Silva M, Knight R, Devenish A, Fleetwood P, Contreras M. ACP Broadsheet No 145. Investigation of patients with autoimmune haemolytic anaemia and provision of blood for transfusion. J Clin Pathol 1996;49:187.
4. Domen RE. An overview of immune hemolytic anemias. An overview of immune hemolytic anemias. Cleve Clin J Med 1998;65:89-99.
5. Drobyski WR, Potluri J, Sauer D, Gottschall JL. Bone Marrow Transplantation 1996;17:1093-9.
6. Engelfriet CP, Borne AEGKr von dem. Autoimmune haemolytic anaemias. Balliere's Clinical Immunology and Allergy 1987;1:251-67.
7. Engelfriet CP, Reesink HW. The detection of alloantibodies against red cells in patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. Vox Sang 2000;78:200-7.
8. Fosburg M, Dolan M, Propper R, Wolfe L, Kevy S. Intensive plasma exchange in small and critically ill pediatric patients. J Clin Apheresis 1983;1:215-24.
9. Garraty G, Petz LD. Transfusing patients with autoimmune haemolytic anaemia. Lancet 1993;341:1220.
10. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Br J Haematol. 2008 Apr;141(2):149-69.
11. Hashimoto C. Autoimmune hemolytic anemia. Clin Rev Allergy Immunol 1998;16:285-95.
12. Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:1087-104.
13. Leger RM, Garratty G. Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. Transfusion 1999;39:11-6. [
14. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features. Blood 2000;95:2786-92.
15. O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, Neglia JP, Defor T, Ramsay NK, Scott Baker K. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):67-75.
16. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm antibodies. Blood Rev 2008;22:17-31.
17. Petz LD, Garratty G. Acquired Immune Hemolytic Anemias. New-York: Churchill-Livingstone; 1980.
18. Petz LD. Transfusing the patiënt with autoimmune hemolytic anemia. Clin Lab Med 1982;2:193-210.
19. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. Lancet 1992;340:1515-7.
20. Sanz J, Arriaga F, Montesinos P, Ortí G, Lorenzo I, Cantero S, Puig N, Moscardó F, de la Rubia J, Sanz G, Sanz MA. Autoimmune hemolytic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients. Bone Marrow Transplant. 2007 May;39(9):555-61.
21. Silberstein LE, Berkman EM.Plasma-exchange in autoimmune hemolytic anemia. J Clin Apheresis 1983;1:238-42.
22. So CC, Wong KF, Yu PH, Kwan AM, Lee AW. Alloimmunization in Chinese with warm autoimmune haemolytic anaemia-incidence and characteristics. Transfus Med 2000;10:141-3.
23. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18 year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. BMJ 1981;282:2023-7.
24. Virella G, Spivey MA. Immunohematology. Immunol Ser 1990;50:375-94.

Literatuur 4.4.5 en 4.4. 6

1. Kamp IL van, Klumper FJMC, Meerman RH, Brand A, Bennebroek Gravenhorst J, Kanhai HHH. Bloedgroepimmunisatie: resultaten van behandeling van foetale anemie met

intrauteriene intravasculaire bloedtransfusie in Nederland, 1987-1995. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:2527-31.
2. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van de Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies other than anti-D, to detect haemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. Transfusion 2008;48:941-52.
3. Preventie zwangerschapsimmunisatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1992.
4. Schonewille H,Klumper FJCM, van de Watering LMG, Kanhai HHH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rh- and K matched intrauterine intravascular transfusions for haemolytic disease of the fetus. Am J Obstet Gynecol. 2007;196: 143-6.
5. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HHH. Treatment of fetal anemia duet o red cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands 1988-1999 Acta Obstet Gyn Scand 2004; 83: 731-7.
6. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandebussche FPHA, Kanhai HHH. Complications of intrauterine transfusion for fetal anemia due to maternal red cell alloimmunizatiion . Am J Obstet Gyn 2004; 191.
7. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IGA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. N Engl J Med 1998;338:798-803.
8. Vietor HE, Kanhai HHH, Brand A. Induction of additional red cell alloantibodies after intrauterine transfusion. Transfusion 1994;34:970.
9. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. Am J Obstet Gynecol 1996;174:547-51.
10. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD003313.
11. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F6-10.
12. Smits-Wintjens VEHJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 Aug;13(4):265-71.
13. Smits-Wintjens VEHJ, Walther FJ, Oepkes D, Kanhai HHH, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobuline in the treatment of Rhesus disease of the neonate. A randomized double blind placebo.

Literatuur 4.4.6.

14. Luban 1995.
15. Petaja 2000
16. Ip 2004,
17. Jackson 1997
18. Maisels 1974
19. Smits-Wintjens VEHJ, Walther FJ; Rath MEA; Lindenburg ITM, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with Rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Pediatrics , accepted for publication

Literatuur 4.5

1. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. Pediatrics 2009;123:e333-e337.
2. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Mibashan RS. Cordocentesis in the investigation of fetal erythropoiesis. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1197-200.
3. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. Pediatrics 2000;106:700-06.

4. Irigoyen M, Davidson LL, Carriero D, Seaman C. Randomized, placebo-controlled trial of iron supplementation in infants with low hemoglobin levels fed iron-fortified formula. Pediatrics 1991;88:320-26.
5. Heese HD, Smith S, Watermeyer S, Dempster WS, Jakubiec L. Prevention of iron deficiency in preterm neonates during infancy. S Afr Med J 1990;77:339-45.
6. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004868.
7. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004863.
8. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004865.
9. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology 2008;93:138-44.
10. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003248.
11. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. JAMA 2007;297:1241-52.
12. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006;117:1235-42.
13. Ultee CA, van der DJ, Swart J, Lasham C, van Baar AL. Delayed cord clamping in preterm infants delivered at 34 36 weeks' gestation: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F20-F23.
14. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006;117:e779-e786.
15. Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH. Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions. J Perinatol 1998;18:92-97.
16. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. Eur J Pediatr 1988;147:399-404.
17. Nexo E, Christensen NC, Olesen H. Volume of blood removed for analytical purposes during hospitalization of low-birthweight infants. Clin Chem 1981;27:759-61.
18. Kakaiya RM, Morrison FS, Rawson JE, Lotz LL, Martin JW. Pedi-pack transfusion in a newborn intensive care unit. Transfusion 1979;19:19-24.
19. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. Pediatrics 1998;101:194-200.
20. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. Pediatrics 2005;115:1299-306.
21. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. Pediatrics 2000;106:E19.
22. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2005;25:21-25.
23. Parkman R, Mosier D, Umansky I, Cochran W, Carpenter CB, Rosen FS. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. N Engl J Med 1974;290:359-63.
24. Hall TL, Barnes A, Miller JR, Bethencourt DM, Nestor L. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. Transfusion 1993;33:606-09.
25. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005;115:1685-91.
26. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA 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;149:301-07.
27. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. Pediatrics 2009;123:207-13.
28. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. Pediatrics 1999;104:514-18.
29. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. J Perinatol 1989;9:246-53.
30. Strauss RG. Neonatal anemia: pathophysiology and treatment. Immunol Invest 1995;24:341-51.
31. Brown MS, Berman ER, Luckey D. Prediction of the need for transfusion during anemia of prematurity. J Pediatr 1990;116:773-78.
32. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. Pediatrics 1987;80:79-84.
33. Andriessen P, Kollee LA, van Dijk BA. [Effect of age of erythrocyte concentration administered to premature infants: a retrospective study]. Tijdschr Kindergeneeskd 1993;61:82-87.
34. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. J Pediatr 1996;129:680-87.
35. Patten E, Robbins M, Vincent J, Richardson J, Hokanson J. Use of red blood cells older than five days for neonatal transfusion. J Perinatol 1991;11:37-40.
36. Luban NL. Massive transfusion in the neonate. Transfus Med Rev 1995;9:200-14.
37. Petaja J, Johansson C, Andersson S, Heikinheimo M. Neonatal exchange transfusion with heparinised whole blood or citrated composite blood: a prospective study. Eur J Pediatr 2000;159:552-53.
38. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics 1997;99:E7.
39. Maisels MJ, Li TK, Piechocki JT, Werthman MW. The effect of exchange transfusion on serum ionized calcium. Pediatrics 1974;53:683-86.
40. Ip S,Chung M,Kulig J et al .An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbirubinemia.Pediatrics 2004; 114: 130-153.
41. Khodabux CM,Hack KEA,von Lindern JS,Brouwers H,Walther FJ,Brand A . A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres *Transfusion Medicine*, 2009, **19**, 195–201

Literatuur 4.6

1. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. Transfus Med. 2007 Feb;17(1):1-15.
2. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DB, Rowley M, Turner G; British Commitee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol. 2004 Feb;124(4):433-53.
3. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NL. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. Transfusion. 2008 Jan;48(1):73-80.
4. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, Cohen H; SHOT Steering Group. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. Br J Haematol. 2008 Apr;141(1):73-9.
5. Wong EC, Perez-Albuerne E, Moscow JA, Luban NL. Transfusion management strategies: a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. Pediatr Blood Cancer. 2005 Feb;44(2):119-27.

HOOFDSTUK 5: TRANSFUSIEBELEID BIJ ACUTE ANEMIE

Acute anemie wordt in deze richtlijn gedefiniëerd als anemie ten gevolge van acuut bloedverlies, zulks in tegenstelling tot het erytrocytentransfusiebeleid bij chronische anemie (gedefiniëerd als niet ten gevolge van acuut bloedverlies) dat in hoofdstuk 4 wordt behandeld. Het beleid bij IC-patiënten met een acute anemie, die niet (alleen) het gevolg is van bloedverlies, wordt ook in dit hoofdstuk behandeld.
Na een algemene inleiding over acuut bloedverlies (5.1) behandelen we eerst (5.2) het erytrocytentransfusiebeleid bij acuut, maar niet massaal bloedverlies (de zogenaamde 4-5-6-regel). Daarna wordt massaal bloedverlies behandeld (5.3) waarbij een gedecompenseerde of ongecontroleerde shocksituatie (5.3.1) versus een gecontroleerde situatie (5.3.2) wordt onderscheiden. Voor de gecompenseerde situatie worden apart het erytrocytentransfusiebeleid (5.3.2.1), het trombocytentransfusiebeleid (5.3.2.2) en het verdere stollingscorrigerende beleid (5.3.2.3) behandeld. Na een paragraaf over de bijwerkingen van massale transfusies (5.3.3) volgen algemene aanbevelingen voor het transfusiebeleid bij massaal bloedverlies (5.3.4).
Vervolgens wordt nader ingegaan op het transfusiebeleid bij acuut bloedverlies in een aantal specifieke situaties (5.4): in de obstetrie (5.4.1), op de IC (5.4.2), bij cardiovasculaire aandoeningen en cardiochirurgie (5.4.3), bij cerebraal trauma (5.4.4), anesthesie (5.4.5), in de postoperatieve situatie (5.4.6), bij kinderen (5.4.7) en massale transfusies bij neonaten (5.4.8). Tenslotte worden de zogenaamde preoperatieve bloedbestellijsten (5.4.9) besproken.

5.1 Acuut bloedverlies: inleiding

Bij acuut bloedverlies ontstaan, afhankelijk van enerzijds het volume en de snelheid van het bloedverlies en anderzijds het vermogen om fysiologisch te compenseren, symptomen op basis van verlies van circulerend volume.

5.1.1 Inschatting van bloedverlies op basis van symptomatologie

Een redelijke schatting van het verlies van circulerend volume bij een gemiddelde volwassene is mogelijk op basis van de klinische symptomatologie volgens de ATLS-indeling (American College of Surgeons 2008), zoals hieronder in tabel 5.1.1 weergegeven. Voor kinderen bestaat er een iets afwijkende score met slechts drie shock-classificaties en andere volumina.

Tabel 5.1.1: Classificatie van bloedverlies op basis van symptomatologie				
	Klasse 1	**Klasse 2**	**Klasse 3**	**Klasse 4**
Bloedverlies (ml); % CV (70 kg volwassene)	< 750 < 15%	750-1500 15-30%	1500-2000 30-40%	>2000 > 40%
Hartfrequentie	< 100	>100	>120	>140
Bloeddruk	Normaal	Normaal	↓	↓
Polsdruk	Normaal	↓	↓	↓
Ademh.frequentie.	14-20	20-30	30-40	>40
Urineoutput (ml/uur)	>30	20-30	5-15	< 5
CZS	Gespannen	Angstig	Verward	Suf

5.1.2 Compensatiemechanismen van acuut bloedverlies

Bij de wakkere patiënt wordt het zuurstoftransport gehandhaafd door (Hebert 1999, Consensus Conference 'Perioperative Red Blood Cell Transfusion 1988):

- Toename hartminuutvolume (HMV), de hartslag stijgt, toename viscositeit, daling systemische vasculaire weerstand (SVR), toename veneuze return, verhoging contractiliteit myocard.
- Redistributie van de bloedstroom naar hersenen en myocard ten koste van lever-, splanchnicus- en (bij)nierperfusie; de darm lijdt het eerst hypoxische schade (American College of Physicians 1992).
- Toename capillaire bloedstroom door recruitment vaatbed en afname pre-capillair zuurstofverlies.
- Toename van de zuurstofextractie.
- Verschuiving van de Hb-dissociatiecurve naar rechts door 2,3-diphosphoglyceraat (2,3-DPG)-verhoging speelt in de acute fase geen rol; wel kan er verschuiving plaatsvinden onder invloed van pH- of temperatuursveranderingen.

Gezonde volwassenen kunnen met behulp van compensatiemechanismen een verlies tot 30% van het circulerend volume opvangen zonder in shock te raken. Cardiopulmonaal gecompromitteerde patiënten hebben een beperkte capaciteit om bloedverlies op te vangen en verdragen een acute anemie slechter. De compensatiemechanismen kunnen bovendien gecompromitteerd zijn door leeftijd, hypothermie, koorts, medicatie zoals negatieve inotropica en sommige soorten anesthetica.

Bij onvoldoende compensatie ontstaan door acuut bloedverlies:

- hemodynamische instabiliteit of shock;
- weefselhypoxie: ischemie, anaërobe glycogenolyse, verzuring en necrose;
- orgaanbeschadiging, met name darmischemie en acute tubulusnecrose;
- hypothermie;
- electrolytstoornissen: hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hyperkaliëmie;
- verstoring van de pH.

5.2 Transfusietriggers voor erytrocytentransfusies bij acute anemie ten gevolge van niet massaal bloedverlies: de 4-5-6 regel

De meeste patiënten met acute anemie hebben of hadden bloedverlies, maar geen massale bloeding. Bij hen is het bloedverlies te compenseren door fysiologische mechanismen en/of therapie. Het erytrocytentransfusiebeleid kan in deze situatie op geleide van Hb-waarden worden gevoerd.
Bij patiënten met brandwonden, die werden getransfundeerd bij Hb < 6 mmol/L respectievelijk Hb < 4 mmol/L werd geen verschil gevonden voor wat betreft overleving, opnameduur of decompensatio cordis (Sittig 1994). In een studie bij patiënten, die een coronaire bypassoperatie ondergingen, kreeg de ene groep een transfusie bij een hematocriet (Ht) < 0,32 L/L en de andere bij een Ht < 0,25 L/L. Er werd geen verschil gevonden in vochtbehoefte, hemodynamische parameters of ziekenhuiscomplicaties. Ook was er geen verschil in duur en zwaarte van belastbaarheid (Johnson 1992). Een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die een aortaklepvervanging ondergingen, liet geen verschil in overleving en zuur-base stoornissen zien tussen de groep die bloed kreeg bij een Hb van 5,5 mmol/L en de groep die bloed kreeg bij een Hb van 4 mmol/L (Lilleaasen 1978). Bij intensive care (IC)-patiënten was de beademingsduur niet verschillend in de groep die werd getransfundeerd bij een Hb < 6 mmol/L vergeleken met de groep die transfusies kreeg bij een Hb < 4 mmol/L (Hebert 2001). Hieruit blijkt dat een relatief laag Hb goed verdragen wordt.

Het te liberaal toedienen van erytrocyten kan ook schadelijk zijn. In een prospectief gerandomiseerde studie bij 838 volwassen IC-patiënten werd bij een groep met (niet- leukocyten-gereduceerde EC's: zie ook 5.4.2) transfusies gestreefd naar een Hb tussen 4,5 en 5,5 mmol/L en bij de andere groep naar een Hb tussen 6 en 7,5 mmol/L. In de groep met de hogere transfusietrigger, die dus meer bloed kreeg, kwamen significant meer hartinfarcten en long-oedeem voor. Onder transfusietrigger werd in deze verstaan het Hb waarbij erytrocytentransfusies toegediend worden. De 30-dagen-sterfte was in beide groepen gelijk, maar de sterfte was significant lager in de subgroep met een jongere leeftijd (< 55 jaar) en minder ernstige ziekte, indien het Hb gehouden werd tussen 4,5 en 5,5 mmol/L (Hebert 1999). Verschillende organisaties, waaronder de National Institutes of Health, de American College of Physicians, de American Society of Anaesthesiologists, de Canadian Medical Association, de British Committee for Standards in Haematology (Royal College of Surgeons of England, de Royal College of Physicians en de Royal College of Anaesthesists) hebben de afgelopen jaren richtlijnen gepubliceerd met betrekking tot het gebruik van erytrocyten. Deze richtlijnen gaan ervan uit dat bij een Hb > 6 mmol/L een bloedtransfusie weinig positieve effecten zal hebben, dat bij een Hb < 4 mmol/L een transfusie vaak van nut is en dat bij een Hb tussen 4 en 6 mmol/L het van patiëntenkenmerken afhankelijk is of er een positief effect van de trans-fusie verwacht mag worden. Op basis hiervan is de zogenaamde 4-5-6 regel ontwikkeld waarbij belangrijke factoren voor het besluit tot transfusie zijn geincludeerd:

- Kan de patiënt compenseren voor de anemie (cardiopulmonale status)?
- Is er een toegenomen zuurstofgebruik (koorts, sepsis)?
- Zijn er tekenen van atherosclerose (hersenen, hart, nieren, claudicatio intermittens)?
- Is er voortdurend actief bloedverlies en, zo ja, hoeveel?

Voor de 4-5-6 regel wordt verwezen naar tabel 5.2.

Tabel 5.2: : De 4-5-6 regel voor erytrocytentransfusie bij acute normovolemische anemie

Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 4 mmol/L** sprake is van: - acuut bloedverlies bij gezonde personen (ASA I, *zie tabel 5.1.3*) < 60 jaar, normovolemisch, bloedverlies op 1 locus Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 5 mmol/L** sprake is van een van onderstaande situaties: - acuut bloedverlies bij gezonde personen (ASA I, zie tabel 5.1.3) van > 60 jaar en normovolemisch, bloedverlies op 1 locus - acuut bloedverlies bij gezonde personen < 60 jaar, normovolemisch, bloedingen op meer loci (polytraumapatiënten) - patiënt < 60 jaar, preoperatief, met een te verwachten bloedverlies van > 500 mL - koorts - postoperatieve fase na openhartchirurgie, ongecompliceerd - ASA II en ASA III Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 6 mmol/L** sprake is van een van onderstaande situaties: - ASA-IV-patiënten - patiënt die niet in staat is het hartminuutvolume te verhogen ter compensatie van hemodilutie - septische* en toxische patiënt - patiënt met ernstige longziekte - patiënt met symptomatische cerebrovasculaire ziekte

* Zie 5.10 voor nuancering

Tabel 5.2 b: ASA-criteria

De ASA-criteria zijn:	
I	gezonde personen
II	patiënten met een lichte systemische afwijking, zonder functiebeperking
III	patiënten met een ernstige functiebeperkende systemische afwijking
IV	patiënten met een systemische afwijking die constant levensgevaar veroorzaakt
V	patiënten die moribund zijn en die met of zonder operatie waarschijnlijk binnen 24 uur overlijden

Aanbeveling 5.2

Aanbevolen wordt om de zogenaamde 4-5-6 regel (zie tabel 5.2: de 4-5-6 regel*)* te hanteren als richtlijn voor een erytrocytentransfusie bij acute normovolemische anemie.

5.3 Massaal bloedverlies: inleiding

Voor 'massaal bloedverlies' worden diverse definities gebruikt:
- meer dan 10 eenheden erytrocytenconcentraat in 24 uur tijd getransfundeerd aan een volwassen patiënt;
- de patiënt verliest meer dan eenmaal zijn of haar circulerend bloedvolume in 24 uur tijd (Drummond 2001, CMA Expert Working Group 1997);
- de patiënt verliest 50% van het circulerend volume in 3 uur of;
- de (volwassen) patiënt heeft een bloedverlies van > 150 mL/min (Stainsby 2000)

Belangrijk is het om bij massaal bloedverlies tijdig de **ongecontroleerde situatie met dreigende verbloeding en hypovolemische shock** te onderkennen. Typische patiëntencategorieën met massaal bloedverlies en dreigende verbloeding zijn patiënten met grote traumata, een gebarsten aneurysma aortae, fluxus post partum of patiënten met tractus digestivus bloedingen, die voldoen aan ATLS-shock classificaties III/IV. Hierbij is resuscitatie nodig. Dit is echter een kleine categorie, die slechts in enkele procenten van burgertraumata, maar vaker bij militaire calamiteiten wordt gezien.
De eerste twee definities van massaal bloedverlies, zoals hierboven genoemd, betreffen vaak een minder snel bloedverlies, hetgeen makkelijker is te compenseren. Bij langzamer bloedverlies is meestal geen sprake van een resuscitatiesituatie en kan op basis van laboratoriumwaarden zoals Hb, Ht, trombocyten en stollingsparameters een componentenbeleid gevoerd worden. Een **gecompenseerde situatie** bij massaal bloedverlies komt bijvoorbeeld peroperatief voor of op de intensive care.

In zowel de gedecompenseerde als de gecompenseerde situatie kan bij massaal bloedverlies een **coagulopathie** door verdunning, verbruik van procoagulante factoren en activatie van anticoagulante en fibrinolytische factoren de hemostase nog verder compromitteren.
Het aanvullen van het verloren bloedvolume met alleen EC's of fysiologisch zout of colloïden veroorzaakt een verdunning van stollingsfactoren en trombocyten. Door deze "verdunningscoagulopathie" wordt de bloedstelping in de bloedende patiënt verder gecompromitteerd.
Bij een verlies van 1-1,5 maal het circulerende bloedvolume en aanvulling met vocht of alleen EC ontstaat een tekort aan stollingsfactoren en daalt het fibrinogeengehalte. Een en ander gaat gepaard met verlenging van de Prothrombin Time (PT) (zie tabel 5.3: Stollingsstoornissen door massaal bloedverlies) (Murray 1995, Hippalla 1995). Een kritische daling van het aantal trombocyten wordt pas later gezien en bereikt bij een bloedverlies van ruim 2-3 maal het circulerend bloedvolume (Murray 1995). Er is hierbij echter een ruime spreiding. De mate en het tijdstip waarop deze tekorten optreden, hangen tevens af van de snelheid van bloedverlies (Koopman-van Gemert 1996, Hirschberg 2003).

Tabel 5.3: Stollingsstoornissen door massaal bloedverlies

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaten
Murray 1995	Spondylodeses; bloedverlies alleen opgevangen met erytrocytenconcentraten (n = 32)	50% verlies Circulerend Volume: aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) en PT (Prothrombin Time) 2 x verlengd, stollingsstoornissen klinisch manifest, trombocyten nog normaal
Hiippala 1995	Operaties met groot bloedverlies (n = 60) Uit verrichtte metingen geëxtra-poleerd wanneer kritische grens van stollingsfactoren bereikt zou worden	Fibrinogeen. 1 g/L bij verlies van 142% CV Factor II = 20% bij verlies van 201% CV Factor V = 25% bij verlies van 229% CV Factor VII = 20% bij verlies van 236% CV Trombocyten < 50 x 10^9 /L bij verlies van 230% CV
Koopman-van Gemert 1996	Theoretisch rekenmodel wat de invloed is van snel bloedverlies (BV) op verdunning plasma-eiwitten	Massaal BV 1 liter per accident: snel; bij 3 liter BV nog 29% plasma-eiwitten over BV van 0,5 liter per accident: langzaam; bij 5 liter BV nog 24% plasma-eiwitten over
Geeraedts 2007	De actueel gegeven plasma en plaatjes transfusies in multitraumata patienten werden vergeleken met de berekende hoeveelheid die nodig is voor optimale hemostase correcties	82% van de patienten bleken zo'n 50% te weinig plaatjes en plasma gekregen te hebben. De verhoudingen bleken bij meer RBC transfusies te verbeteren. .

In de traumatologie en bij massaal bloedverlies is er ook sprake van een ander soort coagulopathiestoornis, die in de Angelsaksische literatuur wel "trauma induced coagulopathy" wordt genoemd (Hess 2008, Brohi 2008, Davenport 2009, Fries 2009, Lier 2008, Ganter 2008, Rossaint 2010). Uit dierexperimenteel onderzoek en studies in oorlogssituaties is gebleken dat door aanzienlijk weefseltrauma, met name in combinatie met perfusiestoornissen of low flow situaties, het endotheel wordt getriggerd tot een toegenomen expressie van trombomoduline. Door deze verhoogde expressie wordt trombine gebonden. Er wordt dus trombine ontrokken en er vindt daardoor verminderde fibrinevorming plaats. Activatie van proteïne C (aPC) leidt tot inactivatie van cofactoren V en VIII en veroorzaakt derhalve een anticoagulantie. Daarnaast versterkt aPC door inactivatie van Plasminogeen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1) de fibrinolyse. Aan trombomoduline gebonden trombine kan echter ook de Trombine Activeerbare Fibrinolyse Inhibitor TAFI activeren, wat leidt tot fibrinolyseremming.
In geval van "trauma induced coagulopathy" bestaat er waarschijnlijk een competitie tussen de binding van Proteïne C en TAFI, waardoor er van diverse situaties sprake kan zijn. Brohi vond met name een beeld van anticoagulantie en hyperfibrinolyse, wat suggereert dat de verhoogde inactivatie van PAI-1 klinisch belangrijker is dan de activatie van TAFI.
Ganter toonde aan dat er bij dit type bloeding een exocytose van Weibel-Palade lichaampjes plaatsvindt, die onder andere VWF (Van Willebrand Factor) en angiopoëtine-2 bevatten, hetgeen correleert met toegenomen complementactivatie en endotheeldysfunctie.
Daarnaast komt bij langdurige hypotensie, acidose en ischemie, een weefsel-(plasminogeen)activator vrij (Lier 2008). Leverfunctiestoornissen, consumptie van stollingsfactoren, geactiveerde plasmine en fibrineafbraakproducten dragen bij tot verdere verslechtering van de hemostase. Tevens zijn de colloïde plasma-expanders, met name dextraan en hoog moleculair gewicht HES, bekend om het compromitteren van de hemostase met meer bloed-

verlies via het verlagen van VWF. Bij infusie van alle colloïden in grote hoeveelheden (bijvoorbeeld >1,5 L) moet met dit fenomeen rekening worden gehouden. Dit geldt nog meer als er reeds pre-existente afwijkingen zijn in de hemostase (Levi 2010).
De op deze manier ontstane vicieuze cirkel noemt men wel “The bloody vicious circle”. Gebleken is dat deze stollingsstoornissen niet gemakkelijk te corrigeren zijn. Herstel van de hypoperfusie is waarschijnlijk een eerste aangrijpingspunt (Brohi 2009).

De **hypothermie** (daling van de centrale lichaamstemperatuur < 35°C), die bij de polytraumatisee frequent optreedt, kan door beïnvloeding van stolling **en acidose** het bloedverlies onderhouden. Hypothermie veroorzaakt een sterk verminderde functie van zowel de stollingsfactoren als van de trombocyten (Mc Donald 2008, Tieu 2007, Fries 2002).

5.3.1 Massaal bloedverlies: de gedecompenseerde/hypovolemische shocksituatie

Met name bij de laatste definitie van massaal bloedverlies zoals hierboven genoemd (bloedverlies > 150 ml/ minuut bij volwassen patiënt) bestaat een levensbedreigende situatie door verbloeding. Dit zijn de situaties waar een snelle (binnen 1 uur, het zogenaamde “golden hour”) resuscitatie van groot belang is voor overleving. Deze situatie is het meest bekend bij massaal ongecontroleerd bloedverlies bij multitrauma patiënten en slagveldsituaties. Ook komt dit voor bij grote gastro-intestinale, obstetrische en arteriële bloedingen. Het beleid is aggressief, pragmatisch, proactief en op geleide van de inschatting van het reeds opgetreden en het nog verwachte bloedverlies (Geeraedts 2009).

De herkenning en behandeling van patiënten met ongecontroleerd bloedverlies is essentieel en valt onder shock/resuscitatie-protocollen. De Europese richtlijn op dit gebied (Rossaint 2010) is hiervan een bruikbaar voorbeeld.
Qua klinische herkenning verwijzen wij naar de tabel 5.1.1 in paragraaf 5.1.1. Tevens is de hemodynamische reactie op intraveneuze vulling een aanwijzing voor het bestaande deficit van circulerend volume. Laboratoriumwaardes lopen meestal belangrijk achter op de snel veranderende conditie bij een voortdurende bloeding. Wel moet er zo snel mogelijk laboratoriumonderzoek worden ingezet, al was het alleen al om in ieder geval uitgangsgegevens te hebben waarop betere schattingen van de situatie mogelijk worden. Zo zijn het base excess en het lactaat belangrijke gegevens voor de inschatting van hypoperfusie en de shockgraad.

Het infusie- en transfusiebeleid berust in de eerste fase op de inschatting van het verloren circulerend volume en wat men nog verwacht te verliezen totdat de bloeding tot staan gebracht is of kan worden. Deze fase moet zo snel mogelijk na het ontstaan van de bloeding c.q. het trauma ingezet worden en vindt dan dus plaats op de plek van ontstaan bij traumata, tijdens transport naar het ziekenhuis, op de Spoedeisende Hulp-afdeling of vroeg tijdens correctieve OK’s. Optimaliseren van het circulerend volume en de hemostase, zodat de bloeding het best tot staan gebracht kan worden, zijn hierbij de hoofdpunten.

5.3.1.1 De opvang/resuscitatie van de hypovolemische shock bij de patiënt met ongecontroleerde bloeding

Met name bij de polytrauma patiënt is het belangrijk dat de resuscitatie snel na het ongeval op gang komt. Het realiseren van 'advanced trauma life support' (ATLS) binnen het zogenaamde "golden hour" heeft geleid tot een betere prognose van deze patiënten (Beekley 2008). Bij de instabiele polytraumatisee met massaal bloedverlies staat het snel stoppen van de bloeding - vaak uit diverse foci - op de voorgrond (Kaasjager 2001). Om tijdverlies te voorkomen is hiervoor het systeem van de "damage control"-chirurgie ontwikkeld (Poortman 2000, Martin 1997). Dit houdt in dat de patiënt een korte operatie ondergaat om de bloeding te stoppen waarna hij op de IC gestabiliseerd en geoptimaliseerd wordt voor de uiteindelijke operatie(s). Een recente Europese richtlijn (Rossaint 2010) benadrukt met name ook het belang van een multidisciplinaire aanpak voor een zo optimaal mogelijke resuscitatie en "damage control"-chirurgie, tegenwoordig genoemd "damage control resuscitation".

Het doel van de resuscitatie is verder het optimaliseren van het circulerende bloedvolume en zuurstoftransport. Men kan voor volumecorrectie varen op het geschatte bloedverlies (zie tabel 5.1.1 in paragraaf 5.1.1) en de hemodynamische parameters.

Het handhaven van de bloeddruk bij de resuscitatie wordt tegenwoordig als minder cruciaal beschouwd. Het accepteren van een "permissive hypotension" door restrictieve vochtinfusie is, hoewel nog onvoldoende evidence based, een geaccepteerde strategie. Bij massaal bloedverlies kan hierdoor het bloedverlies verminderd worden (Fowler 2002, McIntyre 2002, Hiippala 1998, Bickel 1994, Brimacombe 1994/1993, Crawford 1991, Johansen 1991).

Verder dienen ook het zuurstoftransport en de hemostase geoptimaliseerd te worden (Fries 2002, Corazza 2000, Hiippala 1998). Tenslotte is het van belang om de lichaamstemperatuur van de patiënt op peil te houden. Hypothermie, stollingsstoornissen en acidose (lethal triad) beïnvloeden de prognose negatief (Eddy 2000).

Conclusies 5.3.1.1

Niveau 3	Resuscitatie en 'damage control surgery' staan centraal bij massaal bloedverlies bij de polytraumatisee (gedecompenseerde situatie). *C Kaasjager 2001, Martin 1997* *D Poortman 2000*

Niveau 3	Bij de polytraumapatiënt/polytraumatisee (gedecompenseerde situatie) is het belangrijk dat de resuscitatie snel na het ongeval op gang komt. Het realiseren van 'advanced trauma life support' (ATLS) binnen het zogenaamde "golden hour" heeft geleid tot een betere prognose van deze patiënten. *B Beekley 2008*

Niveau 3	Een multidisciplinaire aanpak wordt van belang geacht voor een zo optimaal mogelijke resuscitatie en damage control chirurgie, tegenwoordig genoemd “damage control resuscitation”. *C Rossaint 2010*

Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat door het accepteren van een ‘permissive hypotension’ door restrictieve vochtinfusie het bloedverlies bij massaal bloedverlies in de gedecompenseerde situatie verminderd kan worden. *C McIntyre 2002, Bickel 1994, Johansen 1991* *D Fowler 2002, Hiippala 1998, Brimacombe 1994, 1993, Crawford 1991*

Niveau 3	Het is belangrijk om bij de polytraumapatiënt/polytraumatisee (gedecompenseerde situatie) het zuurstoftransport, en de hemostase te optimaliseren en een eventuele ondertemperatuur en acidose te corrigeren. *C Fries 2002, Corazza 2000, Hiippala 1998*

5.3.1.2 Het “blinde” transfusiebeleid bij ongecontroleerd bloedverlies: ingeschatte correctie van het circulerend volume en de hemostase

Bij een heftig ongecontroleerd bloedende patiënt moet op basis van de kliniek een blind transfusiebeleid worden gestart; ten eerste om hypovolemie te voorkomen, maar ook moet men voorkomen dat de stolling en hemostase door verdunning en coagulopathie nog verder worden gecompromitteerd. Dit kan door zowel erytrocyten, trombocyten en plasma te transfunderen. Naast trombocyten en plasma, spelen namelijk ook erytrocytentransfusies een belangrijke hemostatische rol. Erytrocyten mediëren het radiale transport van trombocyten naar de vaatwand en de coactivatie van trombocyten door ADP (adenosine-diphosfaat) release. Bij een hematocriet van < 0,3 L/L is de trombocytenadhesie verminderd in met name het vaatbed met hoge stroomsnelheden (Valeri 2000, Anand 1994, Blajchman 1994, Escolar 1988, Nunez 2009). Deze vermindering neemt toe naarmate de Ht lager is (Hardy 2004).

De laatste jaren is een aantal studies verschenen waarin geconcludeerd wordt dat, samen met de basismaatregelen bij resuscitatie een transfusiebeleid met vaste verhoudingen tussen erytrocyten/plasma/trombocyten, de overleving verhoogt. Er zijn aanwijzingen dat dit komt door preventie en/of correctie van de verdunningscoagulopathie (Beekley 2008, Gonzalez 2007, Hardy 2004, Holcomb 2008, Johansson 2009, Johansson 2010).

In de studie van Johansson (2009) werd bijvoorbeeld getransfundeerd met het schema: 5 erytrocyteneenheden: 5 plasma-eenheden: 2 trombocyteneenheden (van 5 donoren) bij bloedende patiënten die > 10 erytrocyteneenheden/24 uur kregen. Dit komt voor de Nederlandse situatie neer op een verhouding van 3 : 3 : 1. Deze strategie van toediening van meerdere componenten wordt wel aangeduid als multicomponenttransfusies of als het toedienen van transfusiepakketten (Madjdpour 2006, Hirschberg 2008, Holcomb 2008).

Los van de logica om bij massaal bloedende patiënten de hemostatische verdunning met deze strategie proactief te verhinderen, wordt uit de studies niet duidelijk na welk volume

vocht/colloïden of erytrocytentransfusies hiermee begonnen moet worden. Tevens is onduidelijk welke verhoudingen tussen erytrocyten en plasma optimaal zijn. Deze verhoudingen zijn namelijk vastgesteld op basis van retrospectieve studies (Borgman 2007, Ho 2005, Murad 2010, Roback 2010, Johansson 2010, Saltzherr 2011) waarbij, zoals gezegd, reeds veel erytrocyten en vocht gegeven was. In studies over slagveldsituaties speelt ook nog het feit dat daar sprake is van vers vol bloed transfusies respectievelijk van erytrocyten van < 15 dagen oud. De betere overleving door een transfusiebeleid met een relatief hoog plasma-erytrocyten ratio wordt ook niet bevestigd in alle situaties van massaal bloedverlies (Scalea 2008, Dirks 2010). Tenslotte is er discussie of de associatie van een hoge ratio van plasma-erytrocyten met betere overleving niet het gevolg is van de betere overleving (bias) in plaats van andersom (Snyder 2009).
Prospectief gerandomiseerd onderzoek is dus gewenst voordat definitieve precieze aanbevelingen gedaan kunnen worden (Johansson 2010).

Conclusies 5.3.1.2

Niveau 3	Multicomponent transfusies bij patiënten met massaal bloedverlies kunnen een vaak onderschatte verdunningscoagulopathie voorkomen. *C Hirschberg 2008, Johansson 2009,2010, Holcomb 2008*

Niveau 3	Multicomponent transfusies bij patiënten met massaal bloedverlies zijn geassociëerd met betere overleving. De aard van deze associatie is echter nog onderwerp van discussie. *C Hirschberg 2008, Holcomb 2008, Murad 2010, Roback 2010, Snyder 2009*

Niveau 3	Een transfusiebeleid met vaste verhoudingen tussen erytrocyten/plasma en trombocyten lijkt bij een gedecompenseerd massaal bloedverlies samen met de basismaatregelen bij resuscitatie de overleving te verhogen. *C Johansson 2009, Murad 2010, Roback 2010, Johansson 2010, Saltzherr 2011*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat transfusie van erytrocyten en plasma eenheden in gelijke hoeveelheden, samen met ongeveer een derde aan trombocyten eenheden (concentraat van 5 donoren), een betere overleving geeft. De optimale verhouding, en wanneer een multicomponent beleid het best bij massaal bloedverlies begonnen wordt, zijn echter nog onduidelijk. *C Johansson 2009 en 2010, Beekley 2008, Holcomb 2007, Gonzalez 2007; Hardy 2004, Saltzherr 2011*

5.3.2 Transfusiebeleid bij massaal bloedverlies in de gecompenseerde situatie

Het beleid moet in een gecompenseerde situatie zo snel mogelijk afgestemd worden op laboratoriumgegevens. Ook moet dan weer overgegaan worden op transfusies van afzonderlijke componenten.

5.3.2.1 Erytrocytentransfusiebeleid bij massaal bloedverlies in de gecompenseerde situatie
Massaal bloedverlies kan lang worden verdragen als er sprake is van een relatief geringe snelheid van bloedverlies. Indien normovolemie (en oxygenatie) gehandhaafd kunnen worden, raakt de patiënt niet in shock en spreken we van een gecompenseerde situatie. De laagst aanvaardbare grens voor acute anemie door bloedverlies bij de mens is niet vastgesteld omdat dit afhankelijk is van de snelheid van het bloedverlies en de fysiologische capaciteit, en de therapeutische maatregelen om het bloedverlies op te vangen. Pas als het circulerend bloedvolume is hersteld, wordt de Hb-waarde betrouwbaar.
Als het bloedverlies mede door het optimaliseren van de hemostase gecontroleerd is, wordt het door erytrocyten gemediëerde zuurstoftransport weer leidend in het beleid. Het meten van transfusie gerelateerde verbetering van te laag zuurstoftransport en weefseloxygenatie is echter nog niet goed mogelijk. De zuurstof extractie ratio (O2ER) werd als een mogelijke surrogaatmarker hiervoor onderzocht (Orlov 2009). De O2ER is echter slechts een maat voor de systemische zuurstofextractie. Omdat op weefselniveau (zeker in geval van sepsis en ischemisch multipel orgaanfalen) de lokale (van orgaan tot orgaan) zuurstof- extractie kan verschillen van de systemische zuurstofextractie, moet wellicht overwogen worden om in de toekomst het besluit om te transfunderen en het monitoren van het nut ervan te baseren op in target organen gemeten oxygenaties (Stowell 2009).
Er zijn wel gegevens over de kritische grenzen voor de weefseloxygenatie bij experimenten met acute normovolemische hemodilutie; dit is een gecompenseerde situatie met gecorrigeerd circulerend volume (normovolemie), goede oxygenatie en normothermie. Op basis van deze gegevens zijn er aanwijzingen dat de weefseloxygenatie in het algemeen adequaat blijft tot een Hb van 3-5 mmol/L. Dit geldt onder deze omstandigheden bij gezonde proefpersonen, zowel voor de hartfunctie als voor de hersenfunctie (Weiskopf 1998). Toediening van 100% zuurstof kan een Hb-deficit van 1 mmol/L tijdelijk overbruggen. Het lijkt bij acuut bloedverlies, waarna nog een verdunningsstap moet volgen, beter om het Hb niet te laten dalen tot 3 mmol/L. Deze concentratie wordt in de literatuur genoemd als de grens waaronder cerebrale functiestoornissen optreden (Madjdpour 2006).

Conclusies 5.3.2

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat in de gecompenseerde situatie bij massaal bloedverlies adequate weefseloxygenatie bij gezonde personen voor zowel de hartfunctie als de hersenfunctie in het algemeen gewaarborgd is tot een Hb van 3-5 mmol/L. Voorwaarde is dat normovolemie, normothermie en zuurstofaanbod gehandhaafd worden. *B Weiskopf 1998, Madjdpour 2006* *C Madjdpour 2006*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het Hb-gehalte betrouwbaar is zodra het circulerend bloedvolume is hersteld. *C Elizalde 1997, Wiesen 1994*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er bij een Hb-gehalte lager dan 3 mmol/L cerebrale functiestoornissen optreden. *C Madjdpour 2006*

Mede als gevolg van de beperkte waarde van de Hb-meting, zeker bij voortdurende bloeding, is er weinig evidence bij welke Hb-concentratie erytrocyten getransfudeerd moeten worden. De beslissing om een transfusie te starten, hangt derhalve zeker ook af van het reeds geleden (maar vaak moeilijk te schatten) bloedverlies, de te schatten snelheid van en het nog te verwachten bloedverlies, alsmede de comorbiditeit zoals cardiovasculaire reserves (Murphy 2001, Simon 1998, Ekeroma 1997, CMA Expert working group 1997, Hebert 1997, ASA TFBCT 1996). Zie ook de 4-5-6 regel (tabel 5.2, paragraaf 5.2).

5.3.2.2 Trombocytentransfusies bij massaal gecompenseerd bloedverlies

In reviews en richtlijnen wordt meestal aanbevolen het trombocytenaantal bij persisterend bloedverlies > $50x10^9$/L te houden en bij direct vitale bloedingen, bijvoorbeeld intracraniëel, >$100x10^9$/L (Fries 2002, McDonald 2008, CMA Expert Working group 1997, Rossaint 2010).

5.3.2.3 Specifieke stollingmodulerende maatregelen bij massaal bloedverlies

Met betrekking tot de stollingsparameters is het streven naar aPTT- en PT-waardes tot 1.5 x normaal en een fibrinogeengehalte > 0,8 g/L lange tijd gepropageerd. Ten aanzien van de vaak genoemde streefwaarde voor fibrinogeen van 0.8 g/L is het waarschijnlijk dat deze waarde suboptimaal is om effectief ongecontroleerd bloedverlies te stoppen. Preëmptief moet dus ook een eerste bepaling van het fibrinogeen van 0,8 – 1,0 g/L bij een bloedende patiënt altijd als te laag worden opgevat, omdat deze nog daalt door verdunning en verbruik (Fenger-Eriksen 2008, Thomas 2010, Bolliger 2010). Bij een bloedende patiënt - de delay van bepalingen in aanmerking genomen - is een gemeten fibrinogeen van 1.5 g/l wellicht al een indicatie voor specifiek fibrinogeen verhogende en stollingsfactor corrigerende behandelingen. Steeds meer is men ervan overtuigd dat bij een reeds groot verlies aan circulerend volume de coagulopathie (door verlies en verdunning) ernstig kan zijn en dat met name fibrinogeen eerder kritisch daalt dan andere stollingsfactoren (Chowdhurry 2004,

Corazza 2000, Murray 1995, Hiipala 1995). Gebaseerd op een mathematisch rekenmodel lijkt fibrinogeen - zeker als de predilutie beginwaarde normaal laag ligt - vaak de eerste factor te zijn die onder de voor normale hemostase kritische waarden komt bij normovolemische hemodilutie (Singbartl 2003). Het effect van de dosis kan berekend worden (Solomon 2010). Een pilotstudie bij cardiochirurgische patiënten suggereerde dat bij dosering, op geleide van de uitslag van TEM of TEG, het gebruik van stollingsfactoren meer dan 50% zou kunnen afnemen (Westbrook 2009).

Natuurlijk moeten medicamenten die de hemostase remmen, zoals heparine, coumarines en trombocytenremmers, (tijdelijk) gestaakt of eventueel gecoupeerd worden.

Conclusies 5.3.2.3

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de daling van het fibrinogeen bij massaal bloedende en getransfundeerde patiënten als eerste stollingsfactor een kritische grens bereikt. Toediening van 30-50 mg/ kg fibrinogeen concentraat lijkt geassocieerd met betere outcome. *C Johansson 2010, Chowdhurry 2004, Corazza 2000, Murray 1995, Hiipala 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat suppletie van stollingsfactoren vóórdat aPTT- en PT-waarden >1.5 x normaal en/of een fibrinogeengehalte van < 1,0 g/L gemeten worden tot minder bloedverlies leidt. *C Fenger-Eriksen 2009, 2008, Rossaint 2010*

Fibrinogeenpreparaten zijn bij een multicomponent transfusiebeleid (zogenaamde transfusiepaketten met vaste verhouding erytrocyten/plasma/trombocyten), mits tijdig en agressief ingezet, meestal niet nodig. Het wordt echter steeds meer geadviseerd om de stollingsafhankelijke hemostase extra en sneller te compenseren als er niet op korte termijn chirurgische hemostase te bereiken is.
Het gebruik van antifibrinolytica (tranexaminezuur) lijkt een positief effect te hebben op de sterfte door massaal bloedverlies bij ernstig trauma. In een recente multi-center RCT (CRASH-2) bij traumapatiënten liet het toedienen van tranexaminezuur een significante reductie zien van zowel overall mortaliteit als mortaliteit door bloeding (CRASH-2 trial collaborators 2010). Een bevestiging hiervan in een setting, die meer op die in Nederland lijkt, is echter gewenst voor een definitieve aanbeveling van tranexaminezuur bij traumapatiënten.
Ook is het toedienen van 4 factorenconcentraat of recombinant factor VIIa als stollingsfactor in een vroeg stadium bij duidelijke verdunningscoagulopathie overwogen, maar er zijn geen studies die een gunstig effect hiervan laten zien. Zie voor het eventuele gebruik van recombinant factor VIIa bij massaal bloedverlies ook hoofdstuk 8.1.3.6.

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen uit een grote RCT dat tranexaminezuur een reductie in overall mortaliteit en mortaliteit door bloeding bij ernstig trauma bewerkstelligt. Onderzoek om dit bevestigen, in een meer op Nederland gelijkende situatie met tevens grote aandacht voor trombotische bijwerkingen, wordt aanbevolen. *A2 CRASH-2 trial collaborators 2010*

Bij de interpretatie van laboratoriumbepalingen (Hb, Ht, trombocyten, aPTT, PT, fibrinogeen) moet, zeker in geval van voortdurend bloedverlies, rekening gehouden worden met het feit dat deze waarden achterlopen op de klinische situatie. Point of care-bepalingen zouden in theorie deze delay kunnen beperken. In retrospectieve studies werd gevonden dat het verbruik van bloedproducten verminderde als tromboelastografie (TEG) ingezet werd om het transfusiebeleid aan te sturen (Johansson 2009, Anderson 2006). Overigens dient opgemerkt te worden dat het sturen van het transfusiebeleid op basis van tromboelastografie/-metrie nimmer is gevalideerd.

Verder is het van essentieel belang om met het laboratorium goede afspraken te maken over de communicatie en te volgen procedure bij massaal bloedverlies. Een “protocol massaal bloedverlies” en het afspreken van een telefoonnummer, waarmee het laboratorium en de IC/OK rechtstreeks contact onderhouden, zijn in dit verband in verschillende richtlijnen aanbevolen (Stainsby 2000, Rossaint 2010, O’ Keefe 2008).

5.3.3 Bijwerkingen van massale transfusies

Stollingsfactoren deficiënties en trombocytopenie door verdunning
Zoals in paragraaf 5.3 besproken, worden door vocht en alleen erytrocytentransfusies stollingsfactoren en trombocyten verdund. De hemostase wordt hierdoor gecompromitteerd.

Citraatintoxicatie
Bij massale plasmatransfusie kan een citraatintoxicatie optreden die wordt gekenmerkt door: hypotensie, verhoging van de eindventriculaire diastolische druk, verhoging van de centraalveneuze druk en electrocardiografisch: verlenging van het QT-interval, verbreding van het QRS-complex of afvlakking van de T-toppen door hypocalciëmie. Bij patiënten met leverfalen wordt citraat minder snel afgebroken en is hypocalciëmie een groter risico. Het monitoren van het (geïoniseerd) calcium en ECG-veranderingen die daarop wijzen verdienen dus samen, met zo nodig aanvulling van calcium, aanbeveling (Vivien 2005, Perkins 2008, Rossaint 2010).

Hyperkaliëmie
Tijdens het bewaren van erytrocyten vindt kaliumafgifte uit erytrocyten plaats. De concentratie kalium in de bewaarvloeistof is dus verhoogd; bij massale transfusies moet hiermee rekening worden gehouden, met name bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Algemene aanbevelingen bij massaal bloedverlies 5.3.1

Bij acuut massaal bloedverlies en een **gedecompenseerde situatie** (dreigende verbloeding, shock) wordt aanbevolen:

1. Snel met resuscitatie te starten volgens het 'advanced trauma life support' (ATLS)-principe. Accepteer hierbij een zogenaamde 'permissive hypotension'. Zorg voor goede intraveneuze toegangen en eventueel een botnaald.
2. Maatregelen te nemen om bloedverlies zo snel mogelijk te stoppen.
3. Om in het geval van ernstig bloedverlies snelle 'damage control'-chirurgie te overwegen en eventueel radiologische interventie (zie ook hoofdstuk 8.1.1).
4. Normothermie, adequate oxygenatie en het vermijden van acidose na te streven.
5. Eventueel extramurale transfusies te overwegen.
6. De hemostase met multicomponent transfusies te corrigeren in de onder aanbeveling 7 genoemde verhoudingen. In extreme situaties bijvoorbeeld ATLS IV en aanwijzingen voor coagulopathie zijn fibrinogeenpreparaten vroeg in de behandeling geïndiceerd.
7. Multicomponent transfusies, bijvoorbeeld in een 3:3:1 verhouding tussen erytrocyten/plasma/trombocyten, te geven.
8. Bloedproducten en infusievloeistoffen voor te verwarmen ter voorkoming van hypothermie.
9. Tranexaminezuur bij massaal bloedverlies na een ernstig trauma te overwegen, bij voorkeur in onderzoeksverband.

Algemene aanbevelingen bij massaal bloedverlies 5.3.2

Bij massaal bloedverlies **in een gecompenseerde fase** (geen verbloedingsgevaar) wordt aanbevolen:

1. Maatregelen te nemen om de bloeding zo snel mogelijk te stoppen.
2. Het circulerend bloedvolume door vochttherapie te normaliseren.
3. Het zuurstofaanbod te optimaliseren.
4. Normothermie (opgewarmde bloedproducten en infusievloeistoffen) na te streven.
5. Om bij toediening van grote hoeveelheden citraat bevattende transfusieproducten het calcium met Ca gluconaat te corrigeren.
6. Als een cell saver aanwezig is, kan men overwegen hiermee de te transfunderen erytrocyten te wassen; hiermee kan het kaliumgehalte worden verlaagd.
7. Zo snel mogelijk, en zeker bij minder fors bloedverlies of een acceptabele korte delay tussen afname en bepaling, het transfusiebeleid op geleide van laboratoriumbepalingen te voeren. Het erytrocytentransfusiebeleid kan dan worden gebaseerd op de 4-5-6 regel (zie Tabel 5.2). Met aanvullende single component transfusies kan gestreefd worden naar een activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) en Prothrombin Time (PT) < 1,5 maal verlengd, trombocyten > 50 x 10^9/L en fibrinogeen > 1,0 – 1.5 g/L.
8. Indien de eerste fibrinogeenmeting <1,5 g/L is, en er nog groot bloedverlies te verwachten of gaande is, direct het fibrinogeengehalte te herstellen met plasma of een fibrinogeenpreparaat.
9. De waarde van TEG en TEM als point of care hemostase screenende methoden verdienen in onderzoekssetting verder gevalideerd te worden.

5.4 Transfusiebeleid bij acuut bloedverlies

5.4.1 Acuut cq massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus

Acuut massaal bloedverlies kan zowel in de zwangerschap als bevallinggerelateerd voorkomen (Hofmeyr 2001, Bonnar 2000, Nolan 1991). Voorbeelden zijn placenta-loslating, intra-abdominaal bloedverlies op basis van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap, uterusruptuur of placenta-percreta. Wegens het toenemend aantal sectio's komen een aantal oorzaken van bloedverlies, zoals uterus ruptuur, placenta-praevia, placenta-increta en placenta-percreta steeds vaker voor. Ook zijn er meer vrouwen met comorbiditeit die de uterus contractie na de bevalling verstoren (uterus atonie); dit gaat gepaard met meer bloedverlies. Ook kunnen verworven en congenitale stollingsafwijkingen bloedverlies durante of postpartum verergeren. Trauma van het baringskanaal, uterusatonie of een (partiële) retentie van de placenta zijn voorbeelden van oorzaken van fluxus postpartum.
Het hebben van ruim bloedverlies postpartum is een belangrijke predictieve factor voor bloedverlies in volgende zwangerschappen, zowel voor direct bloedverlies bij de bevalling (8- 28%) als bij later postpartum bloedverlies (Kominiarek 2007).
Bij zwangeren met massaal bloedverlies dient altijd diffuse intravasale stolling te worden overwogen. Tijdens de zwangerschap, durante of postpartum kan dit tot stollingsstoornissen leiden, welke afhankelijk van de ernst gecorrigeerd dienen te worden voordat tot verdere (operatieve) actie overgegaan kan worden (Seeley 1995).

Naast de noodzakelijke algemene shockbestrijding met het snel beschikbaar zijn van intraveneuze infusie van kristalloïden en of colloïden (Hofmeyr 2001), bloed en bloedproducten, is een adequate diagnostiek en behandeling van de onderliggende oorzaak essentiëel (Huissoud 2009, Ahonen 2010, Charbit 2007).
Het meten van het bloedverlies in deze setting is, mits de uterus natuurlijk goed gecontraheerd is, beter mogelijk dan bij het multi-site bloedverlies van de traumapatiënt. Calamiteiten ontstaan voornamelijk door een te lang afwachtend beleid (Bonnar 2000, Ekeroma 1997, Ahonen 2010, Mercier 2010). Verborgen bloedverlies in bijvoorbeeld de uterus kan een groot gedeelte van het totale bloedvolume bevatten voordat een Hb-daling ontstaat en duidelijke veranderingen in bloeddruk en hartfrequentie optreden (Seeley 1995). In Groot-Brittannië was 16% van de maternale sterfte geassociëerd met massaal bloedverlies (Seeley 1995). Klapholz et al beschrijft in 30.621 partussen 0,09% vrouwen (n = 28) die meer dan acht eenheden bloed toegediend krijgen (Klapholz 1990). Er zijn gunstige ervaringen beschreven met het toepassen van gewassen autotransfusiebloed van vaginaal opgezogen bloed (Thomas 2005). Multicomponent transfusies en tranexaminezuur kunnen bij massaal bloedverlies overwogen worden (Ahonen 2010, Mercier 2010).

Conclusie 5.4.1

Niveau 3	Bij acuut massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus is, behalve het snel beschikbaar zijn van infusievloeistoffen en bloedproducten, een adequate diagnostiek en behandeling van de onderliggende oorzaak essentiëel. Calamiteiten ontstaan voornamelijk door een te lang afwachtend beleid. Diffuse intravasale stolling kan in deze setting tot stollingsstoornissen leiden. *C Hofmeyr 2001, Bonnar 2000, Ekeroma 1997, Seeley 1995, Huissoud 2009, Ahonen 2010, Charbit 2007, Mercier 2010*

Overige overwegingen

Indien er geen reactie plaatsvindt op uterotonica, kan getracht worden de bloeding tot staan te brengen door uitwendige uteruscompressie, aortacompressie of door tamponade intrauterien met gazen of een ballon. Tevens kunnen radiologische embolisaties soms uterus extirpaties bij ernstige arteriële bloedingen voorkomen (Kwee 2006). De ervaring met deze procedures komt uit de behandeling van uterus myomatosus.

Aanbevelingen 5.4.1

Verwezen wordt naar de algemene aanbevelingen bij acuut massaal bloedverlies van paragraaf 5.3.4.

Specifieke aanbevelingen ten aanzien van acuut massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus zijn:

1. Overweeg altijd een diffuse intravasale stolling (DIS)-component in bloedverlies en gestoorde hemostase post partum.
2. Anticipeer op groot bloedverlies bij risicopatiënten (bijvoorbeeld patiënten met retentio placentae).
3. Overweeg het gebruik van een 'cell saver' (gewassen techniek) (zie ook hoofdstuk 8.2.2.).
4. Overweeg in de obstetrische setting, met name in het geval van aanhoudend en ongecontroleerd bloedverlies, ook radiologische embolisatie of andere radiologische interventies om uterus extirpaties te voorkomen.

5.4.2 Transfusiebeleid bij acute anemie op de intensive care (IC)

Inleiding

Vanwege de cardiovasculaire risico's van acute anemie zijn bloedtransfusies een belangrijk onderdeel van de behandeling van anemische patiënten op de intensive care (IC). Kritisch zieke patiënten zijn mogelijk ook gevoeliger voor de immunosuppressieve en microvasculaire complicaties van bloedtransfusies. Daarom is het van belang te weten welk transfusiebeleid gepaard gaat met de laagste mortaliteit en andere klinisch relevante uitkomsten.

Methode
Er is gezocht naar systematische reviews van RCT's die het effect van een liberale versus een restrictieve bloedtransfusiestrategie onderzochten. Op basis van deze reviews werden de grote (> 200 patiënten) RCT's apart beoordeeld.

Resultaten
Van de 16 potentieel relevante reviews werden er drie in detail beoordeeld. Twee reviews waren van goede kwaliteit, maar behandelden dezelfde set van RCT's. In één review van Gould et al werd systematisch literatuur gezocht, maar werden verder geen systematische methoden vermeld (Gould 2007). Nadere bestudering van de in de reviews besproken RCT's leverde drie studies met > 200 patiënten op. Uiteindelijk bleek het te gaan om één grote RCT van Hebert et al (1999), waarbij twee additionele publicaties het effect van de triggers bij een specifieke subpopulatie van deze zelfde trial rapporteerden. Een restrictief transfusiebeleid (transfusie indien Hb < 4,3 mmol/L en het Hb vervolgens tussen 4,3 en 5,6 mmol/L houden) gaf bij IC-patiënten een vergelijkbare kans op sterfte na 30 dagen vergeleken met een liberaal transfusiebeleid (trigger < 6,2 mmol/L; streefwaarde Hb 6,2 – 7,4 mmol/L). Mogelijk was er zelfs minder totale sterfte gedurende het verblijf in het ziekenhuis (odds ratio (OR) 0.72, confidence interval (CI) 0.50-1.07). Ook was er marginaal minder multi-orgaanfalen in de restrictieve groep (Gould 2007). Minder zieke patiënten (APACHE-II <=20) en patiënten < 55 jaar lieten een betere overleving zien bij een restrictief transfusiebeleid. Een subgroepanalyse onder 200 traumapatiënten in deze trial door McIntyre et al liet vergelijkbare resultaten zien (OR 0.86, CI 0.34-2.22) (2004). De restrictieve strategie leidde daarnaast tot een aanzienlijke reductie in het aantal bloedtransfusies, bijvoorbeeld bij de subgroep van traumapatiënten van 5.4 (SD 4.4) eenheden tijdens IC-opname in de liberale strategie naar 2.3 (SD 4.3) eenheden in de restrictieve groep (McIntyre 2004). Hierbij dient wél te worden opgemerkt dat het door Hebert et al bestudeerde erytrocytenproduct niet leukocytengereduceerd was, zodat een extrapolatie naar de Nederlandse situatie niet zonder meer mogelijk is.

Conclusie 5.4.2

Niveau 2	Een restrictief transfusiebeleid met als transfusietrigger Hb <7 g/dL (= 4,3 mmol/L) bij IC-patiënten die niet cardiaal gecompromitteerd zijn, geeft een sterke reductie in bloedverbruik met waarschijnlijk een vergelijkbare of zelfs lagere sterftekans na 30 dagen ten opzichte van een liberale transfusietrigger Hb < 10 g/dL (= 6,2 mmol/L). *A2 Hebert 1999*

Overige overwegingen
In retrospectieve studies, zoals de zogenaamde CRIT-studie, wordt nogal eens het aantal transfusies gecorreleerd met verminderde overleving (Corwin 2004, Vincent 2002); dit soort data moeten echter met terughoudendheid als causaal verband worden geïnterpreteerd en altijd in een gedegen multivariatieanalyse worden bekeken. Dan is deze associatie mogelijk niet meer aanwezig en is sterfte bij transfunderen eerder geassocieerd met een à priori slechtere patiënt (Vincent 2008).

Meerdere onderzoeken rechtvaardigen echter een restrictief beleid, hoewel bedacht moet worden dat er patiënten zijn die een geïndividualiseerd beleid nodig hebben. Het gaat hierbij om patiënten met een à priori gecompromitteerde weefselperfusie en/of oxygenatie capaciteit. Cardiale en pulmonale comorbiditeit verminderen namelijk deze capaciteit en zullen bij patiënten met dit soort aandoeningen ongetwijfeld ook invloed hebben op de optimale transfusietrigger. Er dient derhalve steeds gekeken te worden of er tekenen zijn die aangeven of restrictief transfunderen niet te restrictief is; zeker bij een patiënt met de genoemde comorbiditeiten.
Een mogelijk algemeen geldend concept werd recent beschreven bij patiënten met preexistente anemie voorafgaande aan hartchirurgie. Bij deze patiënten werd namelijk aangetoond dat patiënten met een lagere baseline (preoperatieve) Hb-waarde beter een lagere Hb-waarde postoperatief verdragen. Met andere woorden hoe groter het Hb-verschil pre- en postoperatief, hoe groter de mortaliteit. Dit verder te objectiveren concept suggereert dat niet zozeer de postoperatieve Hb-waarde het geven of niet geven van transfusies moet bepalen, maar dat de afname van Hb postoperatief ten opzichte van preoperatief hiervoor veel kritischer is (Karkouti 2008).

Aanbevelingen 5.4.2

1.	Bij IC-patiënten, zonder een verhoogd metabolisme of een cardiale en/of pulmonale comorbiditeit, dient een restrictief transfusiebeleid te worden nagestreefd. Het hanteren van een transfusietrigger Hb < 4,3 mmol/L bij IC-patiënten wordt daarbij aanbevolen.*
2.	Bij alle IC-patiënten, maar zeker bij patiënten met cardiovasculair en/of pulmonaal lijden of bij patiënten met een verhoogd metabolisme, dient echter steeds gekeken te worden of er tekenen zijn die aangeven of restrictief transfunderen niet te restrictief is. Deze comorbiditeit vermindert namelijk de weefselperfusie en/of oxygenatiecapaciteit.*

* Deze aanbevelingen zijn compatibel met de 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.2)

Tabel 5.4.2 : Evidence tabel transfusietriggers op de IC

Auteur, jaar	*Studie-populatie*	*Design*	*Niveau, kwaliteit*	*Inter-ventie (I)*	*Controle (C)*	*Outcome*	*Resultaat I vs C*	*Opmerkingen*
Reviews								
Hill, 2002 Carson, 2002	Kinderen of volwassenen Major surgery/IC	Meta-analyse van 10 RCTs	A2, slechts 1 grote RCT	restrictieve trigger: variatie tussen 7 en 9 g/dL of Ht 25-30%	liberale trigger: Variatie tussen 9 en 10 g/dL of Ht 32-40%	30-day mortality	RR 0.80 (CI 0.63-1.02)	De meeste opgenomen RCTs waren van matige kwaliteit
Grote RCTs								
Hebert, 1999	838 IC - patiënten met Hb<9g/dL	RCT	A2, randomization, concealment + blinding?	transfusie bij Hb<7.0 g/dL	transfusie bij Hb < 10.0 g/dL	30-day mortality	19% vs 23% OR 0.72; CI 0.50-1.07	Multi-organ failure marginaal beter in restrictieve strategie
McIntyre, 2004	203 IC-patiënten met trauma	RCT; substudie van Hebert, 1999	A2, zie Hebert, 1999	transfusie bij Hb<7g/dL	transfusie bij <10 g/dL	30-day mortality	OR 0.86; CI 0.34-2.22	Behalve # transfusies geen verschil in andere uitkomsten
Hebert, 2001	357 IC-patiënten met hartvaatziekte	RCT; substudie van Hebert, 1999	A2, zie Hebert, 1999	transfusie bij Hb<7g/dL	transfusie bij <10 g/dL	30-day mortality	OR 1.14; CI 0.66-1.96	Geen verschil in andere uitkomsten

RR relative risk; OR odds ratio; SD standaarddeviatie

5.4.2.1 Bijzondere patiënten op de intensive care (IC): acute anemie bij sepsis

Een analyse van beschikbare literatuur in 2002 resulteerde in de aanbeveling dat bij sepsis-patiënten op de IC - ook als de circulatie is hersteld - een Hb-trigger van 7 - 9 g/dL (4.5 – 5.5 mmol/L) voor erytrocytentransfusies kan worden aangehouden (Dellinger 2008, Zimmerman 2004). Onder speciale omstandigheden, zoals gelijktijdig coronair insufficiëntie, hypoxemie, acute bloeding en lactaat acidos, mogen nog liberalere grenzen worden gebruikt (Dellinger 2008). Voorafgaand aan de sepsisaanbeveling in 2008 (Dellinger 2008) liet een survey onder intensivisten in Canada zien dat meer dan 75% reeds een restrictief beleid (Hb < 80 g/L = 5,0 mmol/L) voerde bij vroege sepsispatiënten (McIntyre 2007).

Conclusie 5.4.2.1

Niveau 3	Het is nog niet duidelijk of er bij sepsispatiënten op de IC een optimale transfusietrigger voor erytrocytentransfusies bestaat. *B Zimmerman 2004* *C Dellinger 2008, Vincent 2008*

Overige overwegingen

Microcirculatie imaging (onder de tong) toont tot nu toe geen grote effecten aan van erytrocytentransfusies bij sepsis. De capillaire perfusie lijkt alleen te verbeteren bij patiënten met een gestoorde uitgangswaarde (Sakr 2007). Experimenten in diermodellen lieten zien dat met name de transmyocardiale zuurstofextractie (O2ER) en het daaraan gekoppelde myocardmetabolisme met transfusies bij hogere triggers beter bewaard blijft (Bloos 1999).

Ook wordt bij sepsis de veneuze gemengde saturatie (ScvO2) naast het Hb als mede-bepalende transfusietrigger gebruikt (Vallet 2007). Bij een ScvO2 < 70% wordt bijvoorbeeld een hogere Hb-trigger overwogen (McIntyre 2007).
Sepsis wordt gekenmerkt door ernstige comorbiditeit met een pathologische redistributie van de perfusie waardoor een gestoorde weefselperfusie ontstaat. Waarschijnlijk kan deze laatste inderdaad – zoals in onderzoeken is aangetoond – wel negatief beïnvloed worden door hemodilutie, maar omgekeerd hoeft deze niet positief beïnvloed te worden door transfusies. In dit kader is het van groot belang dat men werkelijk de transfusie gerelateerde verbetering van te laag zuurstofverbruik kan meten. Een maat voor zuurstofverbruik is de zuurstof extractie ratio (O2ER). Het bleek dat alleen te lage O2ER-waarden door erytrocytentransfusies kunnen verbeteren, maar dat transfusies bij normale O2ER-waarden de O2ER-waarde zelfs negatief kunnen beïnvloeden (Orlov 2009). De O2ER is echter slechts een globale maat voor de systemische zuurstofextractie. Omdat er op weefselniveau in geval van sepsis sprake is van ischemie en perfusieredistributie in één of meer organen, kan de lokaal in deze organen gemeten zuurstofextractie verschillen van de systemische. Het lijkt er daardoor op dat in de toekomst wellicht overwogen moet worden om het besluit om te transfunderen en het nut ervan te baseren op in target organen gemeten oxygenaties (Stowell 2009).

Ondanks het ontbreken van overtuigend wetenschappelijk onderzoek naar het effect van een restrictief transfusiebeleid bij patiënten met sepsis, lijken er toch voldoende aan-wijzingen te zijn dat liberaler transfunderen, zeker in de acute instabiele fase, voordelen biedt.

Aanbevelingen 5.4.2.1

1.	In geval van acute anemie, in combinatie met sepsis, is het gebruiken van louter het Hb als erytrocytentransfusietrigger een te simpel concept vanwege de ernstige comorbiditeit. Desondanks wordt vooralsnog aanbevolen hierbij een Hb-waarde van 6 mmol/L van de 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.2) als erytrocytentransfusietrigger te hanteren.
2.	Bij acute anemie en sepsis kan overwogen worden de systemische zuurstofextractie ratio (O2ER) en/of ScvO2-bepalingen te laten meewegen in het besluit tot transfusie en het meten van het resultaat. Bij verlaagde waarden zou een transfusie eerder moeten worden overwogen. Meer onderzoek is nodig om concrete richtlijnen hierover te formuleren.

5.4.3 Acute anemie en cardiovasculair lijden

Anemie bij cardiovasculair gecompromitteerde patiënten kan leiden tot myocardischemie. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met symptomatische coronairsclerose, vooral in situaties waarin de zuurstofbehoefte van het hart is verhoogd, zoals bij inspanning of in situaties waarin de beschikbaarheid van zuurstof voor het hart is verlaagd, zoals bij tachycardie.
Bij oudere patiënten, die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt, neemt de sterfte aanzienlijk toe wanneer de hematocrietwaarde lager is dan 0,3 L/L (Wu 2001). Zogenoemde stille ischemie kan optreden bij operatiepatiënten met een Hb van 4,3 - 6 mmol/L (Goodnough 1995, Mangano 1990, Parsloe 1990). In dierexperimenten is vastgesteld dat de kritische grens voor myocardischemie door anemie bij coronairsclerose verhoogd is in vergelijking tot de situatie met normale coronairarteriën (Wahr 1998, Spahn 1994, Levy 1993, 1992).

5.4.3.1 Tolerantie voor anemie bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen in de postoperatieve fase na hartchirurgie

In drie RCT's van in totaal 567 cardiochirurgische patiënten werd aannemelijk gemaakt dat een postoperatief Hb van 5 mmol/L of een Ht van 0,20 - 0,25 L/L niet gepaard ging met een toename van postoperatieve complicaties, vergeleken met respectievelijk een Hb van 5.5 of hoger en een Ht van 0,32 L/L of hoger (Bracey 1999, Paone 1997, Johnson 1992, Roblee 2002, Carson 2002).
Doak et al vonden bij een retrospectieve analyse van 224 'coronary artery bypass grafting' (CABG)-patiënten geen verschil in complicaties tussen een postoperatief Hb van 3,7 en 4,3 mmol/L (1995).
Een cohortstudie van Spiess et al van 2.202 post-CABG-patiënten liet zien dat bij een Ht > 0,34 L/L het risico op myocardinfarct en linkerventrikeldysfunctie toenam (Spiess 1998). Hematocrietwaarden lager dan 0,34 L/L werden beter verdragen (zie tabel 5.4.3.a Tolerantie-anemie post-CABG). Bij een recente studie (de TRACS RCT) concludeerden de auteurs dat er geen inferioriteit was qua 30 dagen mortaliteit en er ernstige morbiditeit voor een restrictief erytrocytentransfusiebeleid was bij CABG-patiënten. De studie goed beziend, is deze conclusie wellicht niet zo duidelijk (Hajjar 2010).

Recent werd aangetoond dat cardiochirurgische patiënten met een laag preoperatief Hb beter een lager postoperatief Hb verdragen dan patiënten met een hoog preoperatief Hb. (Karkouti 2008). Dit interessante concept dient nog getest te worden, maar suggereert dat niet zozeer de absolute postoperatieve Hb-waarde het geven of niet geven van transfusies moet bepalen, maar dat ook rekening gehouden moet worden met de afname van het Hb tijdens en na de operatie.

5.4.3.2 Tolerantie voor anemie bij niet-cardiochirurgische patiënten met cardio-vasculaire aandoeningen

Carson et al vonden in een retrospectieve cohortstudie van patiënten, die om religieuze redenen een bloedtransfusie weigerden, dat de odds-ratio voor sterfte 4,3 keer hoger was indien er cardiovasculair lijden was (zie tabel 5.10.2: Relatie (perioperatieve) anemie en cardiovasculaire aandoeningen). Indien het Hb < 3,7 mmol/L was, was de mortaliteit 8 keer hoger dan bij patiënten zonder cardiovasculair lijden (Carson 1996).

Bij oudere patiënten, die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt, neemt de sterfte aanzienlijk toe wanneer de hematocriet waarde lager is dan 0,3 L/L (Wu 2001).

Tabel 5.4.3a : Tolerantie anemie post-CABG

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijs-klasse
Johnson	RCT: Ht 0,32 vs Ht < 0,25 L/L (n = 39)	Geen verschil in revalidatie	A2
Paone	Observationeel cohort: Transfusietrigger SvO_2 < 55%, Ht < 0,20 L/L, klinisch (n = 100)	Geen complicaties	B
Bracey	RCT: Transfusietrigger Hb < 8 g/dL (4.5 mmol/L) of Hb < 9 g/dL (5.5 mmol/L) (n = 428)	Geen verschil in morbiditeit, sterfte of moeheid	A2
Doak	Retrospectief observationeel cohort: Multivariate analyse tussen Hb en myocard ischemie gemeten via lactaat flux. (n = 224)	Hb 58-172 g/L (4.5 – 10 mmol/L) geen associatie met ischemie. Tot Hb 60-70 g/L niet nadelig	B
Spiess	Prospectief observationeel cohort: Ht ≥ 0,34 vs Ht 0,25-0,33 vs Ht ≤ 0,24 L/L (n = 2.202)	Myocardinfarct: 8,3 vs 5,5 vs 3,6%, p < 0,03 LV-dysfunctie: 11,7 vs 7,4 vs 5,7%, p = 0,006	B
Robblee	Observationeel vs. historisch cohort: Hb < 8 g/L (4.5 mmol/L) vs liberaal beleid (n = 29)	Longfunctietests en cardiopulmonale tests geen verschil	B
Carson, 2002	Systematic review: 2 kleine studies tonen betere outcome in high risk CVD patiënten	Onvoldoende aanwijzingen om te beslissen voor conservatief of liberaal beleid.	A1
Karkouti, 2008	Retrospectieve cohort studie (n= 10.179 cardiochirurgie patienten)	Hb afname van 50% was gecorreleerd met een composite slechte outcome. (adjusted odds ratio, 1.53; 95% confidence interval, 1.12-2.08; p = 0.007)	B
Hajjar 2010	RCT restrictief vs. meer liberaal beleid bij CABG patienten	Qua 30 dagen mortaliteit en ernstige morbiditeit geen inferioriteit bij restrictief beleid.	A2

Tabel 5.4.3b: Relatie (perioperatieve) anemie en cardiovasculaire aandoeningen

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaten	Bewijs-klasse
Wu Acuut myocardinfarct	Retrospectief observationeel cohort: Relatie met Ht en sterfte (n = 78.974)	30 dagen sterfte: Ht = 5-24% sterfte 38,7% OR = 0,22 Ht = 30-33% sterfte 30% OR = 0,69 Ht > 33% sterfte < 25% OR = 1,13	B
Carson	Observationeel	Sterfte 1,3% bij Hb > 12 g/dL (7,4 mmol/L);	B

Jehovah's Getuigen	cohort: (n = 1.958)	33,3% bij Hb < 6 g/dL (3,7 mmol/L); bij Hb-daling van > 4 g/dL (2,5 mmol/L) verdubbelt de sterfte meer dan tweemaal	

Conclusies 5.4.3

Niveau 1	Bij cardiochirurgische patiënten gaat een postoperatief Hb van 4.5 mmol/L niet gepaard met een toename van postoperatieve complicaties, vergeleken met een Hb van > 5.4 mmol/L. De mate van daling van het preoperatieve Hb is mogelijk wel geassociëerd met een slechtere outcome. *A1 Carson 2002* *A2 Johnson 1992, Bracey 1999* *B Paone 1997* *C Roblee 2002, Karkouti 2008*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er bij coronary artery bypass grafting (CABG)-patiënten geen verschil in complicaties optreedt tussen een postoperatief Hb van 3,7 mmol/L vergeleken met 4,3 mmol/L. *B Doak 1995*

Niveau 3	Bij oudere patiënten, die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt, neemt de sterfte aanzienlijk toe wanneer de hematocrietwaarde lager is dan 0,3 L/L. *B Wu 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij post-CABG-patiënten bij een Ht > 0,34 L/L het risico op myocardinfarct en linkerventrikeldysfunctie toeneemt. *B Spiess 1998*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de odds-ratio voor sterfte 4,3 keer hoger is bij patiënten met cardiovasculair lijden, die een bloedtransfusie weigerden, dan bij patiënten zonder cardiovasculair lijden, die een bloedtransfusie weigerden. Bij een Hb van < 3,7 mmol/L lijkt de mortaliteit 8 keer hoger bij patiënten met cardiovasculair lijden dan bij patiënten zonder cardiovasculair lijden. *B Carson 1996*

Overige overwegingen

Concluderend berusten bovenstaande conclusies op oude studies waarin de erytrocytenproducten nog niet leukogereduceeerdwaren. Verder lijkt het aggregaat van studies te wijzen op een range voor een optimaal Hb en Ht: zowel hoge als lagere Hb's als Ht's lijken gepaard te gaan met een hogere morbiditeit. Het is met name moeilijk om de ondergrens

van deze ranges aan te geven per individuele patiënt. Zoals reeds in paragraaf 5.10.1 'Transfusiebleid op de IC bij acute anemie en bij acute anemie in combinatie met comorbiditeit' beschreven, is de indicatie voor transfusie niet alleen gebaseerd op de waarde van het Hb. In verband met de veronderstelde correlatie tussen mortaliteit en het verschil tussen het Hb postoperatief versus preoperatief, dient ook bij patiënten met cardiovasculair lijden de absolute Hb-afname postoperatief versus pre-operatief overwogen te worden als transfusie- trigger (Karkouti 2008).

Aanbevelingen 5.4.3

1.	Bij de individuele cardiovasculair gecompromitteerde patiënt is een kritische grens voor anemie niet vast te stellen; men moet rekening houden met een optimale range van Hb's. De 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.2) biedt hierbij enig houvast.
2.	In verband met de veronderstelde correlatie tussen mortaliteit en het verschil tussen het Hb postoperatief versus preoperatief, verdient het overweging de absolute Hb-afname postoperatief versus preoperatief ook te betrekken bij de beslissing om wél of niet te transfunderen.

5.4.4 Acute anemie en cerebraal trauma

Een isovolemische Hb-daling naar Hb-waarden van 4.3 naar 3.4 mmol/L) laat een duidelijke afname zien van hersenfuncties (Weiskopf 2006). Bij gezonde proefpersonen verbetert na transfunderen bij Hb-waarden tussen de 3,1 – 3.7 mmol/L naar 5,0 mmol/L de hersenfunctie (Weiskopf 2005).
In een retrospectieve studie werd gevonden dat de mortaliteit bij traumapatiënten met ernstig cerebraal letsel en een Ht < 0,30 L/L vier keer zo hoog was vergeleken met patiënten met een Ht van > 0,30 L/L. Carlson et al lieten echter zien dat patiënten na langere periodes met een Ht <0,30 L/L betere neurologische uitkomsten hadden (2006).
McIntyre zag bij een subgroepanalyse van de resultaten van een eerdere randomized trial door Hebert et al (1999), bij patiënten met matig tot ernstig hersentrauma, geen verschil in 30 dagen-mortaliteit en multipel orgaanfalen tussen een liberaal versus een restrictief transfusiebeleid (2006).
In een prospectieve studie door Zygun et al werden 30 patiënten met ernstig hersentrauma gerandomiseerd tussen het transfunderen van 2 eenheden eryrocytenconcentraat (EC) in 2 uur bij een Hb trigger van 8, 9 of 10 g/dL (5,0, 5,6 of 6,2 mmol/L). De hersenweefseloxygenatie 1 uur na transfusies gold als enig primair eindpunt voor de korte termijn. Transfusies verbeterden bij 57% van de patiënten de hersenweefseloxygenatie waarvan de mate gecorreleerd was met de Hb-stijging. Deze verbetering was niet gecorreleerd met het pre-transfusie Hb. Het hersenmetabolisme, gemeten als lactaat-pyruvaat ratio en hersen-pH als secundaire eindpunten, bleken echter bij deze Hb-waarden niet te verbeteren met de transfusies (Zygun 2009).
Patiënten met verhoogde hersendruk door trauma of met een cerebrale bloeding kunnen op theoretische gronden schade ondervinden van een verhoogde cerebrale perfusie die is ontstaan door hemodilutie (Hebert 1997).

Conclusies 5.4.4

Niveau 2	Hersenfuncties bij gezonde proefpersonen verminderen onder een isovolemische Hb-daling tot 5-6 g/dL (3,1-3.7 mmol/L) en zijn corrigeerbaar met transfusies. *B Weiskopf 2005, 2006*

Niveau 2	Transfusies aan cerebraal traumapatiënten bij een transfusietrigger van 8, 9 of 10 g/dL (5,0, 5,6 of 6,2 mmol/L) verhoogden bij 57% de hersenweefsel oxygenatie. *A2 Zygun 2009*

Overige overwegingen

In de literatuur, en zeker wanneer het retrospectieve studies betreft, lijkt ook bij patiënten met een cerebraal trauma, de initiële ernst van de klinische situatie als confounder de conclusies ernstig te vertroebelen wanneer er correlatie wordt getracht te leggen tussen outcome enerzijds en Hb, Ht en transfusies anderzijds. Van blijvend en groot belang is dat lage Hb's bij hemodilutie bij gezonde vrijwilligers leidt tot verminderd reactievermogen en geheugendysfunctie (Zygun 2009). Het lijkt waarschijnlijk dat met name ook het beschadigde brein extra gevoelig kan zijn voor een Hb < 6 mmol/L.

Aanbeveling 5.4.4

Aanbevolen wordt om bij patiënten met een cerebraal trauma bij een Hb beneden 5 mmol/L over te gaan tot transfusie met als streefwaarde Hb 6 mmol/L.

5.4.5 Acute anemie in combinatie met anesthesie

Verschillende anesthetica, analgetica en sedativa hebben een positieve dosisgerelateerde invloed op de weefseloxygenatie bij acute anemie (Van der Linden 2000/1998, Schou 1997, Bissonnette 1994, Lugo 1993, Mangano 1992, Shibutani 1983). Analgesie reduceert het zuurstoftransport (de DO2) en de zuurstofconsumptie (VO2) zonder afname van de zuurstofextractieratio (Ickx 2000, Van der Linden 1994, Boyd 1992, Rouby 1981). Sedativa reduceren de VO2 meer dan de DO2 (Mangano 1992).

Tijdens algehele anesthesie treedt een verlaging van het metabolisme op waardoor de zuurstofconsumptie met circa 10% afneemt. Ook beïnvloeden lokale anesthetica de microcirculatoire compensatie ten aanzien van anemie en hypoxie. Anesthetica beïnvloeden de thermoregulatie met als gevolg hypothermie (zie ook Hoofdstuk 8: Bloedbesparende technieken en geneesmiddelen, tabel 8.1.2 Anesthesiologische maatregelen om bloedverlies te verminderen) (Johansson 1999, Bissonnette 1994).

5.4.5.1 Verminderde tolerantie voor bloedverlies bij acute anemie in combinatie met anesthesie

Anesthetica hebben dus ook invloed op de compensatiemechanismen die in werking treden bij acute anemie. Bij groot bloedverlies wordt door verlaging van de viscositeit, regionale hypoxie en humero-neuronale veranderingen, die plaatsvinden tijdens acute anemie, een groot aantal verschillende compensatiemechanismen in werking gesteld waardoor de tolerantie voor anemie groot is (Ickx 2000, Van der Linden 2000, 1998, Habler 1998, Trouwborst 1998, Bissonnette 1994, Boyd 1992, Trouwborst 1992, van Woerkens 1992, Van der Linden 1990).

In de wakkere patiënt wordt bij anemie de toename van het hart minuten volume (HMV) veroorzaakt door een combinatie van een toename in slagvolume en een verhoging van de hartfrequentie en de zuurtofextractieratio.

Bij de patiënt onder algehele anesthesie is er veel minder sprake van een toename van HMV bij acute anemie; dit wordt veroorzaakt door een vergroting van het slagvolume en de zuurtofextractieratio alleen (Ickx 2000).

Onder deze condities van aangesproken compensatiemechanismen tijdens groot bloedverlies dient men dus voorzichtig te zijn met de combinatie van sterk negatief inotroop werkende anesthestica of andere medicatie. Zo is in dierproeven aangetoond dat het gebruik van halothaan dosis afhankelijk geassocieerd is met een verminderde stijging van de cardiale output bij hemodilutie. Bij gebruik van anesthetica kon tevens het Hb met hemodilutie minder verlaagd worden en werd eerder het zuurstoftransport gecompromitteerd (Van der Linden 2003).

Conclusies 5.4.5

Niveau 2	Het is aannemelijk dat verschillende anesthetica, analgetica en sedativa een dosisgerelateerde positieve invloed hebben op de weefseloxygenatie bij acute anemie. *A2 Van der Linden 2000* *B Van der Linden 1998* *C Lugo 1993, Shibutani 1983 , Schou 1997, Bissonnette 1994, Mangano 1992*

Niveau 2	Anesthetica kunnen een negatieve invloed hebben op de compensatiemechanismen die in werking treden bij acute anemie. *A2 Van der Linden 2000* *B Van der Linden 1998* *B/C Ickx 2000, Habler 1998, Trouwborst 1998, Bissonnette 1994, Boyd 1992, Trouwborst 1992, Van Woerkens 1992, Van der Linden 1990*

Overige overwegingen

Onder anesthesie is het moeilijk in te schatten of een transfusietrigger omhoog of omlaag bijgesteld moet worden. Enerzijds wordt de weefsel zuurstof behoefte en capillaire bloedingsneiging onder anesthesie vaak ten goede beïnvloedt, anderzijds kan anesthesie de hemodynamische compensatie op bloedverlies compromitteren.

Aanbevelingen 5.4.5

1.	Bij acute anemie onder anesthesie verdient het overweging niet alleen op een streef Hb of Ht te varen. Andere parameters, die weefselperfusie, oxygenatie en verbruik weergeven, dienen bij voorkeur ook betrokken te worden bij het transfusiebeleid.
2.	Onderzoek dient verricht te worden om hiervoor concrete richtlijnen te formuleren.

5.4.6 Acute anemie postoperatief

Pathofysiologie

In de postoperatieve fase komen lage Hb- en Ht-waarden regelmatig voor. Veelal wordt de zuurstoftransportcapaciteit gehandhaafd door de verschillende compensatoire mechanismen. Naast preëxistente comorbiditeit zijn postoperatief van belang:

- Restwerking van hypnotica, sedativa en opioïden; bij sommige locoregionale technieken is het vermogen van de sympathicus om de genoemde compensatiemechanismen in gang te zetten verminderd (zie paragraaf 5.4.6 en 8.1.2).
- Verhoogde zuurstofbehoefte postoperatief door rillen, hypothermie, pijn, koorts en angst.
- De additionele morbiditeit door de operatie.

De beoordeling van de zuurstofstatus, de vullingstoestand en de hematocriet van de patiënt kan in de direct postoperatieve fase moeilijk zijn door aanhoudend bloedverlies, intercompartimentale shifts en verdunning door infuustherapie. Om hypoxie en weefselischemie vroegtijdig op te sporen en te behandelen zijn continue meting van de arteriële zuurstofsaturatie, bewaking van de bloedcirculatie, frequent herhaalde Hb- of Ht-metingen en klinische observatie van de patiënt noodzakelijk.

Tolerantie

Er zijn geen aanwijzingen dat een laag Hb de wondgenezing nadelig beïnvloedt (Bracey 1999). In een aantal gerandomiseerde studies bij verschillende vormen van chirurgie en in een aantal retrospectieve studies is aannemelijk gemaakt dat een laag Hb tot 4,5 - 5 mmol/L in de postoperatieve fase het algehele herstel niet nadelig beïnvloedt (Slappendel 2001, Weber 2000, Bowditch 1999, Hogue 1998, Carson 1998, 1998, Spiess 1998, Paone 1997, Bush 1997, Doak 1995, Shahar 1991, Johnson 1991, Bracey 1999). Deze lage waarden gelden voor jonge mannen met een normaal tot hoog-normaal lichaamsgewicht; anderen (ouderen, vrouwen en patiënten met een laag lichaamsgewicht) hebben een grotere transfusiebehoefte (zie tabel 5.13). (Paone 1997).

Hoewel een liberaal transfusiebeleid na heupoperaties bij oudere patiënten niet tot een verbeterde revalidatie leidde, was anderszins een restrictief beleid geassociëerd met meer cardiovasculaire complicaties en een hogere mortaliteit (Foss 2009).

Hetzelfde is gevonden in een retrospectieve studie van patiënten die een open vaatoperatie ondergingen en bekend mét of verdacht voor coronair ziekten waren (Dunkelgrün 2008).

Tabel 5.4.6: Tolerantie voor anemie postoperatief

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijs-klasse
Na CABG			
Bracey[1]	RCT: Hb-trigger < 8 g/dL of < 9 g/dL (n = 428)	Geen verschil in morbiditeit, sterfte, moeheid en wondgenezing	A2
Johnson[2]	RCT: Ht 0,32 versus < 0,25 L/L (n = 39)	Geen verschil revalidatie	A2
Spiess[3]	Observational cohort: Herstel patiënt bij: Ht > 34 versus 25-33 vs < 24% (n = 2.202)	Myocardinfarct: 8,3 vs 5,5 vs 3,6%; p < 0,03; LV-dysfunctie: 11,7 vs 7,4 vs 5,7%; p = 0,006 Sterfte: 8,6 vs 4,5 vs 3,2%; p < 0,001	B
Doak[4]	Retrospective observational cohort: Hb 5,8-17,2 g/dL + lactaatmeting + myocard VO_2 (n = 224)	Geen verschillen Hb 60-70 g/L is veilig	B
Paone[5]	Prospective observational cohort: Trigger SvO_2 < 55%, Ht < 0,20, klinische indicatie (n = 100)	Geen complicaties	B
Dunkelgrun 2008	Prospective observational cohort: open vaatchirurgie (N = 1211), met bekende of verdacht voor coronair ziekte. Cardiale outcome gemeten 30 dagen en 5 jaar in relatie tot anemie (Hb , 13 g/dL mannen; < 12 g/dL vrouwen); onderverdeeel in mild (mannen: 12.2 – 13 g/dL; vrouw: 11.2 – 12 g/dL), matig (11-12.1 resp 102-11.1 g/dL) en ernstig (7.2-11 resp 7.5-10.1 gr/dL) Multivariaat en Cox regressie analyse	30 dagen: 74 maior cardiaal event (6%) 5 jaar: 199 (17%) Anemie: 399 patienten 30 dgn: milde anemie: HR 1.8 matige: HR 2.3 ernstige: HR 4.7 5 jaars: Mild: HR 2.4 Matig: HR 3.6 Ernstig: HR 6.1	B
Na orthopedische ingrepen			
Carson[6] Heupfracturen	Systemic review of literature: Trigger Hb < 8 g/dL of symptomen versus Hb < 10 g/dL	Geen verschil in morbiditeit, sterfte of revalidatie	A2
Carson[7] Heupfracturen	Retrospective cohort study: (n = 8.787)	Hb ≥ 8 g/dL goed verdragen, geen verschil in morbiditeit of sterfte	B
Bowditch[8] Primaire TPH	Prospective cohort study : BMI > 30 versus < 26 (n = 80)	BMI > 30 mean BV 380 mL meer (200-560)	B

Na vaatoperaties			
Bush[9] Grote vaatchirurgie	RCT Trigger Hb 10 versus 9 g/dL (n = 99)	Geen verschil in morbiditeit, sterfte of VO_2	A2
Shahar[10] Carotis-operatie	Case study: (n = 2)	Neurologische afwijking bij Hb < 5-6 g/dL Direct herstel na BT	C
Na urologische ingrepen			
Hogue[11] Radicale prostatectomie	RCT : PAD vs ANH versus epoëtine (n = 190)	Ht < 0,28 L/L significant meer perioperatieve ischemische periodes, meer tachycardieën	A2
Foss 14 Heup operaties	RCT: N°120 ouderen gerandomiseerd Hb 10 vs. Hb 8 g/dL	Liberaal beleid minder cardiovasculaire complicaties 2 vs 10% en minder mortaliteit 0 vs 8%	A2 ?

Conclusies 5.4.6

Niveau 1	Het is aannemelijk dat bij jonge mannen met een normaal tot hoog-normaal lichaamsgewicht een Hb tot 4,5 - 5 mmol/L in de postoperatieve fase het algehele herstel niet nadelig beïnvloedt. *A2 Hogue 1998, Carson 1998, Bush 1997, Johnson 1991* *B Spiess 1998, Carson 1998, Paone 1997, Doak 1995* *C Shahar 1991, Slappendel 2001, Weber 2000, Bowditch 1999*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ouderen, vrouwen en patiënten met een laag lichaamsgewicht een grotere transfusiebehoefte hebben. *B Paone 1997*

Aanbevelingen 5.4.6

Zie 4-5-6 regel paragraaf 5.2

5.4.7 Bloedtransfusie richtlijnen/triggers voor kinderen op de intensive care

Inleiding

Op de kinder intensive care-afdelingen bestaat er een grote variatie in het toedienen van erytrocytentransfusies (Nahum 2004, Laverdiere 2002). Het verschil in patiëntenpopulatie tussen de intensive care afdelingen geeft hiervoor onvoldoende verklaring. Factoren, die in de praktijk geassociëerd zijn met het toedienen van een erytrocytentransfusie zijn: anemie (Hb <6 mmol/L), cardiale of ernstige kritieke aandoening (PRISM score >10 bij opname) en het aangedaan zijn van meerdere organen (Armano 2005). Verder is beschreven dat het toedienen van erytrocytentransfusies aan kinderen op een intensive care onafhankelijk is geassociëerd met een langer verblijf op de intensive care, langere duur van beademing, langere toediening van vaso-actieve middelen en een hogere mortaliteit (Bateman 2008, Kneyber 2007). Het is dus wenselijk om tot een richtlijn te komen onderbouwd door literatuur.

Methode
Er werd gezocht naar randomized controlled trials (RCT's) (vanaf 1985) of observationele onderzoeken (vanaf 2001), waarin de waarde van een bepaald afkappunt op klinisch relevante uitkomsten werd vergeleken met een ander beleid. De kwaliteit van de studies werd beoordeeld volgens de nieuwe "Cochrane tool for assessing risk of bias".

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd één RCT en één observationele studie gevonden. In de RCT waaraan alleen "stabiele" ernstig zieke kinderen deelnamen zonder cardiovasculaire problemen, bleek dat bij een liberale strategie met transfusie bij een Hb <6 mmol/L het optreden van multi-orgaanfalen vergelijkbaar was met die met transfusie bij een Hb <4,4 mmol/L (Lacroix 2007). In de observationele studie, verricht onder kinderen met uitgebreide brandwonden (ongeveer 30% van het lichaamsoppervlak) was er geen verschil in verblijfduur in het ziekenhuis en mortaliteit tussen transfusie bij een Hb <4,4 mmol/L of transfusie bij een Hb <6,3 mmol/L (Palmieri 2007).

Tabel 5.4.7

Auteur	Jaar	Study design	Niveau	Kwaliteits-aspecten*	Studie-populatie	n	Interventie	Outcome result
Lacroix[6]	2007	RCT	A2	S, A, C,R: OK B: Blinding unclear	Critically ill children 3-14 years old; Hb<9.5 g/dL	637	Hb Treshold 9.5 vs 7 g/dL	No difference in multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or progression of MODS: absolute risk reduction 0.4% (CI –4.6,5.5) after 28 days of follow-up.
Palmieri[10]	2007	historical cohort	B	No difference in baseline severity and other charcteristics	Children with burn injury	1140	Hb>=7g/dL vs Hb>=10g/dL	No difference in length of stay, mortality rates; traditional group had twice the number of pulmonary complications

* S Sequence generation; A Concealment of allocation; B Blinding (of participants, personnel and outcome assessors); C Completeness of outcome data; R Selective outcome reporting

Conclusie 5.4.7

Niveau 2	Een trigger van Hb <4.4 of Hb <6,3 mmol/L voor erytrocytentransfusie bij kinderen lijkt geen verschil in uitkomst qua mortaliteit, morbiditeit en ligduur te geven. *A2 Lacroix 2007* *B Palmieri 2007*

Aanbeveling 5.4.7

Vooralsnog kan bij kinderen op de IC-afdeling hetzelfde beleid als voor volwassenen worden gehanteerd. Verwezen wordt dus naar de aanbevelingen bij paragraaf 5.4.2.

5.4.8 Massale transfusie bij de (premature) neonaat

Het erytrocytentransfusiebeleid bij neonaten inclusief triggers wordt besproken in paragraaf 4.5. In deze paragraaf wordt een aantal aspecten van massale erytrocytentransfusie aan neonaten besproken omdat dit relatief vaak voorkomt bij deze patiëntencategorie.

Van massale transfusie bij neonaten wordt gesproken bij transfusies van > 80 mL/kg < 24 uur of bij een transfusiesnelheid van > 5 mL/kg/uur. Massale transfusie wordt gegeven bij wisseltransfusie, priming van de extracorporele membraanoxygenatie (ECMO, toegepast voor ernstig longfalen) en bij hartchirurgie ter correctie van congenitale corvitia. Een kaliumconcentratie van 8 mmol/L of hoger veroorzaakt ritmestoornissen en is dodelijk boven 10 mmol/L (Hall 1993). 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 (Kreuger 1976).

Conclusie 5.4.8

Niveau 3	Langer dan 5 dagen bewaarde erytrocytenproducten zijn bij massale transfusie aan neonaten gevaarlijk vanwege de hoge kaliumconcentratie en de lage 2,3-DPG concentratie. *C Kreuger 1976, Hall 1993*

Aanbeveling 5.4.8

Bij massale transfusies (> 80 mL/kg/ <24 uur of toedieningsnelheid > 5mL/kg/uur) aan neonaten dienen erytrocyten < 5 dagen oud te worden geselecteerd.

5.4.9 Pre-operatieve chirurgische bloedbestellijsten

Het inschatten van acuut preoperatief bloedverlies heeft, afhankelijk van het operatietype, geleid tot het preoperatief bestellen van bloed. Deze praktijk vertoont echter grote heterogeniteit zowel interindividueel binnen een ziekenhuis als tussen ziekenhuizen.
Retrospectieve studies, met name van orthopedische en cardiochirurgische patiënten, laten zien dat vrouwen van een hogere leeftijd en met een laag lichaamsoppervlak in het algemeen meer transfusies nodig blijken te hebben (Khanna 2003). In coronary artery bypass grafting (CABG)-patiënten werden preëxistente nierinsufficiëntie en de urgentie van de operatie als belangrijke risicofactoren gevonden voor een hogere transfusiebehoefte (Shehata 2007).

Conclusie 5.4.9

Niveau 1	Per operatie kunnen risicogroepen gedefiniëerd worden die met grotere waarschijnlijkheid transfusies nodig hebben. *A1 Shehata 2007* *B Khanna 2003*

Overige overwegingen
Door het momenteel in de meeste ziekenhuizen gevolgde “Type and Screen”-beleid (zie Paragraaf 3.3.2, Compatibiliteitsonderzoek) is het nog maar voor een beperkt aantal ingrepen en patiënten (bijvoorbeeld die met erytrocytenantistoffen) nodig preoperatief bloedproducten c.q. EC’s te bestellen.

Aanbevelingen 5.4.9

1.	De werkgroep beveelt aan dat een ziekenhuis schriftelijk vastgelegde richtlijnen opstelt wanneer een “Type en Screen” verricht moet worden en wanneer preoperatief bloedproducten aangevraagd of gereserveerd moeten worden. Deze richtlijnen worden preoperatieve bloedbestellijsten genoemd.
2.	De implementatie en het nut van deze preoperatieve bloedbestellijsten dient periodiek geëvalueerd te worden.

Literatuur 5.1

1. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992;116:403-6.
2. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors (ATLS) student course manual Chicago, IL: American College of Surgeons, 8 2008.
3. Brohi. k. e.a. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. J of Trauma 2008; 64: 1211-1217.
4. Davenport RA and Brohi K. Coagulopathy in trauma patiënts: importances of trombocyte function? Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22: 261-65.
5. Fries D e.a. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. Cur Opin Anaesthesiol 2009; 22: 267-74

6. Ganter M.T.e.a. Angiopoietin-2, Marker and Mediator of Endothelial Activation With Prognostic Significance Early After Trauma? Annals of Surg 2008; 247: 320-326.
7. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Paglairello G, et al. A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340:409-17.
8. Hess JR e.a. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J of Trauma 2008; 65: 748-54.
9. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma *J Trauma.* 2008;65:951–960.

Literatuur 5.3

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996;84:732-47.
2. Anand A, Feffer SE. Hematocrit and bleeding time: an update. South Med J 1994;87:299-301.
3. Anderson L et al. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. Transfus.Med 2006 16 31-39
4. Beekley AC. Damage control resuscitation: A sensible approach to the exsanguinating surgical patiënt. Crit Care Med 2008; 36 (5 7suppl.: S267-S274
5. Bickell WH. Emergency medical services: factors associated with poor survival. JAMA 1994;272:1573-4.
6. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. Br J Haematol 1994;86:347-50.
7. Borgman MA et al The ratio of blood products transfused affects mortality in patiënts receiving massive transfusions at a combat support hospital J. Trauma 2007 63 805-813.
8. Brimacombe J, Berry A. A review of anaesthesia for ruptured abdominal aortic aneurysm with special emphasis on preclamping fluid resuscitation. Anaesth Intens Care 1993;21:311-23.
9. Brimacombe J, Berry A. Haemodynamic management in ruptured abdominal aortic aneurysm. Postgrad Med J 1994;70:252-6.
10. Chowdhurry P et al Efficacy of standard dose and 30 ml kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostais in critically ill patiënts. Br. J. Haematol. 2004 125 69-73
11. CMA Expert Working Group. Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion and Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. CanMed Assoc J 1997;156(Suppl 11):S1-68.
12. Corazza ML, Hranchook AM. Massive blood transfusion therapy. AANA J 2000;68:311-4.
13. CRASH-2 collaborators.Effects of tranexaminid acid on death,vascular occlusive events,and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) : a randomised,placebo-controlled trial. Lancet 2010;376: 23-32
14. Crawford ES. Ruptured abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 1991;13:348-50.
15. Dirks J, Jørgensen H, Jensen CH, Ostrowski SR, Johansson PI. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy--effect on mortality in a Scandinavian level 1 trauma centre. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2010;18:65.
16. Drummond JC, Petrovitch CT. The massively bleeding patiënt. Anesthesiol Clin North America 2001;19:633-49.
17. Eddy VA, Morris JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy and acidosis. Surg Clin N Am 2000;80:845-54.
18. Ekeroma AJ, Ansari A, Stirrat GM. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. Br J Obstet Gynecol 1997;104:278-84.

19. Elizalde Jl, Clemente J, Marin JL, Panes J, Aragon B, Mas A, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patiënts with acute anemia. Transfusion 1997;37:573-6.
20. Escolar G, Garrido M, Mazzare R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusions in the management of anemic-thrombocytopenic patiënts. Transfusion 1988;28:406-11.
21. Fenger-Eriksen C et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients ws undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo controlled clinical trial. J.Thromb.Haemost. 2009; 5: 795-802.
22. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patiënts with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. Br J Anaesth. 2008 101:769-73.
23. Fowler R, Pepe PE. Fluid resuscitation of the patiënt with major trauma. Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:173-8.
24. Fries D, Innerhoefer P, Schobersberger W. Coagulation management in trauma patiënts. Curr Opin Anaesthesiol 2002;15: 217-23.
25. Geeraedts LM Jr, Demiral H, Schaap NP, Kamphuisen PW, Pompe JC, Frölke JP. 'Blind' transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients. Resuscitation. 2007;73(3):382-8.
26. Geeraedts LM Jr, Kaasjager HA, van Vugt AB, Frölke JP. Exsanguination in trauma: A review of diagnostics and treatment options. Injury. 2009;40(1):11-20
27. Gonzalez EA,Moore FA Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS, Balldin bc, McKinley BA. Fresh frozen plasma should be given earlier to patiënts requiring massive transfusion. J Trauma 2007;62:112-119.
28. Haisjackl M, Luz G, Sparr H, Gemann R, Salak N, Griesenecker B, et al. The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosal tissue oxygenation in pigs. Anesth Analg 1997;84:538-44.
29. Hardy JF, Moerloose de P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anesth 2004 51 (4): 293-310.
30. Hebert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? Chest 2001;119:1850-7.
31. Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997;156(11 Suppl):S27-40.
32. Hiipala et al. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma poor red cell concentrates. Anesth.Analg. 1995; 81: 360-365
33. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. Vox Sang 1998;74(Suppl 2):399-407.
34. Hirschberg et al. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation The J.of Trauma, 2008; 54:454-463
35. Ho AM et al. A Mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage Can. J. Surg 2005 48 470-478
36. Holcomb JB Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patiënts.. Annals of Surgery 2008; 3: 447-458
37. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, et al. Damage control resuscitation: Directly adressing the early coagulopathy of trauma J Trauma2007;62:307-310
38. Johansen K, Kohler TR, Nicholls SC, Zierler RE, Clowes AW, Kazmers A. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the Harborview experience. J Vasc Surg 1991;13:240-5, discussion 245-7.
39. Johansson et al. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massive bleeding patiënts: a before and after study. Vox Sanguinis 2009 96:111-118

40. Johansson PI, Stensballe J Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets--a review of the current literature. Transfusion. 2010;50(3):701-10.
41. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularisation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:307-14.
42. Kaasjager HAH, Kamphuisen PW, Frolke JP. Massaal bloedverlies bij trauma. Hematologie Actueel 2001;2:2.
43. Koopman-van Gemert AWMM. Hemodilution, what is right? Transplant Proc 1996;28:2934-6.
44. Levi M, de Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. Sem. Thromb. Hemost. 2007; 33: 810-15.
45. Lilleaasen P, Stokke O. Moderate and extreme hemodilution in open-heart surgery: fluid balance and acid-base studies. Ann Thorac Surg 1978;25:127-33.
46. Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogeneic blood transfusions. Minerva Anesthesiol. 2006; 72 (5): 282-98.
47. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. Crit Care Med 2006; 34 (suppl 5): S102-8
48. Martin RR, Byrne M. Postoperative care and complications of damage control surgery. Surg Clin N Am 1997;77:929-42.
49. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma 2001;51:431-8.
50. McDonald V,Ryland K. Coagulopathy in trauma: optimising haematological status. Trauma 2008;10:109-123
51. McIntyre L, Hebert PC. To transfuse or not in trauma patiënt: a presentation of the evidence and rationale. Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:179-85.
52. Murad MH,Stubbs JR,Gandhi MJ,Wang AT,Paul A,Erwin PJ,Montori VM,Roback JD.The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis.Transfusion 2010;50:1371-83
53. Murphy MF, Wallington TB. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001;113:24-31.
54. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. Anesth Analg 1995;80:336-42.
55. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinal R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: Simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? J Trauma 2009; 66:346- 352
56. O'Keefe T, Refaai M, Tchortz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs 2008; 143 (7): 686-690
57. Orlov D et al The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery Transfusion 2009 49 682-688.
58. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD: Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. Crit Care Med 2008, 36:S325-339.
59. Poortman P, Meeuwis JD, Leenen LPH. Multitraumapatiënten: de principes van 'damage control surgery'. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:1337-41.
60. Roback JD,Caldwell S,Carson J et al.Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion/Transfusion 2010;50:1227-39
61. Rossaint et al. Critical Care 2010, 14:R52 Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline
62. Scalea TM et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patiënts. AnnSurg 2008 248 578-584).
63. Simon TL, Alverson DC, Aubuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. Developed by red blood cell

administration practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998;122:130-8.
64. Singbartl K et al. Hemostasis and hemodilution: a quantative mathematical guide for clinical practice. Anest.Analg 2003: 96: 929-935
65. Sittig KM,Deitch EA.Blood transfusions: for the terminally injured or the doctor?J Trauma1994;36:369-72.
66. Snyder CW,Weinberg JA,McGwin G jr,Melton SM,George RL,Reiff DA,Cross JM,Hubbard-Brown J,Rue LW 3rd,Kerby JD.The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias?, J Trauma 2009; 66: 358-362
67. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. Br J Anaesth 2000;85:487-91.
68. Stowell CP. All politics and oxygenation, are local: decision making and red blood cell transfusion. Transfusion 2009: 49 620-621
69. Tieu BH,Holcomb JB,Schreiber MA. Coagulopathy: Ist Pathophysiology and Treatment in the Injured Patiënt. World J Surg 2007 ;31:1055-1064
70. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, etal. Anemia induced increase in the bleeding time: implication for treatment of nonsurgical blood loss. Transfusion 2000;41:977-83.
71. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, Riou B: Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 2005, 33:1946-1952.
72. Weiskopf RB, Viele M, Feiner JR, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute isovolemic anemia. JAMA 1998;279:217-22.
73. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilloration of hemoglobin concentration after transfusion in medical in patiënts not actively bleeding. Ann Int Med 1994;121:278-80.

Literatuur 5.3.2

1. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution Anesthesiology 2010; 113: 1205-19.
2. Brohi K, Collins P, Doughty H, Isaac J, Mahoney PF, Shewry L. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia 2010; 65: 1153–1161.
3. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogenconcentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. British Journal of Anaesthesia 2010;104 (5): 555–62.
4. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M, Salamonsen RF. Protocol Based on Thromboelastograph (TEG) Out-Performs Physician Preference Using Laboratory Coagulation Tests to Guide Blood Replacement During and After Cardiac Surgery: A Pilot Study. Heart, Lung and Circulation 2009;18:277–288.

Literatuur 5.4.1

1. Ahonen J, Stefanovicand V, Lassila R. Management of post-partum haemorrhage. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 1164-78.
2. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:1-18.
3. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H et al, for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 5: 266-73.
4. Ekeroma AJ, Ansari A, Stirrat GM. Blood transfusion in obstetrics and gynaecology. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:278-84.

5. Hofmeyr GJ, Mohlala BK. Hypovolaemic shock. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15:645-62.
6. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, Rudigoz R-C. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thromblastometry. BJOG 2009; 116: 1097-1102.
7. Klapholz H. Blood transfusion in contemporary obstetric practice. Obstet Gynecol 1990;75:940-3.
8. Kominiarek MA, Postpartum Hemorrhage: A recurring pregnancy complication Semin.Perinatol.2007 31: 159-166
9. Kwee et al. Emergency peripartum hysterectomy: a prospective study in the Netherlands. Eur. J. of Obstetr.and Gynecology and Reproduct. Biol. 2006; 124:187-192
10. Merciera FJ, Bonnet MP. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. Current Opinion in Anaesthesiology 2010; 23: 310-6.
11. Nolan TE, Gallup DG. Massive transfusion: a current review. Obstet Gynecol Surv 1991;46:289-95.
12. Seeley HF. Massive blood loss in obstetrics. In: Chamberlain G (ed). Turnbull's Obstetrics. 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 1995. p. 735-46.
13. Thomas D. Facilities for blood salvage (cell saver technique) must be available in every obstetric theatre. Int J Obstet Anesth. 2005 Jan;14(1):48-50.

Literatuur 5.4.2 en 5.4.3

1. Bloos F et al. Effects of modest anemia on systemic and coronary circulation of septic sheep. Am.J.Physiol. 1999; 277: H2195-204.
2. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patiënt outcome. Transfusion 1999;39:1070-7.
3. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348:1055-60.
4. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfus Med Rev 2002; 16(3):187-199.
5. Corwin HL et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. Crit.Care Med. 2004; 32: 39-52.
6. Dellinger RP et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit.Care Med. 2008; 36: 296-327
7. Doak GJ, Hall RI. Does hemoglobin concentration affect perioperative myocardial lactate flux in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 1995;80:910-6.
8. Goodnough LT, Despotis GJ. Establishing practice guidelines for surgical blood management. Am J Surg 1995;170(Suppl 6A):S16S-20.
9. Gould S, Cimino MJ, Gerber DR. Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences. Am J Crit Care 2007; 16(1):39-48.
10. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(14):1559-67.
11. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfuson requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340:409-17.
12. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion tresholds and other strategies for guiding allogeneic blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2): CD002042.

13. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Crichlow J, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:307-14.
14. Karkouti K Wijeysundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS . The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. Transfusion 2008: 48; 666-672
15. Levy PS, Chavez RP, Crystal GJ, Kim S, Eckel PK, Sehgal LR, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve. J Trauma 1992;32:769-73.
16. Levy PS, Kim S, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. Am Physiol Soc 1993;265(1 Pt 2):H340-9.
17. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM, SPI research group. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 1990;323:1781-8.
18. McIntyre L, Hebert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? J Trauma 2004; 57(3):563-568.
19. McIntyre LA et al . A survey of canadian intensivists´ resuscitation practices in early septic shock. Crit Care 2007 11 R74
20. Orlov D et al The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery Transfusion 2009 49 682-688
21. Paone G, Silverman NA. The paradox of on-bypass transfusion thresholds in blood conservation. Circulation 1997;96(Suppl II):II-205-9.
22. Parsloe MRJ, Wyld R, Fox M, Reilly CS. Silent myocardial ischaemia in a patiënt with anaemia before operation. Br J Anaesth 1990;64:634-7.
23. Robblee JA, Nathan HJ. Does anemia delay the recovery from major surgery in older patients? Anesth Analg 2002;93:SCA 39.
24. Sakr Y et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. Crit. Care Med. 2007; 35: 1639-1644
25. Spahn DR, Smith R, Schell RM, Hoffman RD, Gillespie R, Leone BJ, et al. Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemoditlution: comparison of single-vessel versus multivessel stenoses in a canine model. J Thorac Cariovasc Surg 1994;108:231-9.
26. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass graftin. J Thorac Cariovasc Surg 1998;116:460-7.
27. Stowell CP. All politics and oxygenation, are local: decision making and red blood cell transfusion. Transfusion 2009: 49 620-621
28. Turaga KK et al. A metaanalysis of randomized controlled trials in critically ill patients to evaluate the dose-response effect of erythropoietin.J.of Intensive Care Med. 2007; 22: 270-82.
29. Vallet B. et al. Physiologic transfusion triggers Best.Pract.Res. Clin. Anaesthesiol. 2007;21:173-81
30. Vincent JL et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002 288: 1499-1507
31. Vincent JL et al. Are blood transfusions associated with greater mortality rates ? Results of the Sepsis occurence in acutely ill patients study…Anesthesiology 2008; 108: 31-39
32. Wahr JA. Myocardial ischaemia in anaemic patients. Br J Anaesth 1998;81(Suppl 1):10-5.

33. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;345:1230-6.
34. Zarychanski et al. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. CMAJ 2007; 177: 725-734
35. Zimmerman JL et al. Use of blood products in sepsis: an evidence based review. Critical care medicine 2004; 32: s542-547
36. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2): CD002042. Transfusion tresholds and other strategies for guiding allogeneic blood cell transfusion. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM.

Literatuur 5.4.4

1. Carlson AP et al. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. J. Trauma 2006; 61: 567 -571
2. Hebert PC, 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.Eng.J.Med 1999 340 409-417
3. Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. Can Med Assoc J 1997;156(11 Suppl):S27-40.
4. Mc. Intyre LA et al. Effect of a libral versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. Neurocrit.Care 2006 5 4-9
5. Weiskopf RB et al. 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
6. Weiskopf RB, et al. Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency Clin Neurophysiol. 2005 ;116(5):1028-32.
7. Zygun DA et al. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism aftger severe tranumatic brain injury. Crit. Care Med 2009; 37: 1074-1078.

Literatuur 5.4.5

1. Bissonnette B, Nebbia SP. Hypothermia during anesthesia: physiology and effects of anesthetics on thermoregulation. Anesth Clinics North Am 1994;12:409-24.
2. Boyd O, Grounds M, Bennett D. The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in critically ILL postoperative patients is mimicked by variations in sedation. Chest 1992;101:1619-24.
3. Habler O, Messmer K. Hyperoxaemia in extreme hemodilution. Br J Anaesthesia 1998;81:79-82.
4. Ickx BE, Rigolet M, van der Linden OH. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Anesthesiology 2000;93:1011-6.
5. Johansson E, Lisander B, Ivarsson I. Mild hypothermia does not increase blood loss during total hip arthroplasty. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:1005-10.
6. Linden P van der, Gilvart E, Engelman E, Schmartz D, Rood M de, Vincent J. Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil and ketamine in experimental septic shock. Anesth Analg 1990;70:608-17.
7. Linden P van der, Schmartz D, Gilbart E, Engelman E, Vincent JL. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. Crit Care Med 2000;28:2492-9.
8. Linden P van der, Schmartz D, Groote F de, Mathieu N, Willaert P, Rausin I, et al. Critical haemoglobin concentration in anaesthetized dogs: comparison of two plasma substitutes. Br J Anaesth 1998;81:556-62.

9. Linden P van der, Wathieu M, Gilbert E, Engelman E, Wautrecht JC, Lenaers A, et al. Cardiovascular effects of moderate normovolaemic haemodilution during enflurane-nitrous oxide anaesthesia in man. Acta Anaesth Scand 1994;38:490-8.
10. Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. Crit Care Med 1993;21:64-9.
11. Mangano DT, Silliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, et al. Postoperative myocardial Ischemia. Anesthesiology 1992;76:342-53.
12. Rouby JJ, EurinB, Glaser P, Guillosson JJ, Nafziger J, Guesde R, Viars P. Hemodynamic and metabolic effects of morphine in the critically ill. Circulation 1981;64:53-9.
13. Schou H, Perez de Sa V, Roscher R, Larsson A. Nitrous oxide reduces inspired oxygen fraction but does not compromise circulation and oxygenation during hemodilution in pigs. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:923-30.
14. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri D. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. Crit Care Med 1983;11:640-3.
15. Trouwborst A, Bommel J van, Ince C, Henny P. Monitoring normovolaemic haemodilution. Br J Anaesth 1998;81:73-8.
16. Trouwborst A, Woerkens van EC, Tenbrinck R. Hemodilution and oxygen transport. Adv Exp Med Biol 1992;317:431-40.
17. van der Linden P. et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. Anesthesiology 2003; 99: 97-104.
18. Woerkens EC van, Trouwborst A, Lanschot JJ van. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delevery-oxygen dependent oxygen consumption starts in an anaesthetized human. Anesth Analg 1992;75:818-21.

Literatuur 5.4.6

1. Bowditch MG, Villar RN. Do obese patients bleed more: a prospective study of blood loss at total hip replacement. Ann R Coll Surg Engl 1999;81:198-200.
2. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patiënt outcome. Transfusion 1999;39:1070-7.
3. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. Am J Surg 1997;174:143-8.
4. Carson JL, Chen AY. In search of the transfusion trigger. Clinical orthopaedics and related research 1998;357:30-5.
5. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Lawrence VA, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. JAMA 1998;279:199-205.
6. Doak GJ, Hall RI. Does hemoglobin concentration affect perioperative myocardial lactate flux in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 1995;80:910-6.
7. Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GM, Vidakovic R, Winkel TA, Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, Kuijper R, Chonchol M, Verhagen HJ, Poldermans D. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. Am J Cardiol. 2008 Apr 15;101(8):1196-200.
8. 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; 227-234.
9. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. Transfusion 1998;38:924-31.

10. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, et al. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. Ann Surg 1991;214:605-13.
11. Paone G, Silverman NA. The paradox of on-bypass transfusion thresholds in blood conservation. Circulation 1997;96(Suppl II):II205-9.
12. Shahar A, Sadeh M. Severe anemia associated with transient neurological deficits. Stroke 1991;22:1201-2.
13. Slappendel R, Dirksen R, Weber EWG, Bugter MLT, Jack NTM. Zuinig met bloed. Minder bloedtransfusies door bloedmanagement. Medisch Contact 2001;56:1250-2.
14. Spiess BD, Ley C, Body SC, Spiegel LC, Stover EP, Maddi R, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:460-7.
15. Weber EWG, Slappendel R, Schaaf DB van der, Oosting JD. Halvering van het gebruik van packed cells bij geprotocolleerde indicatiestelling. Ned Tijdschr Orthopaedie 2000;7:10-2.

Literatuur 5.4.7

1. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. Crit Care Med 2005;33 (11):2637-2644.
2. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:26-33.
3. Corwin HL et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. Crit.Care Med. 2004; 32: 39-52.
4. Kneyber MCJ, Hersi MI, Twisk JWR, Markhorst DG, Plotz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. Intensive Care Med 2007;333:1414-1422.
5. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T et al. Transfusion strategies for patiënts in pediatric intensive care units. N Engl J Med 2007; 356(16):1609-1619.
6. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, Infante-Rivard C, Hume H, Toledano BJ et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. Pediatr Crit Care Med 2002;3: 335-340.
7. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T. Blood transfusion Policy among European pediatric intensive care physicians. J Intensive Care Med 2004;19(1):38-43.
8. Palmieri TL, Lee T, O'Mara MS, Greenhalgh DG. Effects of a restrictive blood transfusion policy on outcomes in children with burn injury. J Burn Care Res 2007; 28(1):65-70.
9. Vincent JL et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patiënts. JAMA 2002 288: 1499-1507
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, et al. Are blood transfusions associated with greater mortality rates ? Results of the Sepsis occurence in acutely ill patiënts study (SOAP). Anesthesiology. 2008;108(1):31–39.

Literatuur 5.4.8

1. Hall TL, Barnes A, Miller JR, Bethencourt DM, Nestor L. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. Transfusion 1993;33:606-09.
2. Kreuger A. Adenine metabolism during and after exchange transfusions in newborn infants with CPD-adenine blood. Transfusion 1976;16:249-52.

Literatuur 5.4.9

1. Khanna et al. Review of the clinical practice literature on patiënt characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion. Transfusion Medicine Reviews 2003; 17: 110-9.
2. Shehata N et al. Risk factors for red cell transfusion in adults undergoing coronary artery bypass surgery: a systemic review. Vox Sang.2007; 93: 1-11.

HOOFDSTUK 6: TROMBOCYTEN- EN PLASMATRANSFUSIEBELEID

Opzet
In dit hoofdstuk worden het trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie en trombocytopathieën (6.1 t/m 6.5) alsmede het plasmatransfusiebeleid (6.6) bij stollingsstoornissen en trombotische micro-angiopathieen (TMA's) bij niet-chirurgische patiënten behandeld.

Na een algemene inleiding over oorzaken van trombocytopenie en trombocytopathie en indicaties voor trombocytentransfusie (6.1) wordt achtereenvolgens het trombocytentransfusiebeleid bij neonaten (6.2), kinderen (6.3) en volwassenen (6.4) besproken. Dit gedeelte wordt afgesloten met een paragraaf over trombocytentransfusies in de praktijk: refractairiteit, ABO-compatibiliteit en ondersteunende behandelingen (6.5).

Paragraaf 6.6 behandelt het plasmatransfusiebeleid bij niet-chirurgische patiënten. Het plasmatransfusiebeleid bij chirurgische patiënten en bij massaal bloedverlies wordt in hoofdstuk 5 behandeld. Deze paragraaf heeft dezelfde opbouw als paragraaf 6.1 t/m 6.4, achtereenvolgens wordt het plasmatransfusiebeleid bij (niet-chirurgische) neonaten, kinderen en volwassenen behandeld. Deze paragraaf wordt besloten met een subparagraaf over plasma-productkeuze en bloedgroepcompatibiliteit.

6.1 Transfusiebeleid bij trombocytopenie en thombocytopathie: algemene inleiding

Bij een trombocytenaantal < 150 x 10^9/L, heeft de patiënt een tekort aan circulerende trombocyten. Indien een patiënt functioneel abnormale trombocyten heeft, is er sprake van trombocytopathie.
Trombocytopenie en trombocytopathie kunnen leiden tot bloedingen die in ernst variëren van huidbloedingen tot fatale bloedingen. Diverse indelingen worden gebruikt om de ernst van de bloeding te objectiveren. De WHO-classificatie conform Miller zoals weergegeven in tabel 6.1 is relatief eenvoudig (Miller 1981).

Tabel 6.1: WHO-classificatie ernst van bloedingen bij trombocytopenie

Graad 1	Petechiae, mond-neus/vaginale bloeding	Geen effect op het Hb
Graad 2	Ernstige melena, hematurie, hemoptoë, bloedbraken	Resulterend in Hb daling < 1.2 mmol/L/24 uur zonder transfusieindicatie
Graad 3	Alle bloedingen	EC transfusieindicatie
Graad 4	Fatale bloeding door omvang/localisatie	Ook niet fatale cerebrale of retina bloeding met uitval

6.1.1 Oorzaken trombocytocytopenie en trombocytopathie

Alvorens de behandelingen en het transfusiebeleid in te stellen is het definiëren van de oorzaak van de trombocytopenie of trombocytopathie van belang. De onderliggende indeling is richtinggevend bij het te voeren beleid: zie tabel 6.1.1.

Tabel 6.1.1: Pathofysiologie van trombocytopenie en trombocytopathie

Pathofysio-logie	**Classificatie**	**Oorzaak**
Aanmaak-stoornis +/- pathie	Congenitaal	Beenmergstoornissen
		Gestoorde trombopoiëse
	Verworven	Aplastische anemie, MDS [1], leukemie
		Iatrogeen: chemoradiotherapie
Verbruik	Microangiopathie	HUS
		TTP
		HELLP
		VOD[2],aGVHD[3] CAPS[4]
	DIS	Sepsis (low grade)
		Shock, hypoxie, hemolyse
		Vruchtwaterembolie
	Tromboembolieën	HIT(T)[5] ;
Afbraak	Immunologisch	Auto-immuun
		Medicament-gemedieerd
		Allo-immuun (PTP [6], passief)
Pooling	Splenomegalie	Portale hypertensie
		Maligne infiltratie
		Extramedullaire hematopoiese
Hemodilutie	Massale bloedsubstitutie	Trauma, chirurgie
Hemodilutie+/- pathie	Extracorporele circulatie	ECMO [7] cardiochirurgie

1 MDS= myelodysplastisch syndroom
2 VOD= Veno-occlusive Disease
3 GVHD=Graft Vesrus Host Disease
4 CAPS= Catastrofaal Anti-Fosfolipide Syndroom
5 HIT(T)=Heparin Induced Thrombocytopenia (Thrombosis)
6 PTP=Post-transfusie trombocytopenie
7 ECMO= Extra-corporele membraan oxygenatie

Perinataal

Bij neonaten spelen direct postpartum (< 72 uur) ook maternale oorzaken (eclampsie, auto- of allo anti-trombocyten antistoffen) of foetale asfyxie bij de geboorte een rol. Zeldzaam zijn congenitale trombocytopenie of trombocytopathie, zoals ziekte van Glanzman en storage pool ziekten. Bij trombocytopenie > 72 uur postpartum is vaak sprake van infecties.
Een zwangere kan een milde (trombocyten > 80 x 10^9/L) 'gestational' trombocytopenie hebben; deze behoeft geen diagnostiek en behandeling.

6.1.2 Indicaties voor trombocytentransfusie bij trombocytopenie en trombocytopathie

De volgende aanbeveling is gebaseerd op niet-vergelijkend onderzoek en conform internationale richtlijnen (bewijsniveau C/D).

Aanbeveling 6.1.2

Bij het afwegen van de indicatie voor een trombocytentransfusie dient het doel van de transfusie in relatie tot de oorzaak van de trombocytopenie of trombocytopathie te worden betrokken. Preventie van spontane bloedingen, preventie van bloedingen bij ingrepen of behandeling van manifeste (ernstige) bloedingen > graad 2 zijn mogelijke doelen van trombocytentransfusies bij trombocytopenie of trombocytopathie. Hierbij wordt door de werkgroep aanbevolen om de indicatiestelling conform Tabel 6.1.2 als leidraad te hanteren.

Tabel 6.1.2: Indicaties voor trombocytentransfusies bij trombocytopenie, eventueel trombocytopathie; zie voor triggers aanbeveling 6.2.1 en tabel 6.4.2

	Verworven trombocytopenie +/- pathie door :				Aangeboren Trombocyto-pathie
	Hemodilutie	**Aanmaak-stoornis**	**Splenomegalie**	**Afbraak/ verbruik**	
Preventie spontane bloedingen	**Ja**	**Ja**	**Overwegen**	**Nee**	**Nee**
Preventie bij ingrepen	**Ja**	**Ja***	**Ja**	**Eventueel**	**Eventueel***
Bloeding > graad 2	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**

* tenzij contra-indicatie, zie paragraaf 6.4.4

6.2 Trombocytentransfusiebeleid bij neonaten

6.2.1 Indicaties voor transfusie bij neonaten

Trombocytopenie komt voor bij circa 1 % van alle neonaten. De incidentie is het hoogst bij ernstig zieke premature neonaten (20% tot 35%) (Josephson 2009, Strauss 2008, Roberts 2008). Ook neonaten met hemolytische ziekte van de pasgeborene hebben frequent een trombocytopenie (van den Akker 2009). Naast trombocytopenie wordt vooral bij prematuriteit de eerste dagen na de geboorte ook het voorkomen van trombocytenfunctiestoornis beschreven (Bednarek 2009).
Er is onvoldoende gerandomiseerd klinisch onderzoek verricht om het optimale trombocytentransfusiebeleid bij neonaten te onderbouwen. Dit geldt zowel voor trombocytopenie bij een klinisch stabiele neonaat als bij bloedingen of invasieve ingrepen.
De trombocytengrenswaarde (trigger), waarop men besluit tot trombocytentransfusie, variëert tussen verschillende centra (Josephson 2009). Een gerandomiseerde studie bij premature neonaten vergeleek het gebruik van profylactische trombocytentransfusie bij een

transfusietrigger van < 150 x 10^9/L met een transfusietrigger van < 50 x 10^9/L. Er werd geen verschil gevonden in de incidentie van intracraniële bloedingen (Andrew 1993).

Conclusie 6.2.1

Niveau 2	Profylactische trombocytentransfusie bij premature neonaten bij een transfusietrigger van < 150 x 10^9/L vermindert niet de incidentie van intracraniële bloedingen ten opzichte van een transfusietrigger van < 50 x 10^9/L. *A2 Andrew 1993*

Overige overwegingen

De meeste richtlijnen adviseren een trombocytenaantal van > 50 x 10^9/L te handhaven bij neonaten met een manifeste (intracraniële) bloeding. Bij chirurgische ingrepen bij neonaten wordt een trigger van > 50 x 10^9/L trombocyten aanbevolen (Strauss 2008, Roberts 2008). Het niveau van bewijs waarop deze aanbevelingen zijn gebaseerd is C/D. De aanbevolen trigger voor profylactische transfusies variëert per richtlijn en review. Voor de uniformiteit adviseert de werkgroep alleen de volgende triggers te gebruiken: 20, 50 en 100 x 10^9/L.

Aanbeveling 6.2.1

Tabel 6.2.1: Trombocytendrempelwaarden als indicatie voor trombocytentransfusie bij neonaten in de eerste levensmaand

Patiëntengroepen	**Trombocyten transfusietrigger**
Geboortegewicht < 1.500 g en < 32 wk	
Stabiel	20 x 10^9/L
Ziek	50 x 10^9/L
Manifeste bloeding/ingreep	50 x 10^9/L
Geboortegewicht ≥1.500 g of ≥ 32 wk	
Ziek of niet ziek	20 x 10^9/L
Manifeste bloeding/ingreep	50 x 10^9/L
Bijzondere omstandigheden	
Wisseltransfusie (WT)*, voor WT	100 x 10^9/L
Tijdens extra corporele membraan oxygenatie)	100 x 10^9/L

*Indien vóór de WT het trombocytenaantal < 100 x 10^9/L bedraagt, dan halverwege de WT een trombocytentransfusie geven. Indien na de WT het trombocytenaantal < 50 x 10^9/L bedraagt, dan eveneens een trombocytentransfusie geven.

6.2.2 Trombocytentransfusiebeleid bij foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT)

Incidentie

Foetale /neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) is een trombocytopenie bij de foetus/neonaat als gevolg van maternale IgG allo-antistoffen gericht tegen een paternaal trombocyt-specifiek antigeen (HPA=Human Platelet Antigen). De incidentie van betrokken antigenen bij FNAIT variëert in verschillende rassen (Von dem Borne 1990, Porcelijn 1999). Kaukasiers zijn in 2% van de gevallen negatief voor HPA-1a. Trombocytopenie ten gevolge van anti-HPA-1a antistoffen treedt bij Kaukasiers op in circa 1 van de 1100 zwangerschappen (Jaegtvik 2000, Williamson 1998). De meeste gevallen van FNAIT bij Kaukasiers worden veroorzaakt door achtereenvolgens anti-HPA-1a (~ 75%), anti- HPA-5b (~ 10-15%) en HPA-3a of ander antigeen (Porcelijn 1999).

Conclusies 6.2.2

Niveau 2	De incidentie van betrokken antigenen bij foetale /neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) variëert in verschillende rassen. De meeste gevallen van FNAIT bij Kaukasiers worden veroorzaakt door achtereenvolgens anti-HPA-1a (ca 1 van de 1100 zwangerschappen), anti-HPA-5b en anti-HPA-3a. *B Porcelijn 1999, Jaegtvik 2000, Williamson 1998*

Bloedingsneiging

De frequentie van intracraniële bloeding (ICH) bij FNAIT is 11-25% (Mueller-Eckhardt 1989, Ghevaert 2007). Twee grote prospectieve populatie studies bij zwangeren (25.000 in Cambridge UK (Williamson 1998) en 10.000 in Noorwegen (Jaegtvik 2000)) rapporteren tezamen twee ernstige ICH en 1 lichte ICH (1: 10-20.000 zwangerschappen). De meeste pasgeborenen vertonen geen symptomen of alleen petechiae of bloedingen van punctieplaatsen. ICH treedt vooral in utero op met name in het 3de trimester, incidenteel vóór de 20ste week. (Radder 2003, Spencer 2001, Bussel 1988, Symington 2010, Kamphuis 2010). In tegenstelling tot erytrocyten alloimmunisatie, is bij FNAIT in 50% het eerste kind aangedaan (Ghevaert 2007, Spencer 2001). In de meeste gevallen wordt FNAIT pas na de geboorte van een aangedaan kind gediagnostiseerd. In een volgende zwangerschap van een kind met dezelfde HPA-antigenen is de trombocytopenie veelal gelijk of ernstiger (Radder 2003, Bussel 1988). Na de geboorte van een kind met ICH, is de kans op ICH in een volgend HPA-(1a) positief kind circa 80%. Indien een vorig kind wel trombocytopenie had maar geen ICH is de kans op ICH in een volgend kind geschat op 7-13% (Radder 2003).

Conclusie 6.2.2

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na de geboorte van een HPA-1a positief kind met intracraniële bloeding (ICH), de kans op ICH in een volgend HPA-1a positief kind circa 80% is. Indien een vorig kind wel trombocytopenie had, maar geen ICH is de kans op ICH in een volgend kind geschat op 7-13%. *B Radder 2003*

Behandeling

Bij de behandeling dient er onderscheid te worden gemaakt tussen een neonaat met onverwachte trombocytopenie of een zwangerschap waarbij sprake is van een HPA-incompatibiliteit na een voorafgaand kind met FNAIT.
Bij een voldragen neonaat met trombocytopenie zonder aanwijzingen voor congenitale afwijkingen, infecties, hemolytische ziekte van de pasgeborene of autoimmuun-trombocytopenische purpurae (ITP) bij de moeder dient diagnostiek voor FNAIT te worden ingezet. Bij bloedingsneiging dient conform tabel 6.2.1 (zie paragraaf 6.2.1) te worden getransfundeerd met dien verstande dat – in afwachting van de uitslag van diagnostiek – bij voorkeur HPA-compatibele trombocyten worden gegeven (Mueller-Eckhardt 1989). De studie van Te Pas liet zien dat bij een trombocytopenie van < 50 x 10^9/L bij à terme neonaten met FNAIT, HPA gematchte trombocyten de snelste en meest duurzame trombocytenstijging geven. (Te Pas 2007). Sanquin Bloedvoorziening heeft ten behoeve van onverwachte FNAIT in principe altijd een HPA-1a en 5b negatief trombocytenproduct beschikbaar. Kiefel et al. toonden in een studie van 27 neonaten met FNAIT aan dat random transfusies nogal eens een zeer redelijke kortdurende opbrengst geven en veilig kunnen worden toegediend tot er HPA compatibele trombocyten beschikbaar zijn (Kiefel 2006). Andere behandelopties (corticosteroïden, intraveneus immunoglobuline (IVIG)) werken trager (Allan 2007, Mueller-Eckhardt 1989, Te Pas 2007) en worden niet als eerste behandeloptie aanbevolen.
Is er sprake van een bekende HPA-incompatibiliteit en een eerdere FNAIT in de anamnese dan wordt de moeder in de regel behandeld met intraveneus immunoglobuline (IVIG) tijdens de zwangerschap. Hiermee stijgt het trombocytengetal van de neonaat en daalt de incidentie van ICH zodanig dat dit beleid gunstig afsteekt ten opzichte van het risico van een invasief beleid met intra-uteriene (HPA-compatibele) trombocyten transfusies (Radder 2001, Bussel 1988, Birchal 2003, Berkowitz 2006, van den Akker 2007).
Bij de partus, per electieve sectio of vaginale bevalling, dienen HPA-compatibele trombocyten beschikbaar te zijn (International Forum Vox Sanguinis 2007, Akker 2007).

Conclusies 6.2.2

Niveau 3	Bij een trombocytopenie door foetale/neonatale allo-immuun-trombocytopenie (FNAIT) zijn er aanwijzingen dat HPA-compatibele trombocyten de snelste en meest duurzame trombocytenstijging geven. *C Mueller-Eckhardt 1989, Te Pas 2007*

Niveau 3	Bij een trombocytopenie < 20 x 10^9/L en/of bloedingen door foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) hebben random transfusies in afwachting van HPA-compatibele transfusies nogal eens een redelijke (tijdelijke) opbrengst zonder nadelige gevolgen. *C Allan 2007, Kiefel 2006*

Niveau 3	Een niet-invasief beleid met maternaal toegediend intraveneus immunoglobuline (IVIG) heeft bij foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) na een voorafgaand kind met of zonder ICH geen hoger risico op foetale ICH of ernstige bloeding dan een invasief beleid met intra-uteriene trombocyten transfusies. *C Radder 2001, International Forum 2007, Akker 2007*

Aanbevelingen 6.2.2

1. Bij de behandeling van foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) dient er onderscheid te worden gemaakt tussen een neonaat met onverwachte trombocytopenie of een zwangerschap na een voorafgaand kind met trombocytopenie door FNAIT.
2. Bij een à terme neonaat met trombocytopenie zonder aanwijzingen voor congenitale afwijkingen, infecties, alloimmuun hemolytische ziekte of auto-immuun-trombocytopenische purpurae (ITP) bij de moeder dient diagnostiek voor foetale /neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) te worden ingezet. Bij bloedingsneiging dient de neonaat conform tabel 6.2.1 (zie paragraaf 6.2.1) te worden getransfundeerd. Hierbij dienen bij voorkeur (HPA)-compatibele trombocyten te worden gegeven (dat wil zeggen HPA-negatief voor het antigeen waar de antistof tegen is gericht).
3. Indien HPA-compatibele trombocyten niet direct voorradig zijn, zijn random transfusies niet ***gecontraïndiceerd*** in afwachting van HPA-compatibele transfusies.
4. Bij een electieve bevalling van een kind met foetale/neonatale allo-immuun-trombocytopenie (FNAIT) dienen HPA-compatibele trombocyten transfusies direct voorhanden te zijn.
5. Foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) wordt gedurende de zwangerschap bij voorkeur niet-invasief (met intra-uteriene transfusies) behandeld.
6. Het is aanbevolen voor advies over behandelopties bij FNAIT contact op te nemen met het Leids Universitair Medisch Centrum, het nationaal centrum voor foeto-maternale allo-immuunziekten.

6.2.3 Trombocytentransfusiebeleid bij neonaten waarvan de moeder een auto-immuuntrombocytopenische purpurae (ITP) heeft

Incidentie auto-immuuntrombocytopenische purpurae (ITP)

Auto-immuuntrombocytopenische purpurae (ITP) is een weinig frequente aandoening (6:100.000). Een anamnese of presentatie van ITP in de zwangerschap treft circa 1 tot 5 per 10.000 zwangeren. De perinatale mortaliteit bij ITP is 0.6% (Burrows 1992). Er zijn geen maternale behandelopties bij ITP die tevens de trombocytopenie bij het kind verbeteren (Marti-Carvajal 2009).

Bloedingscomplicaties bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP)

In tegenstelling tot trombocytopenie bij foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) zijn ernstige in-utero bloedingen niet beschreven bij ITP van de moeder. In 9-15% van de pasgeborenen wordt een neonatale trombocytopenie van < 50 x 10^9/L gevonden. Dit is niet gerelateerd aan het moederlijke trombocytengetal (Valat 1998, Payne 1997, Garmel 1995, Burrows 1992, Samuels 1990, Kaplan 1990). De kans op ICH is met name tijdens of na de geboorte aanwezig met een risico van 0-1.5%. Het advies is naar atraumatische bevalling te streven (George 1996, Cook 1991). Na de geboorte daalt bij 30% van de kinderen het trombocytengetal gedurende de eerste week en daarmee neemt het risico op bloeding toe (Valat 1998, Letsky 1996, Burrows 1993). Een neonatale trombocytopenie van < 50 x 10^9/L in het beloop van een vorige zwangerschap voorspelt in circa 70% een vergelijkbare mate van trombocytopenie in een volgende zwangerschap (Christiaens 1997). De trombocytopenie bij het kind kan soms maanden blijven bestaan (Webert 2003). Behandeling met IVIG al of niet in combinatie met (methyl) prednisolon kan dan nodig zijn. De behandeling van een pasgeborene met passieve ITP is niet in grote series of gecontroleerd onderzoek beschreven. Praktijkrichtlijnen noemen afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie en aanwezigheid van bloedingen behandeling met trombocytentransfusies, intraveneus immunoglobuline (IVIG) en prednisolon, al of niet in combinatie met elkaar (Gernsheimer 2007). Met name bij diepe trombocytopenie en/of bloeding worden trombocytentransfusies gegeven in combinatie met IVIG (George 1998, Burrows 1992).

Conclusies 6.2.3

Niveau 3	Autoimmuuntrombocytopenische purpura (ITP) bij de moeder veroorzaakt in 9-15% van de kinderen een neonatale trombocytopenie van < 50 x 10^9/L; deze is niet gerelateerd aan het moederlijke trombocytengetal en niet te verbeteren met maternale behandeling. *C Burrows 1992, Valat 1998, Payne 1997, Garmel 1995, Samuels 1990, Kaplan 1990, Mart-Carvajal 2009*

Niveau 3	Bij 30% van de kinderen van een moeder met ITP daalt het trombocytengetal in de eerste week na de geboorte en neemt het risico op bloeding toe. *C Valat 1998, Letsky 1996, Burrows 1993*

Niveau 4	Experts stellen dat bij pasgeborenen met passieve ITP afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie en aanwezigheid van bloedingen behandeling met trombocytentransfusies, al of niet gecombineerd met intraveneus immunoglobuline (IVIG) geïndiceerd is. *D Gernsheimer 2007*

Aanbevelingen 6.2.3

1. Bij een anamnese van de moeder van autoimmuuntrombocytopenische purpura (ITP) dient zoveel mogelijk een atraumatische partus nagestreefd.
2. Bij een pasgeborene van een moeder met ITP dient tenminste tot 5 dagen postpartum het trombocytengetal te worden gecontroleerd ter controle op het onstaan van trombocytopenie.
3. Bij een pasgeborene met passieve idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP) en trombocyten < 50 x 10^9/L zonder klinische bloedingsneiging worden intraveneus immunoglobuline (IVIG) als eerste lijn aanbevolen; bij langdurige trombocytopenie te combineren met (methyl)prednisolon.
4. Bij een pasgeborene met passieve ITP en < 20 x 10^9/L trombocyten en/of bloedingen is trombocytentransfusie al of niet in combinatie met intraveneus immunoglobuline (IVIG) aanbevolen.

6.2.4 Dosis en volume van trombocytentransfusies bij neonaten

Er is geen gerandomiseerd klinisch onderzoek verricht naar de optimale dosering van trombocytentransfusies en naar de effecten van verschillende trombocytenproducten bij neonaten. De meeste studies en richtlijnen adviseren een dosis van 10 x 10^9/kg (Strauss 2008). Andere suggereren om hogere doseringen te geven, namelijk 20 x 10^9/kg (Roberts 2008). Ter reductie van de donorexpositie wordt geadviseerd trombocyten afkomstig van één donor te gebruiken en geen gepooled trombocytenproduct (Roberts 2008).

Conclusies 6.2.4

Niveau 4	Er is geen gerandomiseerd klinisch onderzoek verricht naar de optimale dosering van trombocytentransfusies bij neonaten; experts bevelen zowel een dosis van 10 als 20 x 10^9/kg aan *D Strauss 2008, Roberts 2008*

Niveau 4	Ter reductie van de donorexpositie wordt geadviseerd om bij neonaten trombocyten afkomstig van een donor te gebruiken en geen deel van een gepooled trombocytenproduct. *D Roberts 2008*

Overige overwegingen

In Nederland zijn drie trombocytenproducten leverbaar voor neonaten: trombocyten in plasma (circa 1 x 10^9/mL), in bewaarvloeistof (circa 0.8 x 10^9/mL) en hypergeconcentreerd (circa 5 x 10^9/mL) in plasma. Onderzoek ontbreekt om vast te kunnen stellen welk trombocytenproduct bij voorkeur bij neonaten moet worden toegediend.

Aanbevelingen 6.2.4

1. Aanbevolen wordt bij een trombocytentransfusie aan pasgeborenen een dosering van minimaal 10 x 10^9/kg lichaamsgewicht te hanteren.
2. Bij een trombocytentransfusie aan pasgeborenen dient het te transfunderen trombocytenproduct afkomstig te zijn van één donor.
3. Verder onderzoek naar bijvoorbeeld de optimale dosis en/of de verschillende trombocytenproducten in het trombocytentransfusiebeleid bij neonaten is noodzakelijk.

6.3 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie en trombocytopathie bij kinderen (>1 maand na à terme geboorte)

Pas na vaststelling van de oorzaak van trombocytopenie dan wel trombocytopathie kan het juiste trombocytentransfusiebeleid worden gekozen en de rol van trombocytentransfusies worden bepaald.

6.3.1 Trombocytentransfusiebeleid in geval van congenitale trombocytopenie en trombocytopathie bij kinderen

Congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn een zeldzame oorzaak van verhoogde bloedingsneiging bij kinderen. Hierdoor zijn richtlijnen voor behandeling meestal gebaseerd op case reports, kleine case series en expert opinion (Bolton-Maggs 2006).
Behandelingsmogelijkheden bestaan uit antifibrinolytische medicatie (tranexaminezuur), desmopressine, recombinant factor VIIa en trombocytentransfusies. Het advies is om restrictief te zijn met trombocytentransfusies vanwege het risico van alloimmunisatie en deze alleen te geven bij ernstige bloedingen en als de andere behandelopties niet werkzaam zijn (Almeida 2003, Bolton-Maggs 2006).

Overweging

Aangeboren trombopathische ziekten zijn zeldzaam. Het valt te overwegen voor deze kleine groep ingeval van electieve ingrepen waarbij trombocyten transfusies nodig zijn, pre-emptief HLA identieke donoren te selecteren.

Conclusie 6.3.1

Niveau 3	Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies pas geïndiceerd bij ernstige bloedingen indien andere behandelingsmogelijkheden voor desbetreffende aandoening, zoals tranexaminezuur, desmopressine en recombinant factor VIIa, niet werkzaam zijn. *C Bolton-Maggs 2006*

Aanbevelingen 6.3.1

1. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie wordt geadviseerd het toedienen van trombocytentransfusies te beperken in verband met het ontwikkelen van allo-antistoffen.
2. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies pas geïndiceerd bij ernstige bloedingen en wanneer andere behandelmogelijkheden voor desbetreffende aandoening niet werkzaam zijn.

6.3.2 Kinderen met trombocytopenie ten gevolge van leukemie (- behandeling)

Profylactische trombocytentransfusies

Er zijn weinig studies die een profylactisch trombocytentransfusiebeleid bij kinderen met leukemie met voldoende bewijskracht onderbouwen. Drie prospectieve gerandomiseerde trials hebben profylactische met therapeutische trombocytentransfusies vergeleken bij kinderen met leukemie (Higby 1974, Murphy 1982, Solomon 1978). In de studie van Murphy betrof het 56 kinderen met ***acute lymfatische leukemie*** (ALL) of ***acute niet-lymfocytaire leukemie*** (ANLL) (Murphy 1982). Een meta-analyse van deze studies, laat geen verschil zien in overall mortaliteit, mortaliteit door bloeding, remissie, de frequentie van bloedtransfusies en de duur van ziekenhuisopname (Stanworth 2004). Profylactische trombocytentransfusies waren geassocieerd met een risico reductie van 0,49 (95% CI, 0,28 – 0,87) voor grote en ernstige bloedingen (Stanworth 2004). Echter, de drie studies werden meer dan 20 jaar geleden verricht. In die tijd werd aspirine nog veelvuldig gebruikt voor pijn en koortsbestrijding hetgeen de resultaten kan hebben beïnvloed. Verder zijn de patiëntenaantallen in deze studie laag.

Gerandomiseerde studies waaraan zowel kinderen als volwassenen deelnamen, tonen aan dat de grens van 10 x 10^9/L even veilig is als 20 x 10^9/L om mortaliteit en ernstige bloedingen te voorkomen bij stabiele patiënten met leukemie of na stamceltransplantatie (Stanworth 2004, Heckman1997, Rebulla1997, Zumberg 2002). De studie van Zumberg werd verricht bij kinderen en volwassenen (leeftijd 3-70 jaar) na stamceltransplantatie. De studies van Heckman en Rebulla werden uitgevoerd bij volwassenen na het stellen van de diagnose leukemie aansluitend aan behandeling met chemotherapie.
Indien er sprake is van sepsis, hyperleukocytose, zeer snelle daling van het trombocytengetal of andere storingen in de hemostase adviseren de American Society of Clinical Oncology (ASCO) en British Committee for Standards in Hematology (BCSH) om de trigger

naar 20 x 10^9/L op te hogen, zonder dat dit onderbouwd wordt met de uitkomsten van studies (BSCH 2004, ASCO 2001).

Conclusies 6.3.2

Niveau 1	Het huidige profylactische transfusiebeleid is gebaseerd op oudere studies met kleine aantallen patiënten en mogelijke bias door aspirinegebruik. Er is geen bewijs van een voordeel van het profylactisch transfunderen van trombocyten bij kinderen met leukemie zonder zware chemotherapie of stamceltransplantatie met betrekking tot overall mortaliteit, mortaliteit door bloeding, remissie, de frequentie van bloedtransfusies en de duur van ziekenhuisopname. Wel gaven de profylactische trombocytentransfusies een risico reductie van 0,49 (95% CI, 0,28 – 0,87) voor grote en ernstige bloedingen. *A1 Stanworth 2004*

Niveau 1	Bij kinderen in een stabiele situatie die behandeld worden met hoge dosis chemotherapie in verband met leukemie of na stamceltransplantatie is een trombocyten transfusietrigger van 10 x 10^9/L even veilig als 20 x 10^9/L om mortaliteit en ernstige bloedingen te voorkomen. *A2 Heckman 1997, Rebulla 1997, Zumberg 2002*

Niveau 4	Indien er sprake is van sepsis, hyperleukocytose, zeer snelle daling van het trombocytengetal of andere storingen in de hemostase adviseren experts om de transfusietrigger voor profylactische trombocytentransfusies van 10 x 10^9/L naar 20 x 10^9/L op te hogen. *D Schiffer 2001, Gibson 2004*

Aanbevelingen 6.3.2

1. Bij kinderen in een stabiele situatie met leukemie behandeld met een hoge dosis chemotherapie of na stamceltransplantatie adviseert de werkgroep een profylactische trombocytentransfusietrigger van 10 x 10^9/L aan te houden.
2. Bij kinderen met leukemie, behandeld met een hoge dosis chemotherapie of na stamceltransplantatie en waarbij sprake is van een verhoogd risico op bloedingen door trombocyten verbruik, zoals bij sepsis, hyperleukocytose, een zeer snelle daling van het trombocytengetal of andere storingen in de hemostase, wordt een trombocytentransfusietrigger van 20 x 10^9/L geadviseerd.

6.3.3. Trombocytentransfusiebeleid bij ernstige aplastische anemie (SAA) bij kinderen

Er is geen literatuur beschikbaar over trombocytentransfusies bij jonge kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA). Er is 1 retrospectieve analyse verricht bij 25 adolescenten en volwassenen (leeftijd 15 – 76 jaar) (Sagmeister 1999). Het bleek veilig om een restrictief profylactische trombocytentransfusiebeleid te volgen bij patiënten met SAA. Bij stabiele patiënten werd een transfusie trigger van < 5 x 10^9/L aanbevolen en bij zieke patiënten met infecties, koorts of sepsis een transfusietrigger van <10 x 10^9/L. (Sagmeister 1999). De BCSH (British Committee for Standards in Haematology) adviseert restrictief te zijn met trombocytentransfusies bij kinderen met ernstige aplastische anemie (Gibson 2004). Echter tijdens behandeling met anti-thymocytenglobuline (ATG) wordt het profylactisch transfunderen van trombocyten met een transfusietrigger van 20 x 10^9/L (BCSH 2004) of 30 x 10^9/L (Marsh 2009) aanbevolen. Dit vanwege de verhoogde consumptie van trombocyten onder ATG toediening (Gibson 2004). Advies is de trombocyten niet tegelijk met ATG toe te dienen (Marsh 2009).

Conclusies 6.3.3

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het bij adolescenten en volwassenen (15 – 76 jaar) met ernstige aplastische anemie (SAA) veilig is om een restrictief profylactisch trombocytentransfusie beleid te volgen. Bij stabiele patiënten wordt een trigger van 5 x 10^9/L aanbevolen, bij zieke patiënten: met infecties, koorst of sepsis een trigger van 10 x 10^9/L. *C Sagmeister 1999*

Niveau 4	Experts adviseren restrictief te zijn met trombocytentransfusies bij kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA). Echter, tijdens behandeling met anti-thymocytenglobuline (ATG) wordt, vanwege de verhoogde consumptie van trombocyten bij ATG-toediening, het profylactisch transfunderen van trombocyten aanbevolen bij een transfusietrigger van 20 x 10^9/L, bij voorkeur 30 x 10^9/L. *D Gibson 2004, Marsh 2009*

Overige overwegingen

Er zijn geen studies bij kinderen met SAA. Daarom worden vooralsnog dezelfde aanbevelingen als voor volwassenen gedaan.

Aanbevelingen 6.3.3

1. Bij stabiele kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA) wordt aanbevolen restrictief te zijn met profylactische trombocytentransfusies en bijvoorbeeld een trigger van 5 x 10^9/L te hanteren.
2. Bij kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA) met infecties, koorst of sepsis worden profylactische trombocytentransfusies geadviseerd bij een trombocyten transfusietrigger van 10 x 10^9/L
3. Bij kinderen die behandeld worden met anti-thymocytenglobuline (ATG) worden profylactische trombocytentransfusies geadviseerd bij een trombocytentransfusie-trigger van 20 x 10^9/L.

6.3.4 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie door versnelde afbraak of verbruik bij kinderen

6.3.4.1 Auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP)

Bij auto-immuuntrombocytopenische purpurae (ITP) worden door de aanwezigheid van auto-antistoffen getransfundeerde trombocyten evenals de autologe trombocyten versneld afgebroken. De behandeling van ITP bestaat uit onderdrukking van de vorming van autoantistoffen of interferentie met de afbraak van trombocyten door toediening van corticosteroïden, intraveneus immuunglobuline, rituximab of het verrrichten van een splenectomie. Trombocytentransfusies zijn alleen geïndiceerd bij ernstige bloedingen. Zij worden dan gecombineerd met een hoge dosis intraveneus immunoglobuline (IVIG) (Spahr 2008). Voor kinderen is geen literatuur beschikbaar over het effect van deze therapie.

6.3.4.2 Trombocytopenie door diffuse intravasale stolling (DIS)

Diffuse intravasale stolling (DIS) kan optreden bij sepsis, in aanwezigheid van maligniteiten, bij intoxicaties, hemolyse en grote traumata. Bij DIS wordt het stollingssysteem geactiveerd. Dit leidt tot verhoogd verbruik van stollingsfactoren en trombocyten. Internationale richtlijnen adviseren om profylactische trombocytentransfusies te geven bij kinderen met DIS bij een thrombocytenaantal van < 20x10^9/L, hoewel er geen ondersteuning is in de literatuur (Gibson 2004).

6.3.4.3 Trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en heparin-induced trombocytopenie (HIT(T))

In de meeste gevallen leidt het toedienen van trombocytentransfusies bij Trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en heparin-induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) tot weinig opbrengst en mogelijk tot verslechtering van de klinische situaties door bevordering van tromboseneiging. Bij levensbedreigende bloedingen bij TTP, HUS en HIT(T) zijn trombocytentransfusies echter wel succesvol gebleken, bij voorkeur na start van behandeling van de oorzaak (Gibson 2004).

Conclusies 6.3.4

Niveau 3	Bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) heeft het geven van trombocytentransfusies over het algemeen geen zin. Trombocytentransfusies zijn dan alleen geïndiceerd bij ernstige bloedingen. Zij worden dan gecombineerd met een hoge dosis intraveneus immunoglobuline (IVIG). *C Spahr 2008*

Niveau 4	Experts zijn van mening dat bij kinderen met trombocytopenie door diffuse intravasale stolling (DIS) profylactische trombocytentransfusies gegeven moeten worden bij een trombocytentrigger van $20x10^9$/L. *D Gibson 2004*

Niveau 4	Experts zijn van mening dat bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en heparin-induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) trombocytentransfusies weinig opbrengst hebben en mogelijk bij TTP tot verslechtering van de klinische situatie leiden. Bij levensbedreigende bloedingen bij TTP, HUS of HIT(T) kunnen trombocytentransfusies de bloeding wel tot staan brengen. *D Gibson 2004*

Aanbevelingen 6.3.4

1. Bij trombocytopenie door verhoogde afbraak of verbruik bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP), diffuse intravasale stolling (DIS), trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) of heparin-induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) is het transfunderen van trombocyten alleen geïndiceerd bij levensbedreigende bloedingen.
2. Bij levensbedreigende bloedingen bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) wordt geadviseerd om trombocytentransfusies te geven in combinatie met intraveneus immuunglobuline (IVIG).
3. Bij kinderen met trombocytopenie door diffuse intravasale stolling (DIS) zou men kunnen overwegen profylactische trombocytentransfusies te geven bij een trombocytentrigger van $20x10^9$/L.

6.3.5 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie bij invasieve ingrepen bij kinderen

Er zijn onvoldoende studie gegevens beschikbaar betreffende de transfusiegrens van trombocyten voor kinderen met trombocytopenie die invasieve procedures, zoals beenmergpunctie, lumbaal punctie, inbrengen van centraal veneuze catheters, biopsieën of grote chirurgie ondergaan. Dit geldt niet voor lumbaal puncties bij kinderen met leukemie.

Hier zal in de paragraaf hieronder separaat aandacht aan worden besteed. Bij de overige chirurgische ingrepen wordt over het algemeen een trigger van 50 x 10^9/L aangehouden. Deze grens is gebaseerd op een studie van Bishop et al bij 95 volwassen patiënten die in totaal 167 operaties en invasieve procedures ondergingen (Bishop 1987). Trombocytentransfusies werden gegeven om het aantal trombocyten te doen stijgen tot boven 50 x 10^9/L. Bij neurochirurgie, cardiopulmonale chirurgie en intracraniële chirurgie wordt gestreefd naar een trombocytenaantal van > 100 x 10^9/L (zie paragraaf 6.4: volwassenen). Volgens de Amerikaanse en Engelse richtlijnen kan een beenmergpunctie zonder trombocytentransfusie worden verricht (Schiffer 2001, Gibson 2004).

Conclusie 6.3.5

Niveau 4	Met uitzondering van kinderen met leukemie, die een lumbaalpunctie ondergaan, zijn er geen pediatrische data beschikbaar over de transfusiegrens van trombocyten bij kinderen met trombocytopenie die invasieve procedures ondergaan.

Overige overwegingen

Bij gebrek aan evidence kunnen voor overige invasieve ingrepen de aanbevelingen voor volwassenen worden gevolgd (zie paragraaf 6.4).

Aanbeveling 6.3.5

Er is onvoldoende literatuur beschikbaar ten aanzien van het trombocytentransfusiebeleid bij invasieve procedures c.q. operatieve ingrepen anders dan een lumbaalpunctie bij kinderen met trombocytopenie. Daarom adviseert de werkgroep vooralsnog voor deze ingrepen de aanbevelingen voor volwassenen aan te houden (zie paragraaf 6.4).

6.3.5.1 Trombocytentransfusiebeleid bij een lumbaal punctie (LP) in de aanwezigheid van een trombocytopenie

De meeste lumbaalpuncties (LP) bij trombocytopenie worden uitgevoerd bij kinderen met leukemie in verband met diagnostiek van eventuele meningeale uitbreiding en/of voor toe-diening van intrathecale medicatie.
De complicaties die kunnen optreden zijn gerelateerd aan bloedingen. Spinale en/of intracraniële bloedingen met de kans op neurologische schade zijn zeldzaam en komen ook voor na LP's bij kinderen met normale trombocytenaantallen en intacte bloedstolling (Schiffer 2001).
Daarnaast bestaat er een risico op introductie van leukemische cellen in het centrale zenuwstelsel (CZS) als er blasten zijn in het perifere bloed.

Er zijn geen prospectieve studies beschikbaar die de trombocytentrigger onderzoeken bij het verrichten van LP's bij kinderen. Wel zijn er retrospectieve, observationele studies en case series. De grootste observationele studies naar het optreden van complicaties bij LP bij trombocytopenie zijn verricht bij kinderen met **acute lymfatische leukemie** (ALL) (Gaydos 1962).

Van Veen et al verrichtten een retrospectieve review van 226 ALL patiënten; 135 patiënten hadden een trombocytenaantal < 50 x 10^9/L, en 129 kregen een LP, waarvan 72 zonder transfusie (9 patiënten met een trombocytenaantal van < 10x10^9/L, 22 patiënten met 10-20 x 10^9/L en 41 patiënten met 21-50 x 10^9/L). Er deden zich geen complicaties voor (Van Veen 2004). Deze bevindingen bevestigen eerdere bevindingen van Howard et al: bij stabiele kinderen met ALL zonder blasten in het perifere bloed en zonder ernstige spinale of craniële bloedingen kan een LP voldoende veilig worden verricht bij een trombocytenaantal van > 10 x 10^9/L (Howard 2002, 2000).

Gajjar et al vergeleken de kans op overleving bij 546 kinderen met ALL met traumatische en niet-traumatische LP's. Bij kinderen met een traumatische diagnostische LP en blasten in het perifere bloed bleek de overleving slechter (Gajjar 2000). Howard et al analyseerden de risicofactoren voor een traumatische LP op grond van multiple regressie analyse van 5609 LP's bij 956 kinderen met ALL. Bij het hanteren van een trombocytentrigger van >50-100 x 10^9/L traden minder traumatische puncties op (Howard 2002).

Conclusies 6.3.5

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er bij kinderen met **acute lymfatische leukemie** (ALL) en blasten in het perifere bloed bij een trombocytenaantal van > 50-100 x 10^9/L minder iatrogene uitbreiding van de leukemie in het centrale zenuwstelsel (CZS) optreedt ten gevolge van een traumatische lumbaal punctie (LP). *C Gajjar 2000, Howard 2002*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met **acute lymfatische leukemie** (ALL) zonder blasten in het perifere bloed en waarbij geen sprake is van ernstige spinale of craniële bloedingen een lumbaal punctie voldoende veilig kan worden verricht bij een trombocytenaantal van >10 x 10^9/L. *C Howard 2000, 2002; Van Veen 2004*

Overige overwegingen

Andere factoren, met name het wel of niet toepassen van algehele anesthesie en de ervaring van de operateur, spelen ook een rol. Indien er geen algehele anesthesie kan worden toegepast bij het uitvoeren van een LP bij kinderen (voor de randvoorwaarden omtrent het toepassen van anesthesie en/of procedurele sedatie en/of analgesie (PSA) bij het uitvoeren van een LP wordt verwezen naar de Richtlijn PSA bij kinderen op locaties buiten de OK (NVA, NVK 2010)) en/of indien er sprake is van een onervaren operateur, kan een hogere trombocytentransfusietrigger overwogen worden.

Aanbevelingen 6.3.5

1.	Bij kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) met blasten in het perifere bloed is voor een lumbaal punctie (LP) een trombocytenaantal van > 50x10^9/L aanbevolen.
2.	Bij stabiele kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) zonder blasten in het perifere bloed kan een lumbaal punctie (LP) voldoende veilig worden verricht bij een trombocytenaantal van >10x109/L.
3.	Indien er bij een lumbaal punctie (LP) bij een kind geen algehele anesthesie kan worden toegepast en/of indien er is sprake van een onervaren operateur dient een hogere trombocytentransfusietrigger te worden overwogen. Voor de randvoor-waarden omtrent het toepassen van anesthesie en/of procedurele sedatie en/of analgesie (PSA) bij het uitvoeren van een lumbaal punctie wordt verwezen naar de Richtlijn PSA bij kinderen op locaties buiten de OK (NVA, NVK 2010).

6.3.6 Dosering van trombocyten bij kinderen

In het algemeen wordt de dosis bij kinderen berekend op basis van het lichaamsgewicht waarbij de formule 5 tot 10 x 10^9 trombocyten/kg wordt gehanteerd. Er zijn beperkte data beschikbaar over de effecten van verschillende doses trombocyten op de transfusie uitkomsten bij kinderen (Roy 1973, Norol 1998).

In 1973 vergeleken Roy et al twee doses (0,2 versus 0,4 x 10^{10} trombocyten/kg) bij kinderen met **acute lymfatische leukemie** (ALL). De opbrengst na 1 uur was respectievelijk 17 en 25 x 10^9/L. De incidentie van bloedingen was gelijk (Roy 1973).

Norol et al onderzochten in 1998 drie verschillende doses trombocyten (medium groep: 0,1 x 10^{11} trombocyten/kg, hoge groep: 0,15 x 10^{11} trombocyten/kg en extra hoge groep: 0,22 x 10^{11} trombocyten/kg) bij 13 kinderen met trombocytopenie na beenmerg-transplantatie. Er was een duidelijke dosis-effect relatie, hoe hoger de dosis des te groter de stijging van het aantal trombocyten 12 uur na transfusie. Het transfusieinterval was respectievelijk 2,5 dagen, 3,4 dagen en 4,4 dagen. In deze studie werd niet gekeken naar het bloedingsrisico (Norol 1998).

Conclusies 6.3.6

Niveau 3	Bij kinderen met ***acute lymfatische leukemie*** (ALL) die 0,2 x 10^{10} trombocyten/kg of 0,4 x 10^{10} trombocyten/kg kregen toegediend was de opbrengst na 1 uur respectievelijk 17 x 10^9/L en 25 x 10^9/L. De incidentie van bloedingen was gelijk. *B Roy 1973*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat transfusie van een hogere dosis trombocyten bij kinderen met trombocytopenie na beenmergtransplantatie 12 uur na transfusie tot een grotere stijging van het aantal trombocyten leidt en tot een langer interval tot de volgende transfusie. *B Norol 1998*

Aanbeveling 6.3.6

Het oude doseringsadvies voor trombocytentransfusie bij kinderen, namelijk 1 “minimale pediatrische eenheid” van 50 tot 100 x 10^9/10 kg (= 5-10 x 10^9/kg) blijft gehandhaafd.

6.4 Trombocytentransfusiebeleid bij volwassenen

6.4.1 Trombocytentransfusiebeleid bij aangeboren trombocytopenie/-pathie

Aangeboren trombocytenfunctiestoornissen betreffen zeldzame aandoeningen en zijn meestal reeds door de kinderarts gediagnosticeerd en behandeld. Bij aangeboren trombocytopenie/-pathie zijn transfusies voor preventie van spontane bloedingen niet geïndiceerd wegens het risico op alloimmunisatie (Fujimori 1999). Transfusies kunnen echter nodig zijn bij electieve ingrepen, bij onvoldoende effect van medicamenteuze correctie van de bloedingstijd, en bij bloedingen, refractair voor andere behandelingen, zoals desmopressine (DDAVP), tranexaminezuur, geactiveerd recombinant factor VIIa (Bolton-Maggs 2006, Almeida 2003, 1996, Manco-Johnson 2001, 1996, Mannucci 1997, Weiss 1996, Fujimori 1999).

6.4.1.1 Ziekte van Von Willebrand (vWD

De ziekte van Von Willebrand (vWD) is de meest voorkomende aangeboren bloedingstoornis met een frequentie van ongeveer 1%. Het betreft een kwantitatief (types 1 en 3) of kwalitatief (type 2) defect van de von Willebrand factor (vWF). vWD type 1 komt het meest voor en wordt behandeld met desmopressine en/of vWF+FVIII (Haemate P). Er bestaan vele subtypen van type 2 vWD, bij type 2B is desmopressine gecontraïndiceerd omdat dit trombocytenaggregatie en trombocytopenie kan veroorzaken. Type 2A is behandelbaar met desmopressine. Bij het zeer zeldzame type 3 is desmopressine niet effectief. Trombocytentransfusies zijn zeer zelden nodig (Mannucci 1997).

Conclusies 6.4.1

Niveau 3	Bij aangeboren trombocytopenie/-pathie zijn transfusies voor preventie van spontane bloedingen niet geïndiceerd wegens het risico op allo-immunisatie met als gevolg refractariteit voor trombocytentransfusies. *C Fujimori 1999, Bolton-Maggs 2006*

Niveau 3	Bij patiënten met een aangeboren trombocytopathie +/- trombocytopenie zijn trombocytentransfusies pas geïndiceerd bij ingreep of bloeding na het falen van de medicamenteuze therapie van desbetreffende aandoening. *C Bolton-Maggs 2006, Almeida 2003, Manco-Johnson 2001, 1996, Mannucci 1997, Weiss 1996, Fujimori 1999*

Overige overwegingen

Bij patiënten met een congenitale trombocytopathie of trombocytopenie is alloimmunisatie zeer ongewenst, aangezien trombocytentransfusies nodig kunnen zijn bij ernstige acute bloedingen. Het valt te overwegen indien voor een electieve ingreep waarbij trombocyten transfusies nodig zijn om pre-emptief HLA compatibele trombocyten te selecteren.

Aanbevelingen 6.4.1

1. Bij patiënten met een aangeboren trombocytopathie en/of trombocytopenie wordt geadviseerd het toedienen van trombocytentransfusies zoveel mogelijk te beperken in verband met het ontwikkelen van alloantistoffen, die het effect van trombocytentransfusies teniet doen.
2. Bij aangeboren trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies ter preventie van bloeding niet geïndiceerd.
3. Bij aangeboren trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies wel geïndiceerd bij ingrepen en ernstige bloedingen indien andere behandel-mogelijkheden van desbetreffende aandoening niet werkzaam zijn.

6.4.2 Trombocytentransfusiebeleid bij trombocytopenie door verworven aanmaakstoornissen

Hieronder worden alle verworven aanmaakstoornissen verstaan zoals aplastische anemie, myelodysplasie, verdringing door leukemische infiltratie en iatrogene beenmergremming door chemotherapie en/of radiotherapie.

6.4.2.1 Trombocytentransfusies ter preventie van spontane bloedingen versus therapeutische transfusies

Drie gerandomiseerde studies vergeleken profylactische met therapeutische transfusies bij leukemiepatiënten (Murphy1982, Solomon 1978, Highy 1974). Stanworth (2004) kwam in een meta-analyse van deze oudere gerandomiseerde studies tot de conclusie dat er minder grote en ernstiger bloedingen optraden indien profylactische transfusies werden toegepast Eén observationele studie bij autologe stamceltransplantatie patiënten met een kortdurende trombocytopenie paste alleen therapeutische transfusies toe. Lichte tot matig ernstige bloedingen traden op bij 19% van de patiënten. Bij 30% van de patiënten waren geen transfusies nodig (Wandt 2006). Dezelfde groep vond in gerandomiseerd onderzoek bij 161 AML patiënten en trombocytopenie tengevolge van inductie- of consolidatietherapie een verhoogde incidentie van cerebrale bloedingen in de therapeutische groep (Wandt 2009).

Conclusies 6.4.2.1

Niveau 1	Bij toepassing van profylactische trombocytentransfusies bij leukemie-patiënten treden minder ernstige bloedingen op. *A1 Stanworth 2004*

Niveau 3	Bij niet zieke patiënten of bij kortdurende trombocytopenie is een therapeutisch transfusiebeleid mogelijk veilig. Dit is niet van toepassing op AML behandeling. *C Wandt 2006, A2 Wandt 2009*

Overige overwegingen

De meta-analyse van Stanworth baseerde de conclusie dat bij profylactisch gebruik van trombocytentransfusies minder ernstige bloedingen optraden, met name op oudere studies waarbij gebruik van aspirine niet is uitgesloten. Wandt et al (Wandt 2006) bestudeerden patiënten na een autologe stamceltransplantatie: deze patiënten zijn minder ziek en hebben een kortdurende trombocytopenie vergeleken met de patiënten uit de meta-analyse van Stanworth (Stanworth 2004).

Aanbeveling 6.4.2.1

Profylactische trombocytentransfusies worden bij patiënten met een trombocytopenie door een verworven aanmaakstoornis aanbevolen. Bij niet-zieke patiënten die een korte periode van pancytopenie doormaken, kan mogelijk een therapeutisch transfusiebeleid worden overwogen.

6.4.2.2 De trombocytentransfusietrigger bij profylactische trombocytentransfusies ter preventie van spontane bloedingen

De enige studie naar de relatie tussen het trombocytengetal en spontaan bloedverlies betreft een studie bij 20 niet-getransfundeerde patiënten bij wie het verlies aan erytrocyten in de faeces werd gemeten in relatie tot het trombocytengetal. De bevindingen waren als volgt (Slichter 1978):

- bij een trombocytengetal van < 5 x 10^9 /L: 50 mL $\pm$ 20 mL/dag
- bij een trombocytengetal van 5-9 x 10^9/L: 9 mL $\pm$ 7 mL/dag
- bij een trombocytengetal van 10-25 x 10^9/L < 5 mL /dag

In de Verenigde Staten is de standaard trombocytentransfusietrigger 20 x 10^9/L. Observationele cohort studies rapporteerden dat lagere transfusietriggers dan 20 x 10^9/L niet resulteerden in een hogere incidentie en/of ernstiger bloedingen (Slichter 1978, Gaydos 1962, Gmur 1991, Wandt 1998, Sagmeister 1999, Gil-Fernandez1995, Navarro 1998, Lawrence 2001, Callow 2002, Nevo 2007a).

In een retrospectieve analyse bij patiënten behandeld met een myelo-ablatieve allogene hematopoiëtische stamceltransplantatie werden patiënten die bij een trombocyten-transfusietrigger van 10 x 10^9/L werden getransfundeerd vergeleken met een historische groep van 170 patiënten getransfundeerd bij een trigger van 20 x 10^9/L. In de lagere trigger

groep waren er significant meer patiënten met een diepe trombocytopenie < 10 x 10^9/L (19% versus 7%). Diepe trombocytopenie ging in beide cohorten gepaard met hogere mortaliteit; deze was echter niet het gevolg van bloedingen (Nevo 2007). In een retrospectieve studie bij **acute myeloïde leukemie** (AML)-patiënten, vonden Kerkhoffs et al een associatie tussen slechte post-transfusie opbrengsten en een hogere niet-bloeding gerelateerde mortaliteit. (Kerkhoffs 2008). Het is echter niet aangetoond dat verhogen van de trombocyten-transfusiedrempel naar 20 x 10^9/L effect heeft op deze niet-bloeding gerelateerde mortaliteit. In de recente PLatelet transfusion And DOsis (PLADO studie), een gerandomiseerde studie naar dosis bleek er bij een trombocytengetal van < 5 x 10^9/L een 25% kans op bloedingen diezelfde dag te zijn. Bij een trombocytengetal van ≥ 10-80 x 10^9/L was er geen correlatie tussen het trombocytengetal en het bloedingsrisico (Slichter 2010).

In vier gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten behandeld in verband met een hemato-oncologische maligniteit en/of stamceltransplantatie, werden transfusietriggers van 10 en 20 x 10^9/L (Heckman 1997, Rebulla 1997, Zumberg 2002) en 10 en 30 x 10^9/L (Dietrich 2005) vergeleken. In geen van de studies werd een verschil in incidentie van bloedingen gevonden. In de Cochrane analyse van 2004 waren dezelfde 3 studies betrokken (Heckman 1997, Rebulla 1997, Zumberg 2002). Deze meta-analyse concludeert dat equivalentie tussen een trigger van 10 en 20 of 30 x 10^9/L (nog) niet is aangetoond (Stanworth 2004).

Amerikaanse (ASCO), Britse (BCSH) en Nederlandse (CBO) richtlijnen adviseren in geval van klinische situaties die bloeding kunnen bevorderen (sepsis, koorts, hoog blastengetal, uitgebreide endotheelschade, recente bloeding) de trombocytentransfusie trigger te verhogen tot 20 x 10^9/L. Dit is niet door onderzoek onderbouwd (ASCO 2001, BCSH 2003, CBO 2004). Uit tenminste 3 analyses van grote studiepopulaties naar risico van bloedingen, blijkt niet het trombocytengetal maar het optreden van bloeding de voorafgaande vijf dagen de belangrijkste risicofactor voor bloeding. (Callow 2002, Nevo 2007, Slichter 2004). Echter, vrijwel overal wordt in de praktijk in geval van ernstige bloeding de transfusiedrempel verhoogd tot 20 x 10^9/L. Dit kan de reden zijn dat in deze analyses bloedingen met name voorkomen bij hogere trombocytengetallen.

Voor patiënten, die antistollingsmedicatie gebruiken, is het optimale drempelniveau om trombocytentransfusies te geven niet onderzocht.

Tabel 6.4.2: Literatuuroverzicht profylactische transfusietriggers bij volwassenen met een trombocytopenie door een aanmaakstoornis

Eerste auteur	Aantal patiënten	Ziekte	Interventie/uitkomstmaat	Resultaat	Bewijs-klasse
Rebulla[1]	255	Acute myeloide leukemie (mediane leeftijd in jaren: 51; uitersten: 16 -76)	Transfusieparameter < 10 x 10^9/l vs < 20 x 10^9/l Primair frequentie grote bloedingen	Geen verschil in grote bloedingen 21,5% minder transfusie nodig	A2
Heckman[2]	78	Acute leukemie	Transfusieparameter < 10 x 10^9/l vs < 20 x 10^9/l Bloedingsepisode Aantal trombocytentransfusies	Geen verschil in aantal bloedingsepisoden Hoger transfusiegebruik in 20 x 10^9/l groep	A2
Wandt[3]	105	Acute myeloide leukemie	Transfusieparameter = 10 x 10^9/l vs = 20 x 10^9/l Bloedingsepisodes Aantal trombocytentransfusies	Geen relatie tussen ernstige bloeding en trombocytengetal Minder trombocytentransfusies in 10 x 10^9/l groep	B
Gmur[4]	102	Acute leukemie	Transfusieparameter = 5 x 10^9/l vs = 10 x 10^9/l vs = 20 x 10^9/l * beide groepen hadden hoger risicoprofiel	31 bloedingsepisodes bij 1,9% van 5 x 10^9/l groep 0,07% van 10 x 10^9/l groep	B
Gil-Fernandez[5]	190	Beenmergtrans-plantatie	Vergelijking transfusieregime met betrekking tot grote bloedingen Aantal trombocytentransfusies	Geen verschil tussen 10 of 20 x 10^9/l groepen Minder trombocytentransfusies	B

Conclusies 6.4.2.2

Niveau 2	In gerandomiseerd onderzoek, meestal verricht bij patiënten met standaard risico, werd geen verschil gevonden in bloedingscomplicaties bij een trombocytentransfusietrigger van 10 x 10^9/L versus 20 of 30 x 10^9/L. De studies zijn echter niet groot genoeg om te concluderen dat de verschillende triggers gelijkwaardig zijn. *B Rebulla 1997, Heckman 1997, Zumberg 2002, Dietrich 2005*

Niveau 3	Bij patiënten na allogene myelo-ablatieve hematopoiëtische stamcel transplantatie ging het hanteren van een trombocytentransfusietrigger van 10 x 10^9/L gepaard met significant meer periodes met een diepe trombocytopenie dan wanneer een trombocytentransfusietrigger van 20 x 10^9/L werd gehanteerd (19% versus 7%). Diepe trombocytopenie ging in beide cohorten gepaard met hogere mortaliteit; deze was echter niet het gevolg van bloedingen. *C Nevo 2007*

Niveau 4	Bij klinische situaties die bloeding kunnen bevorderen (sepsis, koorts, hoog blastengetal, uitgebreide endotheelschade) adviseren consensusrichtlijnen de trombocytentransfusietrigger te verhogen naar 20 x 10^9/L. Dit is niet door onderzoek onderbouwd. *D ASCO 2001, BCSH 2003, CBO 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten, die de voorafgaande 5 dagen een ernstige bloeding doormaakten, een verhoogd risico op recidief bloeding hebben. *C Callow 2002, Slichter 2004, Nevo 2007a*

Overige overwegingen

Bij patiënten met een indicatie voor antistolling en toediening van anti-thymocytenglobuline (ATG) bestond in Nederland consensus de trombocytentransfusietrigger te verhogen tot 40 x 10^9/L gedurende de eerste 2 dagen van de ATG behandeling. (CBO Richtlijn Bloedtransfusie 2004). De werkgroep heeft gemeend het aantal trombocytentriggers te moeten verminderen (namelijk tot 10, 20, 50 en 100 x 10^9/L), aangezien verschillende triggers nauwelijks zijn onderbouwd. Daarom wordt in huidige consensus 50 x 10^9/L aanbevolen voor patiënten met een indicatie voor therapeutische antistolling. Gedurende toediening van anti-thymocyten globuline (ATG) wordt een trigger van 20 x 10^9/L aanbevolen.

Hoewel het trombocytengetal niet van invloed lijkt te zijn op een verhoogd risico op recidief bloeding bij patiënten die de voorafgaande 5 dagen een ernstige bloeding doormaakten achten de meeste experts het vooralsnog veiliger toch bij deze patiënten de trombocytentransfusietrigger naar 20 x 10^9/L te verhogen.

Aanbevelingen 6.4.2.2

1. Bij profylactische trombocytentransfusies wordt in geval van een standaardrisico op bloedingen een transfusietrigger van 10 x 10^9/L aanbevolen.
2. Bij profylactische trombocytentransfusies wordt, indien er sprake is bijkomende klinische complicaties die bloedingen bevorderen, aanbevolen de trombocytentransfusietrigger naar 20 x 10^9/L te verhogen.
3. Bij patiënten met een indicatie voor therapeutische antistolling wordt aanbevolen de trombocytentransfusietrigger ter preventie van spontane bloedingen te verhogen naar 50 x 10^9/L; dit is niet gebaseerd op onderzoek.
4. Bij patiënten die recent (afgelopen 5 dagen) een WHO > graad 2 bloeding hadden wordt aanbevolen de drempel voor een trombocytentransfusie te verhogen tot 20 x 10^9/L en andere risicofactoren te analyseren dan wel weg te nemen.

6.4.2.3 Trombocytentransfusiedosis bij trombocytentransfusies ter preventie van spontane bloedingen

In de literatuur varieert de dosis van profylactisch getransfundeerde trombocyten van 2 x 10^{11} tot 7-8 x 10^{11}. In Nederland wordt als standaardproduct, een uit meerdere buffy coats of

aferese bereid trombocytenconcentraat gebruikt met een dosis van 3-4 x 10^{11}. Verschillende gerandomiseerde studies vergeleken een lage, standaard en hoge transfusie dosis bij profylactische trombocyten transfusies (Goodnough 2001, Klumpp 1999, Norol 1998, Sensebe 2005, Tinmouth 2004). Een meta-analyse van deze 5 studies door Cid in 2007, vergeleek een dosis van < 3 x 10^{11} of > 3 x 10^{11}. Bij gebruik van hogere dosis was het interval tot de volgende transfusie significant langer en de post-transfusiewaarde hoger. Er werd echter geen verschil in optreden van bloedingen waargenomen (Cid 2007). Inmiddels zijn twee gerandomiseerde studies verricht met bloeding als eindpunt. Een Canadese studie is voortijdig gestaakt wegens meer WHO-graad 4 bloedingen (5.2% versus 0%) in de lage dosis arm (Heddle 2009). De Amerikaanse PLADO (PLatelet transfusion And DOsis)-studie waarbij een lage, standaard en hoge dosis werden vergeleken bij meer dan 1200 patiënten werd recent gecompleteerd en laat geen verschil zien in bloedingen (> 60% WHO graad ≥ 2 bloedingen ongeacht dosis) tussen de 3 armen (Slichter 2009).

Conclusies 6.4.2.3

Niveau 1	Bij profylactisch getransfundeerde trombocyten is bij gebruik van een dosis van > 3 x 10^{11} het interval tot de volgende transfusie significant langer en de post-transfusienawaarde hoger vergeleken met een dosis van < 3 x 10^{11}. Er werd echter geen verschil in het optreden van bloedingen gezien. *A1 Cid 2007*

Niveau 2	De PLatelet transfusion And DOsis (PLADO)-studie bij meer dan 1200 patiënten liet geen verschil zien in bloedingen tussen lage, standaard en hoge dosis met > 60% WHO graad ≥ 2 bloedingen in alle 3 de armen. *A2 Slichter 2009*

Aanbeveling 6.4.2.3

Aanbevolen wordt om bij profylactische trombocytentransfusies bij volwassenen een dosis van circa 3.5 x 10^{11} (dit is de dosis van een standaardpreparaat en bevat voor een patiënt van 70 kg: 5 x 10^{9} trombocyten/kg) te hanteren.

6.4.2.4 Trombocytentransfusiebeleid ter preventie van bloedingen bij (electieve) ingrepen

Van de meeste ingrepen die frequent worden uitgevoerd bij patiënten met een trombocytopenie is de bloedingsincidentie niet bekend. Op basis van empirie en consensus worden bepaalde vuistregels gegeven. Het gebruik van de bloedingstijd om de indicatie van trombocytentransfusies bij ingrepen te bepalen is onbetrouwbaar (Lind 1991). Een goede voorbereiding op de ingreep, controle op medicamenten die interfereren met de hemostase, bewaking van het niveau van stollingsfactoren, het zo nodig couperen van antistolling en vermijden van afkoeling van de patiënt zijn geadviseerd (Bain 2004, Valeri 2007). Diverse studies onderzochten bloeding bij ingrepen.

Beenmergpunctie

De ASCO- en BCSH-richtlijnen adviseren een beenmergpunctie uit te voeren zonder correctie van de hemostase (ASCO 2001, BCSH 2003). Een survey in de UK vond bij beenmergaspiratie/boring een complicatiefrequentie als gevolg van bloedingen van 0.1%, veroorzaakt door trombocytopenie en/of een te hoge INR (Eikelboom 2005).

Centraal Veneuze Catheters (CVC)

Naar het effect van het inbrengen van Centraal Veneuze Catheters (CVC) zijn diverse studies verricht (Ray 1997, Tercan 2008). Bij trombocytengetallen van < 50 x10^9/L worden milde bloedingen genoemd, voornamelijk toename van nabloeden van de insteek opening (Doerffler 1996, Mumtaz 2000, Ray 1997). Bij een andere studie werd zelfs geen relatie tussen bloeding en een trombocytengetal tussen de 6-37 x 10^9/L gevonden (Stecker 2007). Voor het verwijderen van een CVC zijn geen correcties van hemostase vereist, zelfs bij trombocytopenie is het zelden nodig langer dan 15 minuten de insteekopening af te drukken (Stecker 2007).

Leverbiopt

Een retrospectief onderzoek rapporteerde 3,4% bloedingen na leverbiopsie uitgevoerd bij een trombocytengetal tussen de 50-100 x 10^9/L; deze incidentie is niet hoger dan bij patiënten met normale trombocytengetallen (Sharma 1982, McVay 1990). De grootste serie meldde bij echo-geleide biopsieën geen toename van bloedingen ondanks een trombocytengetal van < 50 x 10^9/L, al of niet met bijkomende stollingsstoornissen (Caturelli 1993). De meeste richtlijnen adviseren bij percutane leverbiopsie een trombocytengetal getal > 50-80 x 10^9/L.

Risicovolle operaties

Bij risicovolle operaties, zoals aan het hart, hersenen en ogen (uitgezonderd cataract operatie), adviseren diverse richtlijnen trombocytenstreefwaarden van > 100 x 10^9/L. (ASCO 2001, BCSH 2007, Schiffer 2001, Bosley 2007). Deze trombocytenstreefwaarden zijn niet door onderzoek onderbouwd.

Conclusie 6.4.2.4

Niveau 3	De in de literatuur of richtlijnen geadviseerde drempelwaarden voor trombocytentransfusies ter preventie van bloedingen bij ingrepen zijn gebaseerd op niet-vergelijkend onderzoek en/of meningen van deskundigen. *C Caturrelli 1993, Doerffler 1996, Eikelboom 2005, McVay 1990; Mumtaz 2000, Ray 1997, Sharma 1982,Tercan 2008, Valeri 2007* *D Bosley 2007, ASCO 2001, BCSH 2007, Grant 1999, Schiffer 2001*

Overige overwegingen

In de CBO-richtlijn Bloedtransfusie uit 2004 werd 40, 60 en 100 x 10^9/L trombocyten als streefwaarden voor trombocyten bij diverse ingrepen geadviseerd. Deze streefwaarden waren niet gebaseerd op vergelijkend onderzoek met bloeding als eindpunt. Aangezien er bij revisie van de recente literatuur geen aanwijzingen zijn gevonden dat er meer of minder bloedingen zouden optreden bij 40 versus 60 x10^9/L en elders in deze richtlijn een trombocytengetal van 50 x10^9/L als trigger/drempelwaarde wordt aanbevolen heeft de werkgroep besloten om een trombocytengetal van 50 x 10^9/L te hanteren in plaats van 40 of 60 x 10^9/L. De streefwaarde van 100x10^9 /L is gehandhaafd voor ingrepen in gesloten ruimten. De bedoeling hiervan is dus niet meer of minder dan een vereenvoudiging.

Aanbeveling 6.4.2.4

De volgende tabel kan als vuistregel gebruikt voor trombocytenstreefwaarden ter preventie van bloedingen bij veel voorkomende, electieve ingrepen.

Tabel 6.4.2 Streefwaarden trombocyten bij ingrepen

INGREEP	Trombocytenx 10^9/L
arthrocentese	>50
Ascites/pleurapunctie (dunne naald)	nvt
Ascites-, pleura- en pericarddrain	>50
Beenmergaspiratie	nvt
Beenmergbiopsie (Jamshidi naald)	nvt
Blinde orgaanbiopsie of punctie	>50
Bronchoscopie met biopsie of brush	>50
Centraal ven. cath. inbrengen	>50
Centraal ven. cath. verwijderen	nvt
Dunne darm biopsie	>50
EMG	>20
Endoscopie + diepe lisbiopsie of poliepectomie grote poliep	>50
Endoscopie zonder biopsie	>20
Endoscopie met “gewone biopsie”	>50
ERCP met papillotomie	>50
Laparoscopie zonder biopsie	>50
Laparoscopie met biopsie of ingreep	>50
Laser coagulatie (niet retina)	nvt
Leverbioptie (percutaan)	>50
Lumbaalpunctie	>20*
Myelo-, saccografie	>50
Neurochirurgie	>100
Oogheelkundige ingreep (behalve cataract)	>100
Pacemakerimplantatie	>50
Percut. Transhep. Cholangiografie	>50
Plexusanesthesie, epiduraal	>50
Seldinger arterieel	>50
Spierbiopsie	>50
Scleroseren oesofagus varices	>50

Tand-/kiesextracties	>50
Thoracoscopie/arthroscopie	>50

* Ingeval leukaemische blasten in het perifere bloed: > 50 x 10^9/L

6.4.2.5 Trombocytentransfusies bij de behandeling van bloedingen

Bij bloeding ≥ WHO graad 3 wordt meestal gestreefd naar het verhogen van het trombocytengetal naar > 50 x 10^9/L. Bij bloedingen in gesloten ruimten van vitale organen zoals hersenen, zenuwstelsel, en het oog wordt vaak gestreefd naar verhoging naar > 100 x 10^9/L. Verder transfunderen boven dit niveau wordt niet zinvol geacht (Rebulla 2005, BCSH 2003). Deze streefwaarden zijn niet door studies onderbouwd.

Conclusies 6.4.2.5

Niveau 4	Bij bloeding ≥ WHO graad 3 wordt meestal gestreefd naar het verhogen van het trombocytengetal naar > 50 x 10^9/L. *D Rebulla 2005, BCSH 2003*

Niveau 4	Voor bloedingen in vitale organen zoals hersenen, zenuwstelsel en het oog, adviseren experts tenminste te streven naar een trombocytengetal van > 100 x 10^9/L. Verder transfunderen boven dit niveau wordt niet zinvol geacht. *D Rebulla 2005, BCSH 2003*

Aanbevelingen 6.4.2.5

1. In geval van een ernstige bloeding (≥ WHO graad 3) dienen trombocyten te worden getransfundeerd tot de bloeding stopt en/of het trombocytengetal > 50 x 10^9/L is.
2. Bij bloeding in een gesloten ruimte van vitaal orgaan zoals de hersenen, het zenuwstelsel en het oog, wordt geadviseerd trombocyten te transfunderen tot een trombocytengetal van >100 x 10^9/L.

6.4.3 Perifere trombocytopenie door antistoffen

6.4.3.1 Auto-Immuuntrombocytopenische Purpura (ITP)

Profylactische trombocytentransfusies ter voorkoming van spontane bloedingen zijn bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) niet geïndiceerd (DiGeorge 1996, BCSH 2003). Getransfundeerde trombocyten worden evenals de autologe trombocyten versneld afgebroken door de aanwezige autoantistoffen.

Ter voorbereiding van electieve ingrepen bij ITP wordt behandeling met prednisolon of toediening van intraveneus immuunglobuline (IVIG) geadviseerd. Bij onvoldoende response en noodzaak tot een spoedeisende ingreep zoals splenectomie kunnen trombocytentransfusies noodzakelijk zijn. Deze worden bij een electieve ingreep bij voorkeur toegediend na therapeutische dosis IVIG. In geval van splenectomie bij trombocytopenie

wordt tevens aanbevolen trombocyten transfusies, indien mogelijk, pas toe te dienen na het afklemmen van de arteria lienalis (BSCH 2003).
Voor de bevalling, vaginaal dan wel via sectio Caesarea, adviseert de Britse richtlijn een trombocytentransfusietrigger van > 30 respectievelijk 50 x 10^9/L (BCSH 2003). De Nederlandse richtlijn neuraxisblokkade en antistolling adviseert een trombocytengetal van > 50 x 10^9/L in geval van epiduraal anaesthesie (NVA 2004). Er wordt gestreefd, met name om reden betreffende het kind, naar een atraumatische bevalling.

Voor epiduraal anaesthesie adviseert de Britse richtlijn te streven naar een trombocytengetal van > 80 x 10^9/L. Deze aanbeveling is gebaseerd op een onderzoek waarbij geen complicaties optraden bij ITP-patiënten met een trombocytengetal van > 69 x 10^9/L (Gernsheimer 2007). Helaas waren er geen waarnemingen bij patiënten met lagere trombocytenwaarden.
Bij een ITP-patiënt, refractair voor maximaal ingestelde behandeling, met een ernstige bloeding (WHO ≥ graad 3) zijn trombocytentransfusies op korte termijn vaak de enige optie ook indien het effect van een therapeutische dosis IVIG niet kan worden afgewacht. Hoge dosis (3-7 therapeutische eenheden overeenkomend met 15-35 donoreenheden) resulteerden in combinatie met IVIG in een (tijdelijke) verbetering van het trombocytengetal naar > 50 x 10^9/L en brachten bloedingen tot stilstand (Salama 2008, Spahn 2008).

Conclusies 6.4.3.1

Niveau 4	Bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) zijn trombocytentransfusies ter preventie van spontane bloedingen niet geïndiceerd. *D BCSH 2003, DiGeorge 1996, werkgroep*

Niveau 3	Ernstige (> WHO graad 2) bloedingen bij therapieresistente auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) kunnen worden behandeld met (multipele) trombocytentransfusies in combinatie met intraveneus immuunglobuline (IVIG). *C Salama 2008, Spahn 2008*

Aanbevelingen 6.4.3.1

1.	Profylactische trombocytentransfusies ter voorkoming van spontane bloedingen zijn bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) niet geïndiceerd.
2.	Bij electieve ingrepen bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) wordt prednisolon, respectievelijk intraveneus immuunglobuline (IVIG), al of niet zonodig gevolgd door trombocytentransfusie aanbevolen.
3.	Bij auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) worden trombocyten bij voorkeur toegediend na intraveneus immuunglobuline (IVIG).
4.	Bij patiënten met auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP) en ernstige WHO graad > 2 bloedingen wordt aanbevolen (hoge doseringen) trombocytentransfusies te geven ook indien het effect van een therapeutische dosis intraveneus immuunglobuline (IVIG) niet kan worden afgewacht.

5.	Zie ook tabel 6.7. Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)(T)).

6.4.3.2 Posttransfusie purpura (PTP)

Bij de zeldzame transfusiereactie posttransfusie purpura (PTP) treedt trombocytopenie op 5-15 dagen na een bloedtransfusie van erytrocyten en/of trombocyten. De trombocytopenie is vaak zeer diep. Oorzaak hiervan is een sterke reactie van trombocytspecifieke alloantistoffen die in korte periode een hoge titer bereiken, waarbij tevens eigen trombocyten als innocent bystander worden afgebroken. In > 80% betreft het alloantistoffen tegen HPA-1a. Random transfusies veroorzaken transfusiereacties en onderhouden de antistofvorming en trombocyten afbraak (McCrae 1996), HPA-gematchte transfusies worden even snel afgebroken als de eigen trombocyten van patiënt. De behandeling bestaat uit een hoge dosis IVIG, maar bij refractaire patiënten met een ernstige bloeding kunnen aanvullend HPA-compatibele trombocyten levensreddend zijn (Win 1995).

Conclusie 6.4.3.2

Niveau 3	Bij ernstige bloedingen bij posttransfusie purpura (PTP), refractair na intraveneus immuunglobuline (IVIG) konden bloedingen tot staan gebracht worden met HPA -compatibele trombocytentransfusies. *C Win 1995*

Aanbevelingen 6.4.3.2

1.	Bij posttransfusie purpura (PTP) zijn random trombocytentransfusies gecontraïndiceerd.
2.	Bij PTP wordt een hoge dosis intraveneus immuunglobuline (IVIG) als behandeling aanbevolen.
3.	Bij ernstige bloedingen bij PTP wordt aanbevolen om naast toediening van intraveneus immuunglobuline (IVIG) tevens HPA-compatibele transfusies toe te dienen.
4.	Zie ook tabel 6.4.4. Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)).

6.4.4 Perifere trombopenie door verbruik bij Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP), Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS), Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP), Diffuse Intravasale Stolling (DIS) en Heparin induced Trombocytopenia (and Thrombosis) (HIT(T))

6.4.4.1 Trombotische Micro-Angiopathie (TMA

Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP), Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS), Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP) hebben als gemeenschappelijk kenmerk een trombotische micro-angiopathie (TMA). In deze paragraaf wordt de afkorting TMA gebruikt waarmee wordt bedoeld TTP, HUS en HELLP.

6.4.4.2 Profylactische trombocytentransfusies ter voorkoming van spontane bloedingen bij TMA

Profylactische trombocytentransfusies ter voorkoming van spontane bloedingen zijn bij TMA niet geïndiceerd. Richtlijnen noemen trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zelfs een contraindicatie voor preventieve trombocytentransfusies omdat het optreden van herseninfarct na trombocytentransfusie is beschreven (Harkness 1981, Lind 1987, Bell 1991, Kennedy 2000). Een review van de literatuur, inclusief een eigen serie van 33 patiënten die trombocytentransfusies kregen, al of niet na het starten met plasmaferese, toont dat er geen goed bewijs van schade door trombocytentransfusies bij TTP is. Evenmin is de effectiviteit van profylactische trombocyten transfusies bij TTP aangetoond (Swisher 2009).

Conclusies 6.4.4.2

Niveau 3	Na trombocytentransfusies aan patiënten met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn herseninfarcten beschreven. *C Harkness 1981, Lind 1987, Bell 1991, Kennedy 2000*

Niveau 3	Er is geen overtuigend bewijs voor schade door trombocytentransfusies bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP). De effectiviteit van profylactische trombocyten transfusies bij TTP werd evenmin aangetoond. *B Swisher 2009*

Aanbevelingen 6.4.4.2

1. Bij trombotische micro-angiopathieën (TMAs) zijn profylactische trombocyten-transfusies niet geïndiceerd.
2. Bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn profylactische trombocytentransfusies ter preventie van spontane bloedingen zelfs afgeraden in verband met een mogelijk risico op het optreden dan wel verergeren van trombo-embolieën.
3. Zie ook tabel 6.4.4. Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombocytopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)(T)).

6.4.4.3 Preventie van bloeding bij ingrepen bij trombotische micro-angiopathie (TMA)

Bij simpele ingrepen zoals het inbrengen van een centraal veneuze catheter (CVC) worden bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) trombocytentransfusies niet aanbevolen, met name indien behandeling met plasma nog niet is begonnen. Dit vanwege het mogelijk bevorderen van trombotische complicaties (Swisher 2009, Harkness 1981; Lind 1987; Bell 1991; Kennedy 2000). Bij klassiek hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en diffuse intravasale bloedstolling (DIS) zijn geen trombotische complicaties van trombocyten-transfusies beschreven, maar het is zeer de vraag of deze transfusies effectief zijn. Electieve ingrepen dienen zo veel mogelijk uitgesteld tot na instellen van behandeling van het onderliggend ziektebeeld.

Bij het hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndroom en in het zeldzame geval van manifestatie van HUS vóór de bevalling, worden trombocyten-transfusies gegeven ter preventie of behandeling van bloedverlies bij de partus. Bij HELLP is afbreken van de zwangerschap noodzakelijk om het ziektebeeld te beëindigen. Niet-evidence based richtlijnen adviseren voor een sectio Caesarea te streven naar > 50 x 10^9/L trombocyten en voor een vaginale bevalling te streven naar > 20 x 10^9/L (Van Dam 1989, Sibai 1990, Sibai 2004, Baxter 2004, Haram 2009). Trombocytentransfusies hebben geen therapeutisch effect op het ziektebeeld. Corticosteroiden (mn antenataal toegediend dexamethason) verbeteren het trombocytengetal sneller, overigens zonder effect op klinische uitkomsten van moeder en kind (Woudstra 2010).

Conclusies 6.4.4.3

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndroom een trombocytengetal van > 50 x 10^9/L als veilig beschouwd kan worden voor een sectio Caesarea en een trombocytengetal van > 20 x 10^9/L voor een vaginale partus. *C Sibai 1990, Van Dam 1989, Sibai 2004, Baxter 2004, Haram 2009*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat het postpartum herstel van het trombocytengetal bij vrouwen met een HELLP-syndroom sneller verloopt na (antenatale) toediening van corticosteroiden. Bij ontbreken van duidelijke winst op klinische uitkomsten worden corticosteroiden niet routineus aanbevolen. *A2 Woudstra, Cochrane 2010*

Overige overwegingen

Trombocytentransfusies worden bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) niet aanbevolen bij simpele ingrepen, tenzij er een sterk verhoogd bloedingsrisico bestaat zoals in geval van enorme adipositas of diepe trombocytopenie van < 5 x 10^9/L.

Bij een al of niet electieve vaginale bevalling dient altijd rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat er een indicatie voor een sectio Caesarea kan ontstaan, derhalve zijn de aanbevelingen voor het trombocyten niveau bij de partus gebaseerd op de situatie waarin een sectio Caesarea wordt uitgevoerd. Het aanbevolen trombocytengetal is daarbij > 50 x 10^9/L. Volgens de Nederlandse richtlijnen kan er bij dit trombocytengetal ook epiduraal anesthesie worden gegeven. Dezelfde streefwaarde (> 50 x 10^9/L) kan worden aangehouden voor overige ingrepen.

Aanbevelingen 6.4.4.3

1.	Bij relatief simpele ingrepen zoals het inbrengen van een centraal veneuze catheter (CVC) zijn bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) trombocyten-transfusies niet aanbevolen, tenzij er een sterk verhoogd bloedingsrisico bestaat zoals in het geval van enorme adipositas en diepe trombocytopenie van < 5 x 10^9/L. Indien er wordt besloten tot trombocytentransfusies wordt aanbevolen bij voorkeur eerst te starten met behandeling met plasma.

2.	Bij verbruiks- en/of afbraakstoornissen anders dan trombotische trombocytopenische purpura (TTP) worden ter preventie van bloeding bij spoedeisende ingrepen of een vaginale partus en sectio Ceasarea trombocytentransfusies aanbevolen teneinde een trombocytengetal van respectievelijk > 20, dan wel > 50 x 10^9/L te bereiken.
3.	Zie ook tabel 6.4.4. Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombocytopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)).

6.4.4.4 Heparin induced thrombocytopenia (and thrombosis) HIT(T)

Bij heparin induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) zijn er meestal geen typische symptomen van trombocytopenie zoals huid- en slijmvliesbloedingen. In grote series worden trombotische complicaties frequenter opgegeven dan bloedingscomplicaties (Shantsila 2009). Bij patiënten op de intensive care werden echter bij meer dan 50% van de patiënten met HIT(T) ernstige interne bloedingen beschreven, mogelijk tengevolge van te agressief ingestelde antistolling (Wester 2004). Risicofactoren voor bloedingen bij HIT(T) werden geanalyseerd in een serie van 269 patiënten, die behandeld werden met het anticoagulans Argatroban. Bij 7,1% van de patiënten trad een ernstige bloeding op (Warkentin 2004). Naast trombose en andere factoren is een verlengde (> 90 seconden) ***activated partial thromboplastin time*** (aPTT) een belangrijke risicofactor voor bloedingen (Keeling 2006, Hursting 2008).
Bij HIT(T) wordt in expert reviews meestal geadviseerd geen trombocytentransfusies te geven wegens het risico op trombose (Warkentin 2004, Keeling 2006). Echter, concrete gevallen van trombose zijn niet beschreven, terwijl er wel casuïstische mededelingen zijn (4 patiënten) waarin wordt beschreven dat na trombocytentransfusie bloedingen kunnen stoppen zonder trombotische events (Hopkins 2008).

Conclusies 6.4.4.4

Niveau 4	Experts adviseren om bij heparin induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) geen trombocytentransfusies te geven wegens tromboserisico. *D Warkentin 2004, Keeling 2006*

Niveau 3	Er zijn casuistische aanwijzingen dat bij heparin induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) trombocytentransfusies bloedingen kunnen stoppen zonder trombotische events. *C Hopkins 2008*

Aanbevelingen 6.4.4.4

1.	In het geval van WHO > graad 2 bloedingen bij een patiënt met heparin induced thrombocytopenia (and thrombosis) (HIT(T)) en adequate therapeutische behandeling met alternatieve antistolling bestaat er geen absolute contraïndicatie tegen een trombocytentransfusie.

2.	Zie ook tabel 6.4.4. Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombocytopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)).

Tabel 6.4.4: Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombocytopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)

	Profylaxe	**Ingrepen**	**Graad > 2 bloedingen**
TTP	Contra-indicatie	Mits verhoogd risico, bij voorkeur na start plasmatherapie	Overwegen
HUS	Geen indicatie	Overwegen	Indicatie
HELLP	Geen indicatie	Bevalling > 20 - 50 x 10^9/L	Indicatie
DIS	Geen indicatie	Overwegen	Indicatie
ITP	Geen indicatie	Overwegen (+ IVIG of prednisolon)	Indicatie (+ IVIG)
PTP	Contra-indicatie	Contra-indicatie	HPA-gematcht
HIT(T)	Geen indicatie	Overwegen mits (alternatieve antistolling	Mits (alternatieve) antistolling

6.4.5 Trombocytenverlies door pooling bij splenomegalie

Multivariate analyses toonden bij herhaling dat splenomegalie een belangrijke oorzaak van onvoldoende opbrengst op trombocytentransfusies is (Bishop 1991, Slichter 2007, Kerkhoffs 2008, 2010).

Conclusie 6.4.5

Niveau 2	Splenomegalie is een belangrijke oorzaak voor (te) lage post-trombocytentransfusie incrementen. *B Bishop 1991, Slichter 2007, Kerkhoffs 2008, 2010.*

Overige overwegingen

Bij een normale miltgrootte is circa 1/3 van de trombocyten aan de circulatie onttrokken. Bij splenomegalie kan dit aandeel, afhankelijk van grootte en oorzaak, toenemen tot 90%. Bij normale beenmergreserve kan het trombocytengetal bij splenomegalie dalen tot circa 60 x 10^9/L.

Bij een vergrote milt dient de trombocyten dosis verhoogd om het gewenste increment te bereiken of een bloeding te stoppen.

Aanbeveling 6.4.5

Voor patiënten met trombocytopenie bij splenomegalie zijn voor preventie en behandeling van bloedingen hogere doseringen van trombocytentransfusies noodzakelijk. Bij een therapeutische transfusie moet, afhankelijk van de miltgrootte, 2-4 keer de standaarddosis worden toegediend.

6.4.6 Verworven trombocytopathie

Bij verschillende aandoeningen, zoals bij uremie, hyperviscositeit bij paraproteïnaemie, levercirrhose en myelodysplasie, kunnen verworven trombocytenfunctiestoornissen leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Trombocytentranfusies worden hiervoor in de regel niet profylactisch gegeven, tenzij er tevens een trombocytopenie bestaat. Anticipatie op eventuele bloedingen bij ingrepen en behandeling van manifeste bloedingen is noodzakelijk.

Uraemie
Bij uremische trombocytopathie corrigeert bij 75% van de patiënten de bloedingstijd na toediening van Desmopressine. Dit effect begint direct en is optimaal na 4 uur (Manucci 1983). Het effect is uitputbaar en het interval tussen 2 giften dient minstens 24 uur te zijn. Een specifieke maatregel bij uraemie is dialyse. Trombocytentransfusies zijn zelden nodig.

Paraproteïnaemie
Door hyperviscositeit kan bij paraproteïnaemie remming van trombocyten-adhesie en/of –aggregatie optreden, waardoor de bloedingstijd wordt verlengd. Dit treft ook getrans-fundeerde trombocyten. Behandeling bestaat uit plasmaferese.
Het paraproteïne kan ook antistofactiviteit tegen specifieke stollingsfactor(en) bezitten. Onder andere is verworven ziekte van Von Willebrand (vWD) door autoantistoffen tegen ***Von Willebrand factor*** (vWF) beschreven bij ***monoclonal gammopathy of undetermined significance*** (MGUS) (Rinder 1997). Plasmaferese is een categorie I (effectiviteit bewezen) indicatie bij hyperviscositeitssyndroom volgens de criteria van de American Society For Apheresis (ASFA) (ASFA 2010).

Levercirrhose
Naast trombocytopenie door splenomegalie en tekort aan trombopoëtine is de trombocytopathie bij levercirrhose controversieel (Roberts 2009). Trombocytentransfusies worden niet gegeven ter preventie van spontane bloedingen. Ingeval van ingrepen wordt een trigger van > 50 x 10^9/L meestal aangehouden (BSCH 2003), alhoewel de rol van (plasma en) trombocyten transfusies bij leverbiopsie of inbrengen centrale lijn controversieel is (Bravo 2001, BCSH 2004, Lisman 2010).

Myelodysplasieën (MDS)
Bij Myelodysplasie (MDS) kan naast trombocytopenie een trombocytopathie optreden door verworven ziekte van Von Willebrand (vWD), functiestoornissen van de collageenreceptor en/of autoantistoffen (Rinder 1997). Evenals bij congenitale trombocytopathieën is Desmopressine de behandeling van eerste keus voor correctie van de bloedingsneiging (Manucci 1997).

Conclusies 6.4.6

Niveau 3	Bij trombocytopathie t.g.v. uraemie corrigeert Desmopressine bij circa 75% van de patiënten de bloedingstijd met een maximaal effect na 4 uur. *B Mannucci 1983*

Niveau 3	Ter vermindering van bloedingen bij een hyperviscositeitssyndroom is plasmaferese effectief en zijn trombocytentransfusies weinig effectief aangezien getransfundeerde trombocyten eveneens functioneel worden belemmerd. *B ASFA 2010*

Niveau 3	Bij levercirrhose en trombocytopenie < 50 x 10^9/L kunnen trombocytentransfusies overwogen worden bij ingrepen (percutane leverbiopsie) en/of bloeding > graad 2. *B Bravo 2001,* *C/D BSCH 2003, 2004*

Niveau 3	Desmopressine is behandeling van eerste keus voor correctie van de bloedingsneiging bij verworven ziekte van Von Willebrand (vWD), uitgezonderd type 2B.. *C Manucci 1997*

Overige overwegingen

Het effect van Desmopressine is niet onderzocht bij een trombocytopenie van < 50 x 10^9/L en Desmopressine is niet geregistreerd voor gebruik in de zwangerschap of bij verdenking op cerebrale bloedingen. Tevens is Desmopressine gecontraïndiceerd bij decompensatio cordis. Bij nierpatiënten zijn hersen- en hartinfarct als complicatie beschreven. Bepaling van de bloedingstijd om het effect na Desmopressine te controleren is zinvol.

Aanbevelingen 6.4.6

1. Bij verworven trombocytopathie wordt gehandeld afhankelijk van de oorzaak en de ernst van de bloeding cq de aard van de geplande ingreep.
2. Bij trombocytopenie < 50 x 109/L en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies geadviseerd bij ingrepen en bloedingen en alvorens Desmopressine te geven.
3. Bij trombocytopathische bloedingen bij hyperviscositeitssyndroom door een paraproteïne is plasmaferese aanbevolen.
4. Men dient ermee rekening te houden dat het effect van Desmopressine na een ingreep uitgeput raakt en dat er zonodig na 24 uur een tweede dosis moet worden gegeven.

6.4.6.1 Trombocytopathie als gevolg van medicatiegebruik

Anti-trombocyten middelen worden toegepast ter (primaire) preventie van trombotische processen bij patiënten met een verhoogd risico of voor secundaire preventie na een trombo-embolie. In geval van trombocytopathie bij gebruik van Acetylsalicylzuur, Clopidogrel of monoclonale antistoffen tegen de IIb/IIIa receptor (Reopro) worden trombocyten-transfusies uitsluitend overwogen ter preventie van bloeding bij (spoed)ingrepen of ter behandeling van bloedingen.

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur remt irreversibel de prostaglandinesynthese. In een meta-analyse van 30 studies (1966-2002) laten Fijnheer et al zien dat bij de meeste ingrepen er geen (levensbedreigend) groter bloedverlies is bij acetylsalicylzuur (Aspirine) gebruik. De auteurs adviseren alleen bij ingrepen waarbij een geringe bloeding desastreus kan zijn (gesloten ruimten), zoals hersenoperaties, acetylsalicylzuur 5-10 dagen voor de ingreep te staken (Fijnheer 2003).

Een verlengde bloedingstijd door Aspirine kon bij vrijwilligers met lage doseringen trombocyten gecorrigeerd worden (Valeri 2002). Desmopressine verbetert bij proefdieren, behandeld met Aspirine, de trombocytenfunctie en daarmee de stolselvorming. (Peter 2002). Het is controversieel of trombocytentransfusies in geval van een hersenbloeding bij patiënten die trombocytenremmers gebruiken de omvang van de hersenbloeding kan verminderen (Creutzfeldt 2009, Sansing 2009, Naidech 2009). Deze vraag wordt in Nederland momenteel onderzocht (PATCH study).

Dipyrimadol

In het algemeen is het niet nodig Dipyramidol voor ingrepen te staken.

Clopidogrell

Clopidogrel (Plavix) wordt frequent, gecombineerd met Aspirine, toegediend na PTCA en of plaatsing van een stent. Dit middel remt de trombocytenaggregatie op het niveau van de megakaryocyt en heeft na 5-7 dagen invloed op de trombocytenfunctie. Er zou geen effect zijn van Clopidogrel op getransfundeerde trombocyten (Quin 1999, Bennett 2001). De richtlijn neuraxisblokkade en antistolling stelt dat het risico van neuraxisblokkade bij gebruik van clopidrogel, mits geen andere medicatie of anamnese van bloedingen, nauwelijks verhoogd is (NVA 2004). Een meta-analyse bij cardiochirugische patiënten, die Clopidogrel en Aspirine gebruiken met een indicatie voor spoedchirurgie, concludeerde dat dit gepaard gaat met meer bloeding, meer transfusies en meer postoperatieve complicaties en re-thoracotomie (Despotis 2008). In vrijwilligers werd bij gebruik van Plavix gecombineerd met Ascal een dosisafhankelijke remming van de trombocytenaggregatie gevonden. Voor een correctie van de in vitro trombocytenaggregatie (met behulp van mengproeven) waren bij Clopidogrel hogere dosering van donortrombocyten (2-3 trombocytentransfusies 10-15 donor eenheden) nodig (Vilahur 2006). Dit is niet onderbouwd met klinisch onderzoek.

IIb/IIIa remmers/Abciximab

Abciximab (Reopro)/Eptifibatide en Tirofiban hydrochloride, een Humaan Fab-fragment van chimere monoklonale antistoffen, blokkeren de IIb/IIIa receptor en functioneren als fibrinogeenreceptor antagonist. Diepe trombocytopenie van < 20 x 10^9/L binnen 24 uur komt

voor bij 0,2-1% van de patiënten die Abciximab voor het eerst krijgen en vaker bij een herhaalde toediening. Dit wordt veroorzaakt door antistoffen tegen trombocyten met Abciximab op hun oppervlak (Curtis 2002). Na staken van de medicatie stijgen de trombocyten iha met > 20 x 10^9/L/per dag. Trombocytentransfusies worden alleen gegeven bij ernstige bloedingen en spoedinterventies en hebben een beperkt resultaat (Curtis 2002). De richtlijn neuraxisblokkade en antistolling stelt dat elke vorm van neuraxisblokkade gecontraïndiceerd is bij IIb/IIIa antistoffen (NVA 2004).
Bij acute chirurgie na Abciximab worden voor de operatie (veel) trombocytentransfusies ter absorptie van de antistoffen toegediend. Desmopressine zou de absorptie verhogen en kan mogelijk het aantal benodigde trombocytentransfusies verminderen (Reiter 2005). Dit laatste is nog niet klinisch aangetoond.

Overige overwegingen

Anti-trombocyten middelen worden vaak gebruikt. Echter, het effect van trombocytentransfusies in geval van bloedingen of ingrepen is maar beperkt klinisch onderzocht. Het betreft meestal patiënt-afhankelijke, multidisciplinaire behandeladviezen, die worden bepaald door de absolute indicatie voor anti-trombocyten middelen (recent herseninfarct, instabiele angineuze klachten, recente stent) en het risico van bloeding bij de ingreep (in gesloten ruimten van vitale organen zoals hersenen, oog) of biopt in een parenchymateus orgaan, waarbij bloedstelping moeizaam is. Hier is slechts globaal ingegaan op indicaties voor trombocytentransfusies bij gebruik van anti-trombocyten middelen. Voor bloedbesparende maatregelen in de peri-operatieve situatie wordt verwezen naar hoofdstuk 8. Bloedbesparende technieken en geneesmiddelen. Zie voor aanbevelingen ten aanzien van lokale anesthesie de Richtlijn neuraxisblokkade en antistolling (NVA 2004).

Conclusies 6.4.6

Niveau 1	Aangetoond is dat het gebruik van acetylsalicylzuur (Aspirine) en/of Clopidogrel bij cardiochirurgische patiënten met een indicatie voor spoedchirurgie gepaard gaat met meer bloeding, meer transfusies en meer postoperatieve complicaties en re-thoracotomie. *A1 Despotis 2008*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat er bij de meeste ingrepen geen (levensbedreigend) groter bloedverlies is bij gebruik van acetylsalicylzuur. Bij ingrepen in gesloten ruimten, waarbij een geringe bloeding desastreus kan zijn, zoals hersenoperaties, dient 5-10 dagen voor de ingreep het aspirinegebruik gestaakt te worden *C Fijnheer 2003*

Niveau 3	Bij patiënten die trombocytenremmers gebruiken en een hersenbloeding krijgen is niet bekend of toediening van trombocytentransfusies de omvang van de bloeding beperkt. *C Sansing 2009, Naidech 2009, Creutzfeldt 2009*

Niveau 3	Voor correctie van de trombocytopathie door anti-IIb/IIIa antstoffen in geval van een acute ingreep zijn vaak grote hoeveelheden trombocyten-transfusies nodig. *C Reiter 2005*

Aanbevelingen 6.4.6

1. Bij indicaties om acetylsalicylzuur (Aspirine) en Clopidrogel niet te stoppen voor een cardiovasculaire ingreep dient men met meer bloedverlies rekening te houden.
2. Bij ingrepen in niet kritische localisaties hoeft Aspirine niet voor de ingreep te worden gestaakt.
3. Bij electieve operaties in kritische (gesloten ruimte: hersenen, oog, binnenoor etc) localisaties dient Aspirine tenminste 5 dagen van tevoren gestopt te worden.
4. Bij spoedingrepen of bloedingen onder Aspirine zou een standaarddosis trombocyten transfusie afdoende zijn; ingeval van gecombineerd gebruik met Clopidogrel zou tenminste 2 dosis noodzakelijk zijn.
5. Onderzoek is nodig om het nut van trombocytentransfusies bij (hersen)bloeding bij het gebruik van trombocytenremmers vast te stellen.
6. Bij een acute ingreep na het gebruik van anti-IIb/IIIa antistoffen zijn trombocytentransfusies, al of niet gecombineerd met Desmopressine, noodzakelijk om het medicament te absorberen.

6.5 Trombocytentransfusies in de praktijk

6.5.1 Trombocytentransfusiefalen (refractairiteit)

6.5.1.1 Definitie en bepalen van refractairiteit

Het beoordelen van de opbrengst van getransfundeerde trombocyten gebeurt door het bepalen van het increment (CI=count increment), of exacter en universeler, het increment gecorrigeerd voor bloedvolume van de ontvanger en de toegediende dosis, het “corrected count increment” (CCI) 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).

6.5.1.2 Oorzaken van trombocytenrefractairiteit

In de praktijk is er in 30-60% van de trombocytentransfusies sprake van transfusiefalen ofwel refractairiteit. In tweederde van de gevallen wordt refractairiteit veroorzaakt door klinische factoren zoals koorts, sepsis, medicatie, endotheelschade etcetera. In een derde van de gevallen is er een immunologische oorzaak aanwijsbaar (Legler 1997). In afwezigheid van klinisch verklarende factoren dient onderzoek ingezet te worden naar allo-immunisatie en/of dient toediening van verdachte medicamenten te worden gestaakt. Meest voorkomende oorzaak van immunologisch transfusiefalen zijn antistoffen tegen HLA antigenen. Antistoffen tegen trombocytspecifieke antigenen (HPA) vormen zelden een geïsoleerde oorzaak van transfusie falen, maar komen wel frequent in combinatie met HLA antistoffen voor (Schnaidt 2000). Het verwijderen van leukocyten uit trombocytenproducten heeft HLA immunisatie significant verminderd (>80% reductie van primaire immunisatie en 40% reductie van secundaire booster-immunisatie) (TRAP 1997, Novotny 1995, Sintnicolaas 1995). Desondanks komen HLA antistoffen nog voor bij circa 20% van de ontvangers, maar deze leiden niet altijd tot transfusiefalen. (Novotny 1995, TRAP 1997). Ongeveer 5% van de patiënten, veelal met sterke multispecifieke HLA antistoffen, vertoont transfusie refractairiteit. Vrouwen na voorafgaande zwangerschappen hebben een verhoogd risico op vorming van HLA antistoffen en trombocytenrefractairiteit. (Novotny 1995, Sintnicolaas 1995). Leukocytendepletie van erytrocytenproducten voorkomt HLA immunisatie niet (Van de Watering 2003).
De aanwezigheid van HLA en/of HPA antistoffen kan worden aangetoond met screeningstesten, meestal ELISA gebaseerd. Het determineren van de specificiteit van HLA antistoffen en, ten behoeve van donorselectie, de HLA antigenen waartegen geen antistoffen aanwezig zijn, gebeurt in HLA referentie laboratoria. Indien ondanks HLA en ABO compatibele transfusies de 1 uur CCI onvoldoende is, is het zinvol met een gevoelige test in een referentielaboratorium (de ***Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigen (***MAIPA)), HPA specifieke antistoffen op te sporen.

6.5.1.3 Selectie van HLA (HPA) compatibele donoren

Sanquin Bloedvoorziening beschikt over een groot HLA (deels HPA) getypeerd bestand van vrijwillige donoren en een selectieprogramma om beschikbare donoren voor een geïmmuniseerde patiënt te selecteren. De donor moet voor trombocytaferese worden gevraagd en daarna moet het bloed nog getest op overdraagbare infecties. Soms zijn er maar enkele passende donoren en worden donoren met “acceptabele“ mismatches geselecteerd. De 1-uurs opbrengst van deze transfusies is van essentieel belang om te bepalen of volgende transfusies met eenzelfde mismatch zinvol zijn.

Conclusies 6.5.1

Niveau 2	Er zijn meerdere analyses die aantonen dat trombocytentransfusiefalen (refractairiteit) in meerderheid van de gevallen veroorzaakt wordt door klinische factoren, zoals koorts, sepsis, medicatie, mate van endotheelschade en slechts in een minderheid van de gevallen door een immunologische oorzaak. *B Novotny 1995, Slichter 1997, Legler 1997*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat antistoffen tegen trombocytspecifieke antigenen (HPA) frequent voorkomen in combinatie met HLA antistoffen, maar dat ze zelden een geïsoleerde oorzaak van transfusiefalen vormen. *C Schnaidt 2000, Novotny 1995,*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het verwijderen van leukocyten uit trombocyten-produkten HLA immunisatie significant vermindert. *A2 TRAP 1997* *B Novotny 1995*

Niveau 2	Transfusie van erytrocyten-leukocyten verwijderd voorkomt HLA immunisatie niet. *A2 Van de Watering 2003*

Overige overwegingen

Omdat de logistiek van HLA (en eventueel HPA) gematchte trombocytentransfusies gecompliceerd is, is een goede klinische follow-up van groot belang voor het verdere beleid aangaande donorselectie. Goed overleg tussen behandelaar, ziekenhuistransfusiedienst en de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin Bloedvoorziening is voorwaarde voor een doelmatige toepassing en effectieve ondersteuning van HLA en/of HPA geïmmuniseerde patiënten.

Aanbevelingen 6.5.1

1.	Indien bij een patiënt, zonder klinisch verklarende factoren, de 1 uurs Corrected Count Increment (CCI) van verse ABO compatibele trombocytentransfusie tweemaal < 7,5 is (er is dan sprake van trombocyten refractairiteit), wordt screening op HLA-antistoffen aanbevolen.
2.	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.
3.	De werkgroep is van mening dat overleg tussen de behandelaar, de zieken-huistransfusiedienst en de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin Bloedvoorziening een voorwaarde is voor een doelmatige toepassing en effectieve ondersteuning met HLA gematchte trombocytentransfusies.

6.5.2 ABO/Rh-D selectie

Major ABO an ABO Rhesus D zie 2.1.3 en 3.8.1

6.5.3 Ondersteunende behandelingen bij therapieresistente bloedingen

6.5.3.1 Erytrocytentransfusie, remming fibrinolyse en recombinant F VIIa

Erytrocytentransfusies

Bij patiënten met nierinsufficiëntie en anemie is een omgekeerde relatie tussen de hoogte van het hematocriet en de bloedingsneiging gevonden. Bij een bloedende trombocytopene patiënt kan correctie van de anemie naar een hematocriet boven de 0,30 L/L een bijdrage leveren aan het beperken van het bloedverlies (Fernandez 1985, Livio 1982).

Remming van fibrinolyse *(zie ook 8.1.3.2 tranexaminezuur)*

Remming van fibrinolyse door intraveneuze of orale toediening van fibrinolyseremmende medicatie lijkt in wisselende mate het bloedverlies te remmen bij KNO-ingrepen, maagbloeding, prostaatoperaties en cardiochirurgie. Op theoretische gronden lijkt het zinvol fibrinolyseremming toe te passen bij trombocytopene patiënten, vooral als deze een bloedingsneiging vertonen vanuit slijmvliezen of wondoppervlakken, waarvan bekend is dat er een hoge lokale fibrinolytische activiteit bestaat. Er zijn echter weinig studies verricht en tranexaminezuur heeft bij ernstige trombocytopenie geen (Fricke 1991) tot matig effect (Bartholemew 1989, Garewal 1985). Fibrinolyseremming is gecontraïndiceerd bij hematurie in verband met het risico op trombusvorming in de urinewegen (Bartelomew 1989, Garewal 1985).

Recombinant factor VIIa (rFVIIa) *(zie ook 8.1.3.6 rFVII-a in de perioperatieve fase)*

Recombinant factor VIIa wordt bij niet-chirurgisch bloedverlies nog steeds “off-label” gebruikt. Aangezien de trombinegeneratie door factor VIIa trombocyten-afhankelijk is, is de toepassing bij patiënten zonder functionele trombocyten een punt van discussie. Recent publiceerden Leebeek & Eikenboom 6 gerandomiseerde studies (RCTs bij niet-chirurgische bloedingen (Leebeek 2008). De meeste studies hadden als eindpunt bloedverlies,

transfusiebehoefte en, alhoewel de grootte van de studies onvoldoende waren voor dit doel, trombo-embolische complicaties. Twee RCTs betroffen patiënten met een trombocytopenie na voornamelijk allogene hematopoëtische stamcel transplantaties met als eindpunt verbetering in de WHO bloedingscore (Pihusch 2005). In de eerste studie werd geen verschil in bloedverlies en transfusiebehoefte gevonden. Trombo-embolische complicaties traden op bij 6/77 patiënten die rFVIIa ontvingen en 0/23 in de niet behandelde groep (verschil niet significant). Een tweede studie betrof 25 patiënten met een dengue infectie en ernstige bloedingen. Er was geen effect op de behoefte aan erytrocyten- en trombocyten-transfusies. Recent werden in totaal 18 gepubliceerde cases in een review beschreven door Salama. Bij 17 van de 18 patiënten stopte de bloeding (Salama 2009). Het effect op de bloedingstijd bij 47 patiënten met centrale trombocytopenie of ***auto-immuun trombocytopenische purpura*** (ITP) werd onderzocht door Kristensen. Bij patiënten met een trombocytengetal < 20 x 10^9/L was er na de infusie van rFVIIa in 32% van de patiënten een reductie van de bloedingstijd (Kristensen 1997).

Conclusies 6.5.3.1

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met trombocytopenie de bloedingsneiging kan worden verminderd door het verhogen van de hematocriet boven de 0,30.L/L. *C Fernandez 1985, Livio 1982*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat remming van fibrinolyse door intraveneuze of orale toediening van fibrinolyseremmende medicatie in wisselende mate het bloedverlies bij KNO-ingrepen, maagbloeding, prostaatoperaties en cardiochirurgie kan verminderen. *C Bartelomew 1989, Garewal 1985, Fricke 1991*

Niveau 2	Er werd geen significant verschil gevonden ten aanzien van de verbetering in de WHO-bloedingsscore bij patiënten met een trombocytopenie na allogene hematopoiëtische stamceltransplantaties met of zonder toepassing van recombinant factor VIIa (rFVIIa). *A2 Pihusch 2005*

Niveau 2	Op grond van de literatuur is het niet goed mogelijk een conclusie te trekken aangaande de plaats van recombinant factor VIIa (rFVIIa) bij de behandeling van (massale) bloedingen bij patiënten met trombocytopenie. *A2 Leebeek 2008* *C Salama 2009, Kristensen 1997, Pihush 2005*

Overige overwegingen

Recombinant factor VIIa (rFVIIa) wordt in de praktijk bij multi-therapie resistente levensbedreigende bloedingen bij trombocytopenie toegepast. Het is sterk gewenst dat dit in studieverband gebeurt.

Aanbevelingen 6.5.3.1

1.	Bij patiënten met trombocytopenie en bloeding, die niet of slecht te corrigeren is met trombocytentransfusies, wordt aanbevolen het verhogen van het hematocriet tot > 0,30 L/L te overwegen teneinde de bloedingsneiging te verminderen.
2.	Bij patiënten met trombocytopenie en slijmvliesbloedingen (neus-, tandvleesbloedingen, menorrhagie) kan overwogen worden met anti-fibrinolytische medicatie de bloedingsneiging te verminderen. Fibrinolyseremming is gecontraïndiceerd bij hematurie in verband met het risico op trombusvorming in de urinewegen.
3.	Aanbevolen wordt dat er een (bij voorkeur landelijke) registratie komt van recombinant factor VII (rFVII) gebruik bij bloeding met trombocytopenie en dat protocollen worden ontwikkeld voor evaluatie en rapportage van het effect van het gebruik van rFVII voor deze indicatie.

6.5.3.2 Intraveneus immunoglobuline (IVIG

In een klein gerandomiseerd onderzoek bij 12 patiënten met HLA antistoffen werd bij toediening van random trombocyten slechts tijdelijk een betere recovery gezien (betere 1 uurs Corrected Count Increment (CCI), geen verschil in 24 uurs CCI) na toediening van Intraveneus immunoglobuline (IVIG). (Kickler 1990). Bij HLA antistoffen werd na hoge dosis IVIG een wisselend effect op de nawaarde na incompatibele trombocytentransfusies vermeld. Mogelijk waren er tevens autoantistoffen of HPA antistoffen aanwezig (Zeigler 1987, Kekomaki 1984, Schiffer 1984, Knupp 1985, Siemons 1987).

Conclusies 6.5.3.2

Niveau 3	Bij patiënten met HLA antistoffen werd na een hoge dosis intraveneus immunoglobuline (IVIG) zowel een gunstig effect als geen verbetering van de nawaarde gezien na incompatibele trombocytentransfusies. *C Schiffer 1984; Zeigler 1987; Kekomaki 1984; Knupp 1985; Siemons 1987*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met HLA antistoffen toediening van random trombocyten na toediening van Intraveneus immunoglobuline (IVIG) slechts zeer tijdelijk een betere recovery geeft (betere 1 uurs Corrected Count Increment (CCI) en geen verschil in 24 uurs CCI) dan zonder IVIG. *A2 Kickler 1990*

Overige overwegingen
Intraveneus immunoglobuline (IVIG) is een zeer dure behandeling, die wel wordt toegepast bij posttransfusiefalen ten gevolge van aangetoonde of vermeende alloantistoffen. Het succes beschreven in de casuïstiek is mogelijk het gevolg van het tevens aanwezig zijn van auto-antistoffen of antistoffen tegen Humane Plaatjes Antigenen (HPA). Het positieve resultaat van IVIG bij HLA-antistoffen (de meest frequente oorzaak van immunologisch transfusiefalen) wordt door de werkgroep als onvoldoende beschouwd om deze behandeling te rechtvaardigen.

Aanbeveling 6.5.3.2

Toediening van intraveneus immunoglobuline (IVIG) voor een trombocytentransfusie is niet aanbevolen bij refractairiteit ten gevolge van HLA antistoffen.

6.6 Plasmatransfusies voor niet-chirurgische patiënten

6.6.1 Algemene aspecten

Toediening van plasma kan geïndiceerd zijn bij een bloeding als er ook een tekort aan stollingsfactoren bestaat (zie Hoofdstuk 2.2.3 en Hoofdstuk 5 voor plasmagebruik bij chirurgische bloedingen). Plasma wordt echter vaak onterecht gebruikt voor de preventie van bloedingen bij een geplande ingreep of voor de behandeling van bloedingen zonder dat er sprake is van een van de aanbevolen indicaties. Bovendien wordt bij een goede indicatie plasma vaak te laag gedoseerd (zie Hoofdstuk 2). In systematische reviews werd heel weinig onderbouwing voor het gebruik van plasma gevonden (Stanworth 2004, Roback 2010). Alvorens plasma toe te dienen dient in het algemeen (voor uitzonderingen zie Hoofdstuk 5) een tekort aan stollingsfactor(en) te zijn aangetoond. Naast de anamnese wordt hierbij het oriënterend stollingsonderzoek gebruikt (zie Hoofdstuk 2).
In dit hoofdstuk wordt vooral ingegaan op plasmatherapie om andere redenen dan hemostase correctie.

Conclusie 6.6.1

Niveau 1	Slechts voor een beperkt aantal indicaties is onderbouwing voor plasma-toediening gevonden. *A1 Stanworth 2004, Roback 2010*

Aanbevelingen 6.6.1
Indicaties voor plasma: zie 2.2.3

6.6.2 Plasmatransfusies aan neonaten

De hemostase bij neonaten is nog onvoldoende ontwikkeld. De spiegel van een aantal stollingsfactoren (FXII, FXI, pre-kallikreïne en hoog-moleculair (HMW)-kininogeen) ligt bij voldragen pasgeborenen op een niveau van 40-50% van het niveau bij volwassenen. Bij prematuren zelfs op 30-40%. De vitamine-K-afhankelijke factoren (FII, FVII, FIX, FX) laten

vergelijkbare getallen zien, evenals de antistollingsfactoren antitrombine en proteïne C en S. Afgezien van zeldzame geïsoleerde deficiënties (bijvoorbeeld factor V (FV) deficiëntie) wordt plasma aan neonaten voornamelijk toegediend bij wisseltransfusies (zie hoofdstuk 2 en 4.4.6.2.1), bij chirurgische ingrepen (zie hoofdstuk 5) en aan à terme en premature neonaten ingeval van bloeding en ernstig verlengde stollingstijden vergeleken met (leeftijd-gerelateerde) waarden. Er is geen ondersteuning voor profylactische plasmatransfusies aan prematuren met het doel hersenbloeding te voorkomen (NNN 1996).

Conclusie 6.6.2

Niveau 4	Er is geen ondersteuning voor profylactische plasmatoediening aan prematuren met het doel hersenbloeding te voorkomen.
	D Mening van de werkgroep

6.6.3 Plasmatransfusies aan kinderen

Er is weinig onderzoek verricht naar plasmatransfusies aan kinderen. In deze paragraaf wordt het gebruik van plasmatransfusies, al dan niet gecombineerd met plasmaferese, bij twee ziektebeelden beschreven, namelijk HUS en TTP.
Bij gebrek aan onderzoek wordt verder verwezen naar de paragraaf plasmatransfusies aan volwassenen (paragraaf 6.6.4).

Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS)

Bij kinderen is een hemolytisch uremisch syndroom (HUS) vaak het gevolg van bacteriële (Shiga toxine producerende) darm infectie. Behandeling met plasma(ferese) draagt niet bij aan herstel van diarree-geassocieerde (d+) HUS (Loirat 2001, 1988). Daarentegen geeft bij familiaire HUS, bij atypische (d^{neg}) HUS tengevolge van complement dysregulatie en recidief HUS in een getransplanteerde nier plasmatransfusie/ferese verbetering (Heuvelink 2001, Loirat 2001, Barbot 2001, Filler 2004, Noris 2009).

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) bij kinderen berust meestal op een congenitale deficiëntie aan ADAMTS-13. Chronische recidiverende en familiaire TTP en recidiverende primaire TTP tengevolge van anti-ADAMTS-13 antistoffen is bij kleine kinderen een indicatie voor regelmatige (iha twee-wekelijkse) plasmatoediening (Loirat 2009).

Conclusies 6.6.3

Niveau 2	Bij kinderen is hemolytisch uremisch syndroom (HUS) meestal het gevolg van shigatoxine producerende E Coli infectie ((d+) HUS) en behandeling met plasma(ferese) draagt niet bij aan herstel. *C Loirat 1988* *B Loirat 2001, Ariceta 2009*

Niveau 3	Bij het atypisch (d^{neg}) hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en bij recidief HUS in een getransplanteerde nier is na plasmatransfusie verbetering gezien. *C Heuvelink 2001, Bestbas 2006, Ariceta 2009, Norris 2010*

Niveau 3	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) bij kinderen berust meestal op een congenitale deficiëntie aan ADAMTS-13, hetgeen een plasma(ferese) indicatie is. *C Barbot 2001, Filler 2004, Loirat 2009, Besbas 2006*

Aanbevelingen 6.6.3

1. Bij kinderen met d+ hemolytisch uremisch syndroom (HUS) is behandeling met plasma of plasmafarese over het algemeen niet geïndiceerd.
2. Bij kinderen met atypische (d^{neg}) HUS of recidief HUS in een getransplanteerde nier is plasmatherapie aanbevolen.
3. Bij kinderen met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) op basis van een congenitale ADAMTS-13 deficiëntie zijn na de therapeutische plasmatoediening, profylactische plasmatransfusies geïndiceerd.

6.6.4 Plasmatransfusies aan volwassenen

6.6.4.1 Plasmaferese bij primaire TMA's

Trombotische microangiopathieën (TMAs) bij volwassenen, zoals trombotische trombocytopenische purpura (TTP), Hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP) worden gedefiniëerd door directe antiglobulinetest (DAT)-negatieve microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie (Rock 2000, Rock 1998, George 2000).

TMA's zijn het gevolg van een veelheid aan oorzaken die via endotheelbeschadiging leiden tot een gemeenschappelijk eindpunt: trombi in de microvasculatuur (Eldor 1998, Ruggenenti 1996). Tussen primaire TTP enerzijds, veroorzaakt door antistoffen tegen ADAMTS-13, dan wel congenitale ADAMTS-13 deficiëntie en klassieke d+HUS, dan wel atypische HUS veroorzaakt door disregulaties in het complement systeem, bevindt zich nog steeds een grijs gebied van TTP/HUS wat hopelijk in de toekomst langzaam ontrafeld wordt. In en rond de zwangerschap komen TTP (Eldor 1998, Ruggenenti 1996), HELLP (Egerman 1999, Magann 1999) en (postnatale) HUS (Ruggenenti 1996) voor (Fakhouri 2010, Stella 2009).

Plasmatoediening geeft een indrukwekkende verbetering van de overleving bij TTP, desondanks is de mortaliteit na 6 maanden nog steeds 16-29% (Byrnes 1977, Bukowski 1997). Plasma is de therapie van keuze bij alle primaire vormen van TTP, ongeacht de spiegel van ADAMTS-13, en bij atypische (d ^{neg}) HUS (Amorosi 1966, Bell 1991, Norris 2010, Ariceta 2009). Bij HELLP is het effect van plasmaferese niet duidelijk, aangezien het ziektebeeld in het algemeen binnen 3 dagen na de bevalling spontaan verbetert (Egerman 1999, Magann 1999, Egerman 1999). Bij HELLP syndroom dat gedurende > 72 uur post-partum persisteert of dat post partum ontstaat of verergert zijn gunstige resultaten van plasmaferese beschreven. (Martin 1990, Eser 2005). Gerandomiseerd onderzoek is niet verricht. TTP kan ook tijdens de zwangerschap of post partum ontstaan en is dan ook een indicatie voor plasmaferese. Hetzelfde geldt voor een post partum HUS (Egermann 1999b).

Twee gerandomiseerde studies bij TTP vonden betere resultaten na plasmaferese vergeleken met plasmatransfusie (Rock 1991, Henon 1991). Een retrospectieve studie met een kleine patiëntengroep had eerder geen verschil tussen plasmaferese en plasmatransfusie gevonden (Novitsky 1994).

Keuze van plasma

In een niet-gerandomiseerde, sequentiële studie blijkt in de met cryosupernatant (CSP) plasma behandelde groep een betere overleving dan in de met Fresh Frozen Plasma (plasma) behandelde groep (13/18 versus 9/19) (Owens 1995). Bij een groep van 18 patiënten die na 7 dagen niet reageerden op plasma-wisseling, bleek CSP na 7 dagen bij 61% een goede respons op te treden en was 82% na een maand nog in leven. In tegenstelling tot met plasma behandelde patiënten, waarvan na één maand 67% nog in leven was (Rock 1996). Deze studies hebben echter geen gevolg gekregen. CSP is in Nederland geen standaardproduct, maar is met een artsen verklaring door Sanquin Bloedvoorziening leverbaar.

Succesvolle toepassing van plasma behandeld met solvent en detergent (SD-plasma), is beschreven bij enkele patiënten met therapieresistente TTP (Moake 1994, Harrison 1996). In een kleine serie waarin SD-plasma werd vergeleken met Fresh Frozen Plasma (plasma) werd geen verschil gevonden (Horowitz 1998). In een wat grotere cohort studie was SD-plasma even effectief als cryosupernatant plasma (Scully 2007) maar de studie was niet groot genoeg om zeker te weten dat niet meer plasmafereses en plasmavolume nodig was bij gebruik van SD-plasma. Hetzelfde geldt voor een gerandomiseerde studie met pathogeen geïnactiveerd (amotosalen/UVA) plasma (Mintz 2006). Retrospectief onderzoek, met name uit Spanje, suggereert dat met methyleen-blauw behandeld plasma waarschijnlijk inferieur is aan plasma, zowel wat betreft het bereiken van complete remissie, als het benodigd volume om in remissie te komen (Rio-Garma 2008, Alvarez-Larran 2004).

In systematische reviews komen Brunskill en Michael tot de conclusie dat meer onderzoek noodzakelijk is om conclusies te kunnen trekken over effectiviteit en bijwerkingen van de verschillende plasmaproducten (Brunskill 2007, Michael 2009).

Conclusies 6.6.4.1

Niveau 2	Plasma is de therapie van keuze bij alle primaire vormen van Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en atypische (d^{neg}) HUS. *B Amorosi 1966, Bell 1991, Norris 2010, Ariceta 2009, ASFA 2010*

Niveau 3	Behandeling met plasma bij Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP) wordt in twijfel getrokken, aangezien het ziektebeeld over het algemeen drie dagen na de bevalling spontaan verbetert. *C Magann 1999, Egerman 1999a, Egerman 1999b*

Niveau 3	Van plasmaferese bij een progressief Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP)-syndroom dat langer dan drie dagen post partum bestaat of verergert zijn gunstige resultaten beschreven. Ook van post partum ontstaan HELLP-syndroom zijn gunstige resultaten beschreven. Gerandomiseerd onderzoek hiernaar is echter niet verricht. *C Martin 1990, Eser 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vroege plasmaferese een gunstig effect heeft op het beloop van een post partum HUS. *C Egermann 1999, Fakhouri 2010, Stella 2009*

Niveau1	Bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) worden met plasmaferese betere resultaten verkregen dan met plasmatransfusie. *A2 Rock 1991, Henon 1991* *B Novitsky 1994*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er met methyleen blauw behandeld plasma minder vaak complete remissie bereikt wordt en er meer volume benodigd is dan met standaard plasma om complete remissie bij trombotische trombocytopenische purpura TTP te bereiken. *C Alvarez-Larran 2004, Rio-Garma 2008*

Overige overwegingen

De werkgroep is niet overtuigd van de gunstige resultaten beschreven voor cryosupernant plasma vergeleken met standaard plasma (FFP). Voor een keuze tussen de verschillende plasma producten is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar; Q-FFP, CSP en SD-plasma bevatten vergelijkbare hoeveelheden ADAMTS-13 (Scot 2007 Michael 2009).

Aanbevelingen 6.6.4.1

1. Behandeling met plasma(ferese) bij Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP)-syndroom wordt niet aanbevolen tenzij er > 72 uur post partum geen verbetering of verergering is opgetreden.
2. Bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en bij atypisch (d^{neg}) hemolytisch uremisch syndroom (HUS) wordt plasmatoediening aanbevolen als therapie van eerste keuze.
3. Bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en bij HUS voor of kort na de partus is plasmatoediening/ferese geïndiceerd.
4. Plasmaferese heeft de voorkeur boven plasmatransfusie als behandeling van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of atypische (d^{neg}) HUS.
5. Methyleen-blauw behandeld plasma wordt vooralsnog ontraden voor de behandeling van trombotische microangiopathieën (TMA)/trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

6.6.4.2 Secundaire TMA's

Met secundaire trombotische microangiopathieën (TMA's) worden bedoeld TMA's die optreden in het kader van een onderliggende ziekte. Vaak is het gehalte ADAMTS-13 veel minder extreem verlaagd dan bij primaire TTP. TMA, geassocieerd met maligne tumoren en de behandeling daarvan, is in een aantal overzichten uitvoerig beschreven (Lohrmann 1973, Murgo 1987, Gordon 1997). Men onderscheidt de invloed van de maligniteit zelf, die van chemotherapie en TMA als complicatie van stamceltransplantatie (SCT (Kwaan 2001). De volgende secundaire TMA's worden achtereenvolgens besproken:

- bij maligniteiten;
- na chemotherapie en beenmerg- of stamceltransplantatie;
- na toediening van geneesmiddelen (o.a. cyclosporine, tacrolimus, kinine, ticlopedine en Clopidogrel);
- als complicatie van bacteriële en virale infecties;
- Als complicatie bij catastrofaal antifosfolipide syndroom.

Uitgebreid gemetastaseerd carcinoom

TMA als complicatie van uitgebreid gemetastaseerd carcinoom is beschreven bij 6-28% van de patiëntenseries die echter moeilijk met elkaar te vergelijken zijn (Lohrmann 1973, Murgo 1987, Gordon 1997). De toepassing van plasmaferese is meestal teleurstellend, maar niet in een RCT onderzocht (Kaplan 2000). De ASFA richtlijn geeft deze indicatie een categorie III (rol van plasmaferese is niet aangetoond) (ASFA 2010).

Beenmerg/stamcel transplantatie (SCT/BMT)

TMA is in verschillende series beschreven met een incidentie van 6-26% (Pettitt 1994, Verburgh 1996, Fuge 2001). Het klinisch beeld is sterk variabel en is beschreven na een interval van 2 weken tot >1 jaar na SCT (Pettitt 1994, Schriber 1997). Onderscheid met gebruikelijke posttransplantatie complicaties (Graft-versus-host disease (GVHD), gedissemineerde infecties, cyclosporine) blijft moeilijk (Daly 2002). De resultaten van behandeling zijn zeer wisselend en niet in RCTs onderzocht. De mortaliteit is hoog, namelijk > 75% (George 2004). Plasmaferese is in het algemeen ineffectief (categorie III in ASFA

criteria, dwz effect is niet aangetoond). Het lijkt dat betere resultaten worden bereikt met prompte toediening van Rituximab (Au 2007, George 2006).

Geneesmiddelen

TMA is geassocieerd met het gebruik van verschillende geneesmiddelen (Medina 2001, Pisoni 2001). Hier wordt volstaan met een overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen waarbij het effect van plasmaferese is onderzocht.

Cytostatica

Meerdere cytostatica (oa mitomycine-C, bleomycine, cisplatina, anti-VEGF middelen, gemcitabine) zijn in verband gebracht met TMA (Gordon 1997, Medina 2001, Pisoni 2001, Frangie 2007, Kapteijn 2007). Het klinisch beeld lijkt op ernstige TTP/HUS en de sterfte is hoog. Plasmaferese is niet effectief (ASFA 2010), zou in combinatie met proteïne-A-kolom-aferese soms een gunstig effect hebben , maar is niet in een RCT onderzocht (Kaplan 2000, Schriber 1997).

Cyclosporine A en tacrolimus (FK 506)

TMA is vooral beschreven bij toepassing van cyclosporine A bij niertransplantaties (Medina 2001). Na staken of dosisvermindering van cyclosporine is de prognose goed. Toepassing van plasma is nauwelijks beschreven en niet gunstig (Medina 2001, Pisoni 2001). Er zijn geen RCT's verricht.

Kinine

Kinine kan door een immuungemediëerd mechanisme TMA veroorzaken; de antistoffen zijn niet gericht tegen ADAMTS-13 (Gottschall 1994, 1991). De ASFA acht het effect van plasmaferese afwezig (categorie IV).

Ticlopedine en Clopidogrel

TMA bleek een frequente complicatie van ticlopidine met een geschatte frequentie van 1 op 1500-8000. Plasmaferese resulteerde in snelle remissie maar is niet onderzocht in een RCT (Medina 2001, Steinhubl 1999). Het verwante middel Clopidogrel, dat ticlopedine grotendeels heeft vervangen, kan ook TMA veroorzaken, maar de incidentie is veel lager dan bij ticlopedine (Hankey 2000). De ASFA geeft deze TMA's categorie I (geïndiceerd en effectief).

Overige medicament geassocieerde TMA's

TMA cases beschreven na statines, valcyclovir, pentostatine, cephalosporine, dipyridamol en levornogestrol. Meestal is er een snelle respons na het staken van het medicament al of niet met enkele sessies plasmaferese (Sundram 2004).

TMA als complicatie van infecties

Bacteriële infecties

TMA als complicatie van infecties met verocytotoxine producerende E. coli is de meest voorkomende oorzaak van hemolytisch uremisch syndroom (d+HUS) op de kinderleeftijd (van de Kar 1998). Bij de behandeling van kinderen hoeft geen gebruik gemaakt te worden

van plasma (Loirat 2001, 1988, Ariceta 2009, Besbas 2006). Bij volwassenen met d+ HUS is bij toepassing van plasma een betere overleving gerapporteerd dan bij historische onbehandelde patiënten (Dundas 1999).
TMA is bij verschillende andere infecties als complicatie beschreven (Eldor 1998). Systematische studies over het gebruik van plasma zijn niet bekend. Vrij zeldzaam is Strepococcus pneumoniae geïnduceerde HUS waarbij het Thomson Friedreichsen (T) antigeen op erytrocyten (en op andere weefsels, inclusief glomerulair endotheel) wordt geactiveerd door afsplitsing van siaalzuur residuen van de membraan. De DAT is dan positief. Deze vorm van HUS komt meestal bij kinderen voor, maar is ook bij volwassenen beschreven (Oliver 2010). Evenals bij d+ HUS is plasma(ferese) niet geïndiceerd. Alhoewel controversieel, wordt wel aanbevolen erytrocytentransfusies (eenmaal) te wassen (Vanderkooi 2003, 2010).

Virale infecties
Verschillende virale infecties zijn geassocieerd met TMA (Eldor 1998). De best beschreven associatie is met HIV. TMA bij HIV-infectie reageert snel en goed op plasma(ferese) (Hymes 1997, Man 1997, Abraham 2001). Dit is niet in een RCT onderzocht.

Catastrofaal antifosfolipide syndroom
Bij het antifosfolipide syndroom kan TMA voorkomen. Enkele gevallen van de klassieke TTP pentad presentatie, laag ADAMTS-13 en anti-ADAMTS-13 antistoffen zijn beschreven bij catastrofaal antifosfolipide syndroom (Diaz-Cremades 2009, de Calvalho 2009) en de twee ziektebeelden kunnen moeilijk te onderscheiden zijn (Thachil 2010). Bij aanwezigheid van schistocyten en onvoldoende respons op conventionele therapie (antistolling) kan plasmaferese overwogen worden (ASFA 2010).

Conclusies 6.6.4.2

Niveau 3	De toepassing van plasmaferese bij trombotische microangiopathie (TMA) als complicatie van een uitgebreid gemetastaseerd carcinoom is meestal teleurstellend, maar niet in een RCT onderzocht. *C Kaplan 2000*

Niveau 3	Bij trombotische microangiopathie (TMA) na beenmergtransplantatie die niet berust op cyclosporine toxiciteit is het effect van plasmaferese niet aangetoond. *C Schriber 1997, Pettitt 1994, Fuge 2001, Zeigler 1996, Au 2007, George 2006, ASFA 2010*

Niveau 3	Cyclosporine A en tacrolimusgeassocieerde trombotische micro-angiopathie (TMA) herstellen na staken van de medicatie en reageren niet gunstig op plasma. *C Medina 2001, Pisoni 2001*

Niveau 3	Trombotische microangiopathie (TMA) bleek een frequente complicatie van ticlopidine met een geschatte frequentie van 1 op 1500-8000 en in mindere mate van Clopidogrel. Er is een snel en gunstig effect van plasmaferese. *C Medina 2001, Steinhubl 1999, Hankey 2000, ASFA 2010*

Niveau 3	De combinatie TTP en catastrofaal antifosfolipide syndroom is beschreven en bij evidente TMA bij onvoldoende respons op standaard (antistolling) therapie kan plasmaferese overwogen worden. *C Diaz-cremades 2009, ASFA 2010*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij volwassenen met hemolytisch uremisch syndroom (d+ HUS***)*** als complicatie van infecties met verototoxine producerende E. coli, de toepassing van plasma een betere overleving geeft vergeleken met historische niet met plasma behandelde patiënten. *C Dundas 1999*

Niveau 3	Trombotische microangiopathie (TMA) bij een HIV-infectie reageert goed op plasma(ferese), maar dit is niet onderzocht in een RCT. *C Hymes 1997, Man 1997, Abraham 2001*

Aanbevelingen 6.6.4.2

1. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij trombotische microangiopathie (TMA) geassocieerd met een uitgebreid gemetastaseerd carcinoom.
2. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij post stamceltransplantatie (SCT) en post beenmergtransplantatie (BMT) geïnduceerde trombotische microangiopathie (TMA).
3. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij trombotische microangiopathie (TMA) door cytostatica.
4. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij cyclosporine A of tacrolimus (FK 506) geïnduceerde trombotische microangiopathie (TMA).
5. Plasmaferese wordt aanbevolen bij door ticlopidine, Clopidogrel en een aantal andere medicament geïnduceerde trombotische microangiopathieen (TMA).
6. Plasmaferese wordt aanbevolen bij HIV geïnduceerde trombotische microangiopathie (TMA).
7. Bij de zeldzame combinatie van TMA en catastrofaal antifosfolipide syndroom kan plasmaferese worden overwogen bij onvoldoende effect op standaardbehandeling.

6.6.4.3 Suppletie stollingsfactoren bij deficiënties

Verdunningscoagulopathie door plasmaferese

Voor toepassing van fresh frozen plasma (FFP) bij verdunningscoagulopathie voor chirurgische indicaties wordt verwezen naar Hoofdstuk 5.

In geval van (om de dag of) dagelijkse plasmaferese met een niet-plasma substitutiemiddel kan verdunningscoagulopathie ontstaan. Dit betreft alle stollingsfactoren, inclusief fibrinogeen en antitrombine; het duurt ongeveer 2-3 dagen eer de factoren weer op uitgangsniveau zijn. Incidenteel is bij gebruik van albumine als substitutievloeistof trombose beschreven; de geschatte frequentie is 0,06-0,14% (Ziselman 1984). Bloedingen zijn helemaal zelden beschreven. In geval van diagnostische (bv nierbiopsie) dan wel andere chirurgische ingrepen of bij longbloedingen bij syndroom van Goodpasture en M Wegener dient voor de ingreep, dan wel tijdens plasmaferese het niveau van stollingsfactoren en fibrinogeen gecontroleerd. Er is wel geadviseerd dan aan het eind van de plasmaferese plasma (15-30 mL/kg op geleide stollingsonderzoek) te geven (Kaplan 1999).

Couperen orale anticoagulantia

Bij een INR >7 zonder bloeding wordt vitamine K oraal gegeven terwijl in geval van een bloeding voor intraveneuze toediening wordt gekozen. Bij ernstige bloeding wordt protrombine complex (4 factoren concentraat) gegeven.

Couperen fibrinolytica

Aanbevolen wordt tranexaminezuur toe te dienen en zonodig na zes uur herhalen. Wanneer de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengd is en het fibrinogeengehalte verlaagd dient plasma (of fibrinogeenpreparaat) te worden gegeven op geleide van de aPTT en fibrinogeenspiegel. Dit kan eventueel herhaald worden (Van Aken 1991).

Conclusies 6.6.4.3

Niveau 3	Bij plasmaferesebehandeling met een dagelijkse of om de dag frequentie zonder plasma als retourvloeistof kan een verdunningscoagulopathie ontstaan. *C Kaplan 1999*

Niveau 3	Voor het couperen van antifibrinolytica is tranexaminezuur het middel van keus. In geval van bloeding bij een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en een laag fibrinogeen, kunnen plasma of een fibrinogeenpreparaat worden gegeven, op geleide van aPTT en fibrinogeenspiegel. *C Van Aken 1991*

Aanbevelingen 6.6.4.3

1.	Het verdient aanbeveling in geval van ingrepen rekening te houden met verdunningscoagulopathie ten gevolge van plasmaferesebehandeling met een dagelijkse of om de dag frequentie zonder plasma als retourvloeistof.
2.	Er is geen plaats voor behandeling met plasma bij vitamine K deficiëntie en/of het couperen van orale anticoagulantia.
3.	Voor het couperen van antifibrinolytica bij bloeding verdient het aanbeveling bij een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en een laag fibrinogeen-gehalte naast tranexaminezuur, plasma of een fibrinogeenpreparaat toe te dienen op geleide van aPTT en fibrinogeenspiegel.

6.6.4.4 Plasmatransfusiebeleid bij ernstige diffuse intravasale stolling (DIS) met bloeding

Diffuse intravasale stolling (DIS) komt voor bij zeer verschillende klinische situaties waaronder sepsis, trauma, hemolyse, maligniteiten met name met metastasen, leukemieën en bij ernstige verloskundige complicaties. Het belangrijkste therapeutische beginsel bij DIS is de bestrijding van de onderliggende ziekte. Indien dit tot onvoldoende resultaat leidt kunnen extra ondersteunende maatregelen nodig zijn.
In het kader van deze richtlijn wordt hier alleen de rol van plasma beschreven bij patiënten met een ernstige DIS die bloeden.
De toepassing van plasma bij de patiënt met DIS die bloedt is niet in een RCT onderzocht. In de vele overzichten over DIS zijn aanbevelingen gebaseerd op theoretische overwegingen en meningen van deskundigen. Er zijn weinig aanwijzingen dat het aanvullen van de stollingsfactoren het proces van de DIS versterkt (Levi 2009). Soms zijn grote hoeveelheden plasma nodig om de stollingsfactoren aan te vullen. In Amerikaanse literatuur wordt ook vaak cryoprecipitaat gegeven, in Nederland is dit niet verkrijgbaar en is fibrinogeenconcentraat ter reductie van de hoeveelheid benodigd plasma (voor 0,5 g fibrinogeen stijging is 10-15 mL plasma/kg lichaamsgewicht nodig) een optie. De werkzaamheid en veiligheid van recombinant factor VIIa (rFVIIa)is niet aangetoond (Levi 2009).

Conclusies 6.6.4.4

Niveau 4	Bij ernstige diffuse intravasale stolling (DIS) met bloeding kan het gebruik van fibrinogeenconcentraat mogelijk de plasmabehoefte beperken. *D Levi 2009*

Aanbeveling 6.6.4.4

Bij patiënten met diffuse intravasale stolling (DIS) die ernstig bloeden, een invasieve ingreep moeten ondergaan of anderszins een ernstig risico op bloedingen hebben, dient behandeling met plasma zonodig aangevuld met een fibrinogeenconcentraat overwogen te worden.

6.6.5 Plasmaproductkeuze en bloedgroepincompatibiliteit

6.6.5.1 Plasmaproductkeuze

Verschillende soorten plasmaproducten zijn in omloop. In Nederland gebruikt men quarantaine versbevroren plasma (FFP), sinds 2007 afkomstig van mannelijke niet getransfundeerde donoren. Als in deze richtlijn over plasma wordt gesproken, wordt daarmee dit product bedoeld. In omringende landen wordt Methyleen-blauw behandeld plasma (MB-FFP) gebruikt en in studieverband fotodynamisch geïnactiveerd plasma, eveneens afkomstig van individuele donoren.
Solvent-detergent behandeld (SD) plasma is een gepoold plasma product en heeft in tegenstelling tot plasma van individuele donoren minder allergische bijwerkingen, inclusief Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI). Nadeel is dat bij SD-behandeling niet alle ziekteverwekkers worden geïnactiveerd, zoals bijvoorbeeld vCJD. De toepassing van een specifiek prionverwijderende filtratiestap tijdens het bereidingsproces van SD-plasma is veelbelovend maar heeft vooralsnog niet geleid tot een geregistreerd product.
De keuze voor het plasmaproduct is sterk afhankelijk van de indicatie en of het een kleine hoeveelheid plasma betreft of massale hoeveelheden zoals bij TTP of DIS, waarbij SD-plasma voordelen heeft. Er is nauwelijks onderzoek beschikbaar om op basis van evidence keuzes te maken in relatie tot de indicatie (Bianco 1999).

Conclusies 6.6.5.1

Niveau 4	Experts zijn van mening dat de keuze voor het plasmaproduct sterk afhankelijk is van de indicatie en of het incidenteel een kleine hoeveelheid plasma betreft of massale hoeveelheden zoals bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) waarbij Solvent-detergent (SD) plasma voordelen heeft. *D Bianco 1999*

Niveau 4	Er is nauwelijks onderzoek beschikbaar om weloverwogen keuzes voor een bepaald plasmapreparaat in relatie tot de indicatie te maken. *D Bianco 1999*

6.6.5.2 Bloedgroepincompatibiliteit

In recent cohort onderzoek werd waargenomen dat transfusie van ABO minor incompatibel plasma na orgaantransplantatie gepaard ging met meer multi-orgaanschade en dat in een chirurgische populatie toediening van ABO compatibel, maar niet ABO-identiek plasma gepaard ging met een hogere mortaliteit dan toediening van ABO-identiek plasma (Benjamin 1999, Shanwell 2009). Dit zou mogelijk veroorzaakt worden door oplosbare immuun-complexen van soluble A en/of B + anti-A en/of anti–B antistoffen (Shanwell 2009).

Conclusie 6.6.5.2

Niveau 3	Een tweetal studies suggereert dat transfusie van ABO incompatibel plasma meer multi-orgaanschade en een hogere mortaliteit geeft. *C Benjamin 1999* *B Shanwell 2009*

Aanbevelingen 6.6.5

1.	Nader onderzoek is noodzakelijk om het optimale plasmaproduct in relatie tot indicatie en patiënt te kunnen aanbevelen.
2.	Het verdient aanbeveling nader onderzoek te verrichten naar effecten van ABO compatibel maar niet identiek plasma, en bij voorkeur ABO identiek te transfunderen.

Literatuur 6.1 bleeding score

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M , Winkler A. Reporting results of cancer treatment . Cancer 1981;47: 207-14.

Literatuur 6.2.1 prematuren

1. Akker ESA van den, de Haan TR, Lopriore E, Brand A< Kanhai HHH, Oepkes D. Severe fetal thrombocvtopenia in Rhesus D alloimmunized pregnancies 2009.
2. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr 1993;123:285-91.
3. Bednarek FJ, BeanS, Barnard MR, Frelinger AL, Michelson AD. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent . Thrombosis research 2009;124: 42-5.
4. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. Pediatrics 2009;123:278-85.
5. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev 2008;22:173-86.
6. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. Transfusion 2008;48:209-17.

Literatuur 6.2.2 FNAIT

1. Akker ESA van den, Oepkes D, Brand A, Kanhai HHH. Non-invasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. BJOG 2007;114: 469-73.
2. Allan D, Verjee S, Rees S,Murphy MF, Roberts, DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood 2007; 109: 388-89.
3. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG ea. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 2006; 107: 91-96
4. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H: European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. Br J Hematol 2003;122:275–288.
5. Bussel JB, Richard MD, Berkowitz L, et al: Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. N Engl J Med 1988;319.
6. Ghevaert C, Campbell K, Walton J ea. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2007; 47: 901-10.
7. Jaegtvik S, Husebekk A, Aune B, et al: Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA1a antibodies; the level of maternal antibodies predicts the severity of thrombocytopenia in the newborn. BJOG 2000;107:691–694.

8. Kamphuis BJOG 2010.
9. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Giers G, Ditomasso J, Alber H ea.Antigen-positieve platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006: 107: 3761-3
10. Management of alloimmune thrombocytopenia. International Forum Vox Sanguinis 2007; 93: 370-85.
11. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A ea. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. Lancet 1989;1: 363-6.
12. Porcelijn L, Kanhai HHH: Diagnosis and management of fetal platelet disorders. In Rodeck CH, WHIT(T)tle MJ (eds): Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice. London, Churchill Livingstone, 1999, pp 805–815.
13. Radder CM, Brand A, Kanhai HH: A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia.Am J Obstet Gynecol 2001; 185:683–688.
14. Radder CM, Brand A, Kanhai HHH: Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? Vox Sang 2003;84:318–325.
15. Spencer JA, Burrows RF: Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: A literature review and statistical analysis. Aust N Z J Obstet Gynecol 2001;41:45–55.
16. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : harvesting the evidence to develop a clinical approach to management. Am J Perinatology 2010; DOI/10.1055
17. Te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES, Oepkes D, Kanhai HH, Brand A, Walther FJ. Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia the the role of matched platelet transfusion and IVIG. European Journal of Pediatrics 2007 ;166:1057-63
18. Von dem Borne AEGK, Decary I: ICSI / ISBT working party on platelet serology. Nomenclature of platelet-specific antigens. Vox Sang 1990;58:176.
19. Williamson LM, Hacket G, Rennie J, et al: The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PlA1, Zwa) as was determined by antenatal screening. Blood 1998;92:2280–2287.

Literatuur 6.2.3 ITP

1. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med 1993;329: 1463-66.
2. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia during pregnancy . In Greer JA, Turple AGG, Forbes CD (eds) Hemostasis and thrombosis in Obstetrics and Gynecology. London, Chapman & Hall 1992.
3. Christiaens GCML, Nieuwenhuis HK, Bussel JB ea. Comparison of platelet counts in first and second newborns of women with immune thrombocytopenic purpura. Obstet Gynecol 1997; 90: 546-52.
4. Cook RL, Miller R, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy : A reappraisal of management.Obstet Gynecol 1991; 78: 578-83.
5. Garmel SH, Graigo SD, Morin LM ea. The role of percutaneous blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. Prenat Diagn 1995; 15: 439-45.
6. George JN, Woolf SH, Raskob GE ea. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practie guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88: 3-40.
7. George JN, Woolf SH, Raskob GE ea. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. Ann Int Med 1998;30: 38-44.
8. Gernsheimer T , McGrae KR . Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Curr Opin Hematol 2007;14: 574-580.
9. Kaplan C, Daffos F, Forestier F ea. Fetl platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. Lancet 1990; 336: 979-82.

10. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and neonatal haemostasis and thrombosis Task force of the British Society for Haematology. Br J Haematol 1996; 95: 21-6.
11. Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE,Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy Cochrane review 2009;4.
12. Payne SD, Resnik R, Moore TR ea. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 1997; 717: 149-55.
13. Samuels P, Bussel JB, Braitman IE ea. Estimation of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenia. N Engl J Med 1990;323: 229-35.
14. Valat AS, Caulier MT, Devos P ea. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1998;103: 397-401.
15. Webert KE, Mittal R, Sigouin C,Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2003 ; 102: 4306-11.

Literatuur 6.2.4 dosis

1. Roberts I. Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev 2008;22:173-86.
2. Strauss How do I transfuse red blood cells and platelets to infants with anemia and a thrombocytopenia of prematurity. Transfusion 2008;48:209-17.

Literatuur 6.3.1 trombopathie

1. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006 Dec;135(5):603-33.
2. Almeida AM,Khair K, Hann I, Liesner R. Use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. B J Haematol 2003; 121: 477-81

Literatuur 6.3.2 leukemie.

1. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, Birkmann J, Wilhelm M. A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. BMT 2006; 37: 387-92.
2. Highy DJ, Cohen E, Hofland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. Transfusion 1974; 14: 440-6.
3. Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P,Remschovsky J, Donaldson MH, Evans AE, Gardner FH.Indications for platelet transfusions in children with acute leukaemia. Am J Hematology 1982; 12: 347-56.
4. Solomon J, Bofenkamp T, Fahey JL, Chillar RK, Beutler E. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukemia. Lancet 1978; 4: 267.
5. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomised study of prophylactic platelet transfusion treshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10.000 µl vs 20.000 µl. J of Clinical Oncol 1997; 15: 1143-49.
6. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G ea. The treshold for prophylactic platele t transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870-5.
7. Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebulla P, Brunskill S, Murphy MF. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004269.
8. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, Pollock BH, Carzarella L, Kao KJ ea. A prospective randomised trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in

haematopoietic stem cell transplant recipients: 10.000 vs 20.000 µl trigger. Biology of Blood Marrow Transplant 2002; 8: 569-76.
9. ASCO 2001 Schiffer CA Platelet transfusions in cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 1519-38.
10. BCSH 2004: Gibson BE,ea. Transfusion guidelines for neonates and older children Br J Haematol 2004;124: 433-53.

Literatuur 6.3.3 aplastische anemie

1. Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999 May 1;93(9):3124-6.
2. Gibson BE,ea. Transfusion guidelines for neonates and older children Br J Haematol 2004;124: 433-53
3. Marsh JCW, ea. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol 2009; 147: 43-70

Literatuur 6.3.4 afbraak/verbruik bij kinderen

1. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol 2008 Feb;83(2):122-5.

Literatuur 6.3.4.2 en 3 DIS en TTP bij kinderen

1. BCSH 2004: Gibson BE,ea. Transfusion guidelines for neonates and older children Br J Haematol 2004;124: 433-53

Literatuur 6.3.5.1 LP bij kinderen

1. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000 Nov 15;96(10):3381-4.
2. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2002 Oct 23;288(16):2001-7.
3. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. JAMA 2000 Nov 1;284(17):2222-4.
4. ASCO 2001 Schiffer CA Platelet transfusions in cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 1519-38
5. van Veen JJ , Vora AJ, Welch JC. Lumbar puncture in thrombocytopenic children. (correspondence) Br J Haematol 2004;127: 230-9
6. Norol F, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Coeur FF, Rieux C, Lavaux A et al. Platelet transfusion: a dose-response study. Blood 1998;92:1448-53.
7. Roy AJ, Jaffe N, Djerassi I. Prophylactic platelet transfusions in children with acute leukemia: a dose response study. Transfusion 1973;13:283-90.

Literatuur 6.4.1

1. Almeida HJ, Lages B, Hoffmann T, Turritto V. Correction of the platelet adhesion defect in δ-storage pool deficiency at elevated hematocrit-possible role of adenosine diphosphate. Blood 1996;87: 4214-22.
2. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006;135:603-33.
3. Fujimori K. Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard Soulier syndrome. Obstet Gynecol 1999;94: 817-9.
4. Mannucci PM. Treatment of Willebrand's disease B J Haematol 1997; 242 : 129-132.
5. Weiss HJ, Lages B, Hoffmann T, Turrito VT. Correction of the platelet adhesion defect in δ-storage pool deficiency at elevated hematocrit-possible role of adenosine diphosphate.Blood 1996;10: 4214-22.

6. Manco-Johnson 2001.

Literatuur 6.4.2.1

1. Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebulla P, Brunskill S, Murphy MF. Cochrane database of systematic reviews 2004

Literatuur 6.4.2.2

1. ASCO Platelet transfusion in cancer. CA Schiffer ea J Clin Oncol 2001 ;19: 1519-38.
2. BCSH: Guidelines to the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003;122:10-23.
3. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. Br J Haematol 2002; 118: 677-82.
4. Dietrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn B-M, Ringden O. A prospective randomisezed trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10 x 109/l versus 30 x 109/l in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. Transfusion 2005; 45: 1064-72.
5. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia N.Eng J Med 1962; 266: 905-9.
6. Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, Pinilla I, Gomez Garcia V, Martinez C ea. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized omparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. BMT 1995; 18: 931-5.
7. Gmur J, Burger J, Schanz U ea. Safety of a stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia Lancet 1991;338: 1223-6.
8. Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomised study of prophylactic platelet transfusion treshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10.000 µl vs 20.000 µl. J of Clinical Oncol 1997; 15: 1143-49.
9. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, van de Watering LWG, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness : correlation with beeding and survivl. Transfusion 2008; 48: 1959-65.
10. Kerkhoffs JL, van Putten LJ, Novotny VMJ ea. Clinical effectivenedd of leuko-reduced , pooled donor platelet concentrates , stored in plasma or additive solutions with and without pathogen reduction . Br J Haematol 2010.
11. Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T ea. Lowering the prophylactic platelet transfusion treshold: a prospective analysis. Leuk Lymphoma 2001; 41: 67-76.
12. Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, ea. Prophylactic platelet transfusion treshold during therapy for adult myeloid leukemia: 10.000/ microL. versus 20.000/microL. Haematologica 1998;83: 998-1000.
13. Nevo S, Fuller AK, Hartley E, Borinsky ME, Vogelsang GB. Acute bleeding complications in patients after hematopoietic stem cell transplantation with prophylactic platelet transfusion triggers of 10 x 10(9) and 20 x 10(9) per L. Transfusion 2007a; 47: 801-12.
14. Nevo S, Fuller AK, Zahurak ML, Hartley E, Borinsky ME, Vogelsang GB. Profound thrombocytopenia and survival of hematopoietic stem cell transplant patients without clinically significant bleeding, using prophylactic platelet transfusion triggers of 10 x 109 or 20 x 109 per L. Transfusion 2007b; 47: 1700-09.
15. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G ea. The treshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337: 1870-5.
16. Sagmeister M, Oer L, Gmúr J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999; 93: 3124-6.
17. Slichter SJ & Harker . Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet productionClin Haematol 1978;7:532.
18. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, Gernsheimer TB, Ness PM, Brecher ME, Josephson CD, Konkle BA, Woodson RD, Ortel TL, Hillyer CD, Skerrett DL, McCrae KR, Sloan SR, Uhl L, George JN, Aquino VM, Manno CS, McFarland

JG, Hess JR, Leissinger C, Granger S. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. N Engl J Med. 2009;362:600-13.
19. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. Transfus Med Rev 2004; 18:153-67.
20. Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebulla P, Brunskill S, Murphy MF. Cochrane database of systematic reviews 2004.
21. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A ea. Safety and cost-effectiveness of a 10 x 109/l trigger for prophylactic platelet transfusionscompared with the traditional 20 x 109/l trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 1998;91: 3601-6.
22. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, Pollock BH, Carzarella L, Kao KJ ea. A prospective randomised trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in haematopoietic stem cell transplant recipients: 10.000 vs 20.000 µl trigger. Biology of Blood Marrow Transplant 2002; 8: 569-76.

Literatuur 6.4.2.3 dosis

1. Cid J, Lozano M. Loer or higher dosis for prophylaxic platelet transfusions: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Transfusion 2007; 47: 464-70.
2. Goudnough LT, Kuter DJ, McCullough J ea. Prophylactic platelet transfusions from health apheresis donors undergoing treatment with thrombopoietin. Blood 2001;98: 1346-51.
3. HeddleNM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, Brandwein JM ea.A randomized controlled trial comparing standard and low dose strategies for transfusion of platelets (STOP) to patients with thrombocytopenia.Blood 2009;113: 1564-73.
4. Klumpp TR, Herman JH, Gaughan P ea. Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective , randomized, double blind trial. Transfusion 1999;39: 674-81
5. Norol Blood F, Bierling P, Roudotthoraval F ea. Platelet transfusion: a dose-response study 1998;92: 1448-53.
6. Sensebe L, Giraudeau B, Bardioaux L ea. The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, randomized, open, blinded end point (PROBE) study. Blood 2005;105: 862-4.
7. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, Gernsheimer TB, Ness PM, Brecher ME, Josephson CD, Konkle BA, Woodson RD, Ortel TL, Hillyer CD, Skerrett DL, McCrae KR, Sloan SR, Uhl L, George JN, Aquino VM, Manno CS, McFarland JG, Hess JR, Leissinger C, Granger S. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. N Engl J Med. 2009;362:600-13.
8. Tinmouth A, Tannock IF, Crump M ea. Low dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. Transfusion 2004; 44: 1711-9.

Literatuur 6.4.2.4 electieve ingrepen

1. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality: 2002 data.Clin Lab Haematol 2004;26;: 315-8 [wordt nu niet in de tekst aangehaald.
2. Bosly A, Muylle L, Noens L, Pietersz R, Heims D, Hubner R et al. Guidelines for the transfusion of platelets. Acta Clin Belg 2007;62:36-47.
3. Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, Siena DA, Cellerino C, de Luca F, Marzano MA, Pompili M, Rapaccini. Fine-needle liver biopsy in patients with severe impaired coagulation. Liver 1993;13:270-3.
4. Doerffler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. Chest 1996;110: 185-8.
5. Eikelboom JW Bone marrow biopsy in thrombocytopenic or anticoagulated patients. Br J Haematol 2005;129:562-3.
6. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice: Brit Soc Gastroenterol. Gut 1999;45: suppl 4:1-11.

7. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 1991;77:2547-52.
8. McVay PA, Toy PTCY, Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities . Am J Clin Pathol 1990; 94: 747-53.
9. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, Rowe M, Henry-Tilman RS, Heaton K, et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. Am J Surg 2000;180:503-6.
10. Ray CE, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia : outcome of radiological placement of central venous access devices. Radiology 1997;204: 97-9.
11. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1519-38.
12. Sharma P, McDonald GB, Banaji M. The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: relation to the platelet count. J Clin Gastroenterol 1982;4:451-3.
13. Stecker MS, Johnson MS, Ying J, McLennan G, Agarwal DM, Namyslowski J, ea. Time to hemostasis after traction removal of tunneled cuffed central venous catheters. J Vasc Interv Radiol 2007; 18: 1232-9.
14. Tercan F, Ozkan U, Oguzkurt L. US-guided placement of central vein catheters in patients with disorders of hemostasis. Eur J Radiol 2008;65: 253-6.
15. Valeri CR, Khuri S, Ragno G. Nonsurgical bleeding diathesis in anemic thrombocytopenic patients : role of temperature, red blood cells, platelets and plasma-clotting proteins. Transfusion 2007;47:206-8S).
16. ASCO Platelet transfusion in cancer. CA Schiffer ea J Clin Oncol 2001 ;19: 1519-38.
17. BCSH: Guidelines to the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003;122:10-23.

Literatuur 6.4.2.5 bloedingen

1. ASCO Platelet transfusion in cancer. CA Schiffer ea J Clin Oncol 2001 ;19: 1519-38.
2. BCSH: Guidelines to the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003;122:10-23.
3. Rebulla P. Platelet transfusion triggers in difficult patients. Transfus Clin Biol 2001;8: 249-54.

Literatuur 6.4.3.1 perifere afbraak

1. BCSH: Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
2. Gernsheimer T, McCrae KR, Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Current opinion in Hematology 2007; 14: 574-80.
3. Richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling, NVA 2004.
4. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. Thrombosis and Hemostasis 2008; 1005: 762-5.
5. Spahn JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenic purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol 2008;83: 122-5.

Literatuur 6.4.3.2 PTP

1. McCrae KR, Herman JH. Post-transfusion purpura: two unusual cases and a literature review. Am J Hematol 1996;52: 205-11.
2. Win N, Peterkin MA, Watson WH. The therapeutic value of HPA-1a negative platelets transfusion in post-transfusion purpura complicated by life-threatening haemorrhage. Vox Sang 1995: 69: 138-9.

Literatuur 6.4.4.3 TMA primair

1. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome : the state of the art. Obstet Gynecol Surv 2004;59: 838-45.

2. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic syndrome: clinical experience in 108 patients . New Engl J Med 1991; 325: 398-403.
3. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management BMC Pregnancy and Childbirth 2009;9:1-15.
4. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian E ea. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenis purpura. JAMA 1981;246: 1931.
5. Kennedy VA, Vesely SK, George JN. The potential risks of platelet transfusions in patienst with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic syndrome (TTP-HUS. Blood 2000;96: 631 (abstract).
6. Lind SE. Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion (letter) Ann Int Med 1987;106: 478.
7. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count.Obstet Gynecol 2004; 103: 981-91.
8. Sibai BM. The HELLP syndrome : much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990;162: 311-6.
9. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga J, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2009;49: 873-87.
10. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uuttenbroeck Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis , elevated liver enzymes and low platelets in severe eclampsia . Obstetrics and Gynecology 1989;73: 97-102.

Literatuur 6.4.4.4 HITT

1. Hopkins CK, Goldfinger D. Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature. Transfusion 2008;48:2128-32
2. Hursting MJ.Verme-Gibboney .Risk factors for major bleeding in patients with HIT treated with argatroban: a retrospective study. J Cardiovasc Pharmacol 2008;52: 561-6
3. Shantsila E, Lip GV, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2009;135: 1651-64.
4. Warkentin TE, Greinacher A.Heparin-induced Thrombocytopenia : recognition, Treatment and prevention. Chest 2004;126:311S-337S.
5. Wester JPJ, Haas FJLM, Biesma DH, Leusink JA, Veth G. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients. Intensive Care Med 2004;30:1927-34.
6. Keeling D, Davidson S, Watson. The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 2006; 133:259-69.

Literatuur 6.4.5 Pooling

1. Bishop JF, Matthews JP, McGrath K, Yuen K, wolf MM, Szer J. Factors influencing 20-hour increments after platelet transfusion Transfusion 1991; 31: 392-6.
2. Slichter SJ. Evidence-based Platelet Transfusion Guidelines. Hematology 2007; 172-80
3. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, van de Watering LWG, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness : correlation with beeding and survivl. Transfusion 2008; 48: 1959-65

Literatuur 6.4.6

1. ASFA J Clin Apheresis 2010.
2. Burroughs AK, Matthews K, Quadiri M, Thomas N, Kernoff P. Tuddenham E, McIntyre N. Desmopressin and bleeding time in cirrhosis. BMJ 1985; 29120-24.
3. Mannuci PM.Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood 1997;90: 2515-21.

4. Manucci PM , Remuzzi G, Puserinin F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, Zimmerman T. Deamino-8-d-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. N Engl J Med 1983;308:8-12.
5. Rinder MR, Richard RE Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: A concise review. Am J Hematol 1997;54: 139-45.
6. Roberts 2009.
7. Bravo 2001.
8. BSCH 2003.

Literatuur 6.4.6

1. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet transfusion threrapy, and ouycome after intracerabral bleeding. Joornal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2009;18: 221-8.
2. Curtis BR, Swyers A,Divgi A ea. Thrombocytopenia after second exposure to abcicimab is caused by antibodies that recognize abcicimab coated platelets. Blood 2002;99: 2054-9.
3. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding in cardiac surgery. Transfusion 2008;48:2S-30S.
4. Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK, Staken van gebruik van acetylsalicylzuur vóór een operatie meestal niet nodig. Ned Tijdschr Geneeskunde 2003; 147: 21-25.
5. Flordal PA Eur J Anaesthesiol Suppl 1997;14: 38-41.
6. Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK,Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ,Batjer HH. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. Stroke 2009;40: 2398-401.
7. Peter FW,Benkovic C, Muehlberger T, Vogt PM, Homann HH, Kuhnen C, Wiebalck A, Steinau HU. Effects of desmopressin on thrombogenesis in aspirin-induced platelet dysfunction. Br J Haematol 2002;117:658-63.
8. Reiter R, Jilma-Stohlawetz P, Horvath M, Jilma B. Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide Transfusion2005;45:420-6.
9. Richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling NVA 2004.
10. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. Neurology 2009; 72: 1397-402.
11. Valeri CR, Giorgio A, Macgregor H, Ragno G. Circulation and distribution of autotransfused fresh, liquid preserved and cropreserved baboon platelets. Vox Sang 2002;83:347-51.
12. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA Fuster V, Badimon J. Normalization of platelet activity in clopidrogel-treated subjects (J Thrombosis Haemostasis 2006;5: 82-90.
13. Quinn MJ and Fidzgerald DJ.Ticlopedine and clopidrogel.Circulation 1999;100:1667-72
14. Bennett JS.Novel platelet inhibitors.Annual Redv Med 2001;52:161-84.

Literatuur 6.5

1. Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpe A, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. Ann Haematol 1997;74:185-9.
2. Novotny VM, Doorn R van, Witvliet MD, Claas FH, Brand A. Occurence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelets and red blood cells: a prospective study. Blood 1995;85:1736-41.
3. Schnaidt M, Wernet D.Platelet-specific antibodies in female blood donors after pregnancy. Transfus Med 2000; 10: 77-80.
4. Sintnicolaas K, Marwijk-Kooij M van, Prooijen HC van, Dijk BA van, Putten WL van, Claas FH, et al. Leukocyte depletion of random single donor platelet transfusions does not prevent secondary human leukocyte antigenalloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. Blood 1995;85:824-8.

5. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. N Engl J Med 1997;337:1861-9.
6. Van de Watering L, Hermans J, Witvliet M, Versteegh M, Brand A. HLA and RBC immunization after filtered and buffy-coat depleted blood transfusion in cardiac surgery: a randomized controlled trial.Transfusion 2003;43:765-71.

Literatuur 6.5.2.1 major ABO

1. Brand A, Sintnicolaas K, Claas FH, Eernisse JG. ABH antibodies causing platelet transfusion refractoriness. Transfusion 1986;26:463-6.
2. Heal JM, Rowe JM, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusions. Eur J Haematol 1993; 50: 110-7.
3. Julmy F, Ammann RA, Taleghani BM, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inerior to that of ABO-identical PTLs. Transfusion 2009; 49: 21-33.
4. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. Transfusion 1989;29:384-9.
5. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. Blood 1993;82:993-9.
6. TRAP Slichter ea NEJM 1997.

Literatuur 6.5.2.2. minor ABO

1. Aubuchon JP, Wildt-Eggen J de, Dumont LJ, for BEST, Reducing the variation in performance of antibody titrations. Vox Sang 2008;95:57-65.
2. Cooling L. ABO and platelet transfusion therapy. Immunohematology 2007; 23: 20-33.
3. Fung MK, Downes KA, Shulman IA. Transfusion of platelets containing ABO incompatible plasma: a survey of 3158 American laboratories. Arch Pathol Lab Med 2007;131: 909-16.
4. Harris SB, Josephson CD, Kost CB, Hillyer CD. Non-fatal intravascular hemolysis in a pediatric patient after after transfusion of a platelet unit with high titer anti-A. Transfusion 2007; 47: 1412-7.
5. Heal JM, Rowe JM, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusions. Eur J Haematol 1993; 50: 110-7.
6. Mair B, Benson K, Transfusion 1998; 38: 51-52.
7. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of group platelet transfusion Transfusion 2000; 40:9002-6.
8. Valbonesi M, De Luigi MC, Lercari G, Florio G, Bruni R, Van Lint MT , Occhini D. Acute intravascular hemolysis in two patients transfused with dry platelet units obtained from the same ABO incompatible donor. Int J Artif Organs 2000; 23: 642-6.

Literatuur 6.5.2.3

1. Atoyebi W, Mundi N, Croxton T.Is it necessary to administer anti-Rh-D to prevent Rh-D immunization after transfusion of D+ platelet concentrates. Br J Haematol 2000; 111: 980-3
2. Cid J, Lozano M. Risk of anti-D alloimmunization after transfusion of platelets from D+ donors to D-negative recipients. Transfusion 2005 ; 45 : 453-4.
3. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh-incompatible platelet transfusions.risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients. N Engl J Med 1971;284:942-4.
4. Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO-D incompatibility. Transfus.Med Rev 2003 ;17 :57-68.
5. Mollison PL,Engelfriet CP,Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine.Blackwell Science Ltd. 1997.ISBN 0-86542-881-6.
6. Zeiler Th. A dose of 100 IU intravenous anti-D gammaglobulin is effective for the prevention od Rh-D immunization after Rh-D incompatible single donor platelet transfusion. Vox Sang 1994 ;66 : 243.

Literatuur 6.5.2.3

1. Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and non-immune thrombocytopenia with aminocaproic acid. Arch Intern Med 1989;149:1959.
2. Fernandez F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. Br J Haematol 1985;59:139-48.
3. Fricke W. Lack of efficacy of tranexamic acid in thrombocytopenic bleeding. Transfusion 1991 ;31:345-8.
4. Garewal HS, Durie BGM. Antifibrinolytic therapy with amino caproic acid for the control of bleeding in trombocytopenic patients. Scand J Haematol 1985;35:497.
5. Kristensen J, Killander A, Hippe E ea. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. Haemostasis 1997 ; 26(suppl) : 159-164.
6. Leebeek FWG, Eikenboom HCJ. Recombinant factor VIIa : plaatsbepaling in de hematologische praktijk. Ned Tijdschrift voor Hematologie 2008 ;5 : 166-74.
7. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, Gaetano G de. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. Lancet 1982;2:1013-5.
8. Pihusch M, Bagigalupa A, Szer J, Von Depka M, Gaspar-Blaudschun B, Hyveled L, Brenner B. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. J Thrombosis Haemostasis 2005 ;3 : 1935-44.
9. Salama A,Rieke M, Kiesewetter H, Depka M von. Experiences with recombinat FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia. Ann Hematol 2009 ; 88 : 11-15.

Literatuur 6.5.3.2 IVIG

1. Kekomaki R, Elfenbein G, Gardner R, Graham-pole J, Mehta P, Gross S. Improved response of patients refractory to random-donor platelet transfusions by intravenous gammaglobulin. Am J Med 1984; 1999-231.
2. Kickler T, Braine HG, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K. A randomized placebo-controlled trial of intraveneus gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. Blood 1990; 75: 313-6.
3. Knupp C, Chamberlain JK, Raab SO. High-dose intravenous gammaglobulin in alloimmunized platelet transfusion recipients. Blood 1985;65: 776.
4. Schiffer CA, Hogge DE, Aisner J, Dutcher JP, Lee EJ,Papenberg D. High-dose intravenous gammaglobulin in alloimmunized platelet transfusion recipients. Blood 1984; 64: 937-40.
5. Siemons L, Colpin G, Muylle L,Bock R de,Peetermans ME. Improved response of an Rh-positive patient with aplastic anemia to donor platelet transfusions with intravenous anti-D Rhesus antibodies. N Engl J Med 1987;317: 1667-8.
6. Zeigler ZR, Shadduck RK, Rosenfield GS,Mangan KF, Winkelstein A, Oral A, Ramsey GE, Duquesnoy RJ. High-dose intravenous gammaglobulin improves responses to single donor platelets in patients refractory to platelet transfusion. Blood 1987;70:1433-6.

Literatuur 6.6.1 plasma

1. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol 2004; 126: 139-52.
2. Roback JD, Caldwell S, Carson J ea. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. Transfusion 2010;50: 1227-39.
3. Northern Neonatal Nursing Initiative (NNN) Trial Group. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma , gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. Eur J Pediatr 1996;7: 580-8.
4. Aken WG van, Briet E, Dudok de Wit C, Kunst AJM, Meer J van der. Zijn er nog indicaties voor het transfunderen van plasma? Ned Tijdschr Geneeskd 1991;135:1631-4.

Literatuur 6.6.2

1. Barbot J, Costa E, Guerra M ea. Ten years of prophylactic treatment with fresh frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result from congenital deficiency of von Willebrand factor cleaving protease. Br J Haematol 2001;113:649-51.
2. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Knoll G. Goodship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 908-11.
3. Heuvelink AE, Loo DM te, Monnens LA. Hemolytisch uremisch syndroom op de kinderleeftijd. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:620-5.
4. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1988;2:279-85.
5. Loirat C. [Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects]. Arch Pediatr 2001;8(Suppl 4):S776-84.
6 Noris M, Remuzzi G . Atypical hemolytic-uremic syndrome..N Engl J Med. 2009 22;361(17):1676-87.
7 Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children.Pediatr Nephrol. 2009 Jan;24(1):19-29.
8 Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB; European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome.Pediatr Nephrol. 2009 ;24(4):687-96.
9 Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB; European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders.Kidney Int. 2006 70(3):423-31.
10 Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H, Sibai B. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. Am J Obstet Gynecol. 2009 ;200(4):381.e1-6.
11 Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V.Pregnancy associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations.J Am Soc Nephrol. 2010;21(5):859-67.

Literatuur 6.6.4

1. Alvarez-Larran A, Del Rio j, Ramirez C, ea. Methylene blue photoinactivated plasma vs fresh frozen plasma as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Vox Sang 2004; 86: 246-51
2. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic trombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1966;45:139-59.
3. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 1991;325:398-403.
4. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin SJ, Murphy MF, A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.Transfusion Medicine 2007; 17: 17-35
5. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1977;50:413-7.
6. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N Engl J Med 1977;297:1386-9.
7. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999;42:381-9.

8. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999;42:551-62.
9. Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. Best Pract Res Clin Haematol 1998;11:475-95.
10. Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R,Altuntas F, Sungur M, Serin IS, Sari I, Cetin M. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2005; 11: 211-7
11. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000;96:1223-9.
12. Harrison CN, Lawrie AS, Iqbal A, Hunter A, Machin SJ. Plasma exchange with solvent/detergent-treated plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1996;94:756-8.
13. Henon P. [Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]. Presse Med 1991;20:1761-7.
14. Horowitz MS, Pehta JC. SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. Vox Sang 1998;74(Suppl 1):231-5.
15. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999;42:532-50.
16. Martin JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin JW, Hess JW,Morrison JC, Wiser WL. Plasma exchange for preeclampsia. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-ecclampsia with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1990; 62: 126-137
17. Mintz PD, Neff A, Menotove JE ea. A randomized controlled phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma prepared with with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2006;46: 1693-1704
18. Moake J, Chintagumpala M, Turner N, McPherson P, Nolasco L, Steuber C, et al. Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocy topenic purpura. Blood 1994;84:490-7.
19. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? Br J Haematol 1994;87:317-20.
20. Owens MR, Sweeney JD, Tahhan RH, Fortkolt P. Influence of type of exchange fluid on survival in therapeutic apheresis for thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis 1995;10:178-82.
21. Rio-Garma J del, Alvarez-Larran A, Martinez C ea. Methylene blue-photoinactivated plasma vesus quarantaine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. Br J Haematol 2008; 143: 39-45
22. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, Buskard NA, Sutton DM, Benny WB. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. Br J Haematol 1998;103:1031-6.
23. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. Br J Haematol 1996;94:383-6.
24. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991;325:393-7.
25. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2000;109:496-507.
26. Ruggenenti P, Remuzzi G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1996;56:191-207.
27. Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent-detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Vox Sang 2007; 93: 154-8.

Literatuur 6.6.4

1. Abraham B, Baud O, Bonnet E, Roger PM, Chossat I, Merle C, Reynes J. [Thrombotic microangiopathy during HIV infection. A retrospective study performed in infectious diseases units in southern France]. Presse Med 2001;30:581-5.
2. Au W-Y, Ma ES, Lee T-L, Lie AKW, Kwong Y-L. Successfull treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. Br J Haematol 2007;137: 475-8
3. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantationassociated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. BMT 2002;30: 709-15
4. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. Lancet 1999;354:1327-30.
5. Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. Best Pract Res Clin Haematol 1998;11:475-95.
6. Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J ea. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2007;8: 177-8
7. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. Br J Haematol 2001;113:58-64.
8. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB.Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. Transfusion 2004; 44: 294-304
9. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K,Vesely S K. Rutiximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis linical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune mediated disorders. J Clin Apheresis 2006;21:49-56
10. Gordon LI, Kwaan HC. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34:140-7.
11. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome. a new clinical entity. Blood 1991;77:306-10.
12. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. Am J Hematol 1994;47:283-9.
13. Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 2000;356:269-70.
14. Hymes KB, Karpatkin S. Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. Semin Hematol 1997;34:117-25.
15. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for cancer related hemolytic uremic syndrome. Ther Apher 2000;4:201-6.
16. Kapteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. A , Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukencephalopathy syndrome.Ann Oncol 2007; 18: 1745-7.
17. Kar NC van de, Monnens LA. The haemolytic-uraemic syndrome in childhood. Best Pract Res Clin Haematol 1998;11:497-507.
18. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patiënt. Acta Haematol 2001;106:52-6.
19. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. Ann Intern Med 1973;79:368-75.
20. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1988;2:279-85.
21. Loirat C. [Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects]. Arch Pediatr 2001;8(Suppl 4):S776-84.

22. Man AM de, Smulders YM, Roozendaal KJ, Frissen PH. HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 2 cases and a review of the literature. Neth J Med 1997;51:103-9.
23. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol 2001;8:286-93.
24. Murgo AJ. Thrombotic microangiopathy in the cancer patiënt including those induced by chemotherapeutic agents. Semin Hematol 1987;24:161-77.
25. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;14:495-504.
26. Pisoni R, Ruggenenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. Drug Saf 2001;24:491-501.
27. Schriber JR, Herzig GP. Transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34:126-33.
28. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. JAMA 1999; 281: 806-10,
29. Sundram F, Roberts P, Kennedy B, Pavord S.Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin treatment. Postgrad Med J.2004;80:551-2.
30. Verburgh CA, Vermeij CG, Zijlmans JM, Veen S van, Es LA van. Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1332-7.
31. Michail M et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. The Cochrane Collaboration 2009, Issue 1 (http://www.thecochranelibrary.com)

Literatuur 6.6.4.3

1. Kaplan AA.Therapeutic plasma exchange. Blackwell 1999:59.
2. Ziselman EM, Bongiovanni MB, Wurzel HA. The complications of therapeutic plasma exchanhe. Vox Sang 1984; 46:270-6.

Literatuur 6.6.5.2

1. Bejamin RJ, Antin JH. ABO incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity Transfusion 1999;39: 1273-4.
2. Bianco C. Choice of human plasma preparations for transfusion. Transfus Med Rev 1999;13:84-8.
3. Shanwell A, Anderson T M-L, Rostgaard K, Edgren G, Norda R, Nyren O ea. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. Vox Sang 2009; 96: 316-23.

HOOFDSTUK 7: TRANSFUSIEREACTIES EN GERELATEERDE AANDOENINGEN

7.1. Opzet

Na een algemene inleiding over bijwerkingen van transfusie van bloedproducten en de differentiaaldiagnostiek en behandeling van acute transfusiereacties (7.1) worden in dit hoofdstuk eerst niet-infectieuze complicaties (7.2) en vervolgens infectieuze complicaties van bloedtransfusies (7.3) behandeld.

7.1.1 Algemene inleiding

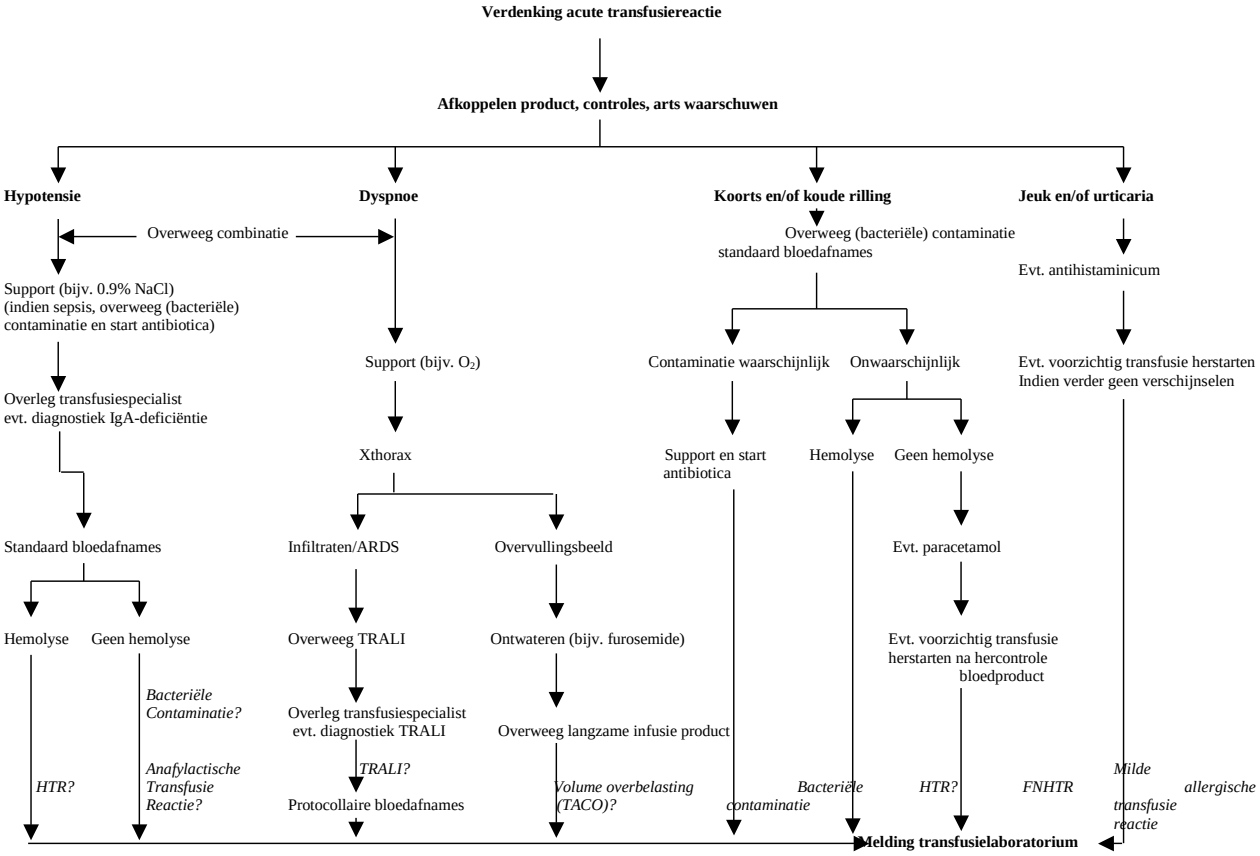
De tijdige herkenning en behandeling van transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen is zowel voor clinici, verpleegkundigen, het laboratorium als de bloedbank van groot belang (Andrzejewski 2007). Dit rechtvaardigt een apart deel van deze richtlijn. De eisen waaraan een ziekenhuis moet voldoen betreffende de bewaking van de transfusieketen, zoals het beschikken over een functionerende bloedtransfusiecommissie, een hemovigilantie-functionaris, een hemovigilantiemedewerker en een opleidings- en bijscholingsplan voor alle betrokkenen in de transfusieketen worden besproken in Hoofdstuk 9.

Transfusiereacties kunnen op een aantal manieren worden ingedeeld. Voor deze richtlijn is gekozen voor een oorzakelijke indeling, en wel in niet-infectieuze en infectieuze complicaties. Daarnaast wordt ook een indeling in acute symptomen tijdens of binnen 24 uur na de transfusie en niet-acute symptomen 24 uur na de transfusie gehanteerd. Alle acute reacties, behalve die door bacteriële contaminatie, zijn niet-infectieus. Acute reacties behoeven een acuut diagnostisch en zonodig therapeutisch beleid. Om deze reden wordt hieronder eerst aandacht besteed aan de diagnostiek en behandeling van acute transfusiereacties.

7.1.2 Differentiaaldiagnostiek bij (verdenking op) een van acute transfusiereacties

Schema 7.1: Differentiaaldiagnostiek en behandeling van acute transfusiereactie[1]

1: voorbeeld van bestaand protocol



HTR=hemolytische transfusiereactie. FNHTR= febriele niet-hemolytische transfusiereactie
TACO=transfusion-associated circulatory overload. TRALI=Transfusion Related Acute Lung Injury

Toelichting op schema 7.1:

1. *Hypotensie*:
   - Uitsluiten acute hemolytische transfusiereacties (zie punt 3)
   - Overweeg bacteriële contaminatie, sepsis (zie punt 3)
   - Overweeg anafylactische reactie (zie punt 2 en 3)
   - Overweeg TRALI (zie punt 2)
   - Overweeg niet-transfusie gerelateerde oorzaak

2. *Dyspnoe*:
   - Overvulling uitsluiten op klinisch beeld. Let op vochtbalans. X-thorax op indicatie; indien overvulling/TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload) ontwateren en bij goede respons langzame toediening van product overwegen
   - Overweeg anafylactische reactie (huidverschijnselen, glottisoedeem), (zie punt 4)
   - Indien geen anafylactische reactie of overvulling, overweeg Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI), X-thorax

3. *Koorts*:
   - ≥ 2°C temperatuur stijging en/of koude rilling: overweeg bacteriële contaminatie, neem bloedkweken (aeroob/anaeroob) van patiënt en product; bij sepsis als zodanig behandelen en antibiotica starten; overweeg hemolytische transfusiereactie (zie paragraaf 7.2); alles negatief: zie paragraaf 7.2 ((F)NHTR).
   - < 2°C stijging zonder koude rilling: verklaarbaar door klinische conditie patiënt? (let op temperatuurcurve); heeft patiënt 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's) of andere koortswerende medicatie (paracetamol) gebruikt?; Indien geen aanwijzingen voor bacteriële contaminatie of verwisseling en hemolyse uitgesloten: eventueel paracetamol geven en bij daling temperatuur en goede conditie van de patiënt overwegen de transfusie te herstarten.

4. *Jeuk/urticaria*:
   - Indien geen anafylactische symptomen (zoals glottisoedeem, hypotensie, shock): overweeg toediening antihistaminicum. Bij goede respons kan de transfusie worden herstart.

Onderstaande aanbevelingen zijn gebaseerd op meningen van experts en internationale richtlijnen (evidence niveau 4).

Aanbevelingen 7.1.2

1. Een verpleegkundige moet na het starten van de transfusie van elke nieuwe eenheid de patiënt **5 à 10 minuten** observeren. Aan het einde van deze periode dienen de vitale functies te worden geregistreerd. Vastgelegd moet worden welke parameters met welke frequentie tijdens transfusie worden vervolgd (pols, temperatuur, tensie en dergelijke).
2. Bij (verdenking op een) transfusiereactie anders dan jeuk of urticaria dient de transfusie te worden gestopt en in overleg met de behandelend arts dient de eenheid zo nodig te worden afgekoppeld. Het infuussysteem dient in situ gelaten te worden. Ook is snel en gericht onderzoek nodig door het bloedtransfusielaboratorium.
3. Voor de differentiaal diagnostiek en behandeling van acute transfusiereacties moet de behandelend arts worden ingeschakeld. De behandelend arts wordt aanbevolen hierbij het bovenstaand schema 7.1 "verdenking acute transfusiereactie" (inclusief toelichting) of een aan de locale situatie aangepast eigen schema te hanteren. Voor meer gedetailleerde aanbevelingen bij (verdenking op) specifieke reacties: zie paragraaf 7.2.
4. Indien wel anafylactische symptomen (zoals glottisoedeem, dyspnoe, hypotensie, shock): onmiddellijk de eenheid afkoppelen, neutrale infusievloeistof (bijvoorbeeld 0,9% NaCl) aanhangen en als anafylactische reactie behandelen: antihistaminica, corticosteroïden en eventueel adrenaline. Overleg met transfusiespecialist over diagnostiek naar IgA deficiëntie. Zie verder paragaaf 7.2.3.
5. Alvorens de eenheid af te koppelen dient deze eerst afgesloten ('gekocherd') te worden, om zodoende reflux van bloed van patiënt naar donoreenheid te voorkomen.

6. Indien het bloedproduct wordt afgekoppeld dient dit zo snel mogelijk aan het bloedtransfusielaboratorium te worden geretourneerd voor nader onderzoek. Voorschriften voor afkoppelen, transport- en bewaarcondities en wijze van bemonstering dienen in het ziekenhuis aanwezig te zijn en te worden gevolgd.
7. Melding: Transfusiereacties moeten allereerst gemeld worden aan de behandelend arts en het bloedtransfusielaboratorium. Bij elke verdenking op een transfusiereactie of incident met mogelijke consequenties voor andere producten van deze donor(en) (bijvoorbeeld: verdenking op bacterieel of viraal besmette eenheid, verdenking op Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)) dient zo snel mogelijk contact opgenomen te worden met Sanquin Bloedvoorziening. De hemovigilantiefunctionaris van het ziekenhuis meldt alle reacties en incidenten aan het TRIP (Transfusie Reacties in Patiënten) Landelijk Hemovigilantie Bureau. Ernstige reacties c.q. calamiteiten moeten ook aan de Inspectie voor de GezondheidsZorg (IGZ) worden gemeld. Voor meldingen en definities van ernst, zie www.tripnet.nl.
8. Het bloed voor compatibiliteitsonderzoek (ook wel kruisbloed genoemd) dient zeven dagen te worden bewaard bij maximaal 4 tot 8°C ten behoeve van eventueel onderzoek op transfusiereacties.
9. Systematisch onderwijs aan verpleegkundigen op het gebied van voorkomen, herkennen en handelen bij transfusiereacties is aangewezen.
10. Ieder ziekenhuis dient behalve over een hemovigilantiefunctionaris ook over een hemovigilantiemedewerker te beschikken. Een belangrijke taak van de hemovigilantiemedewerker is het scholen van alle personen die betrokken zijn bij het voorschrijven en toedienen van bloedproducten (zie Hoofdstuk 9.3).
11. De werkgroep is van mening dat hemovigilantie zowel transfusies van (kort houdbare) bloedproducten als bloedbesparende technieken dient te omvatten.

7.2 Niet-infectieuze complicaties van transfusies

Ook de in 7.2 geformuleerde aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op level 4 evidence, dat wil zeggen expert opinions, internationale richtlijnen en handboeken. Als er sterkere evidence dan van niveau 4 is, wordt dat in de tekst aangegeven.

7.2.1 Acute hemolytische transfusiereactie

Van een acute hemolytische transfusiereactie is sprake bij een verhoogde afbraak van erytrocyten optredend binnen enkele minuten na aanvang tot 24 uur na afloop van een transfusie. Verschijnselen kunnen zijn: bloeddrukdaling ≥ 20 mmHg systolisch en/of diastolisch, koorts/koude rilling, misselijkheid/braken, rugpijn, donkere of rode urine, geen of geringe Hb-stijging of onverwachte Hb-daling.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een acute hemolytische transfusiereactie is meestal het gevolg van een transfusie met (een) ABO incompatibel(e) bloedproduct(en) veroorzaakt door administratieve fouten (Rudmann 1995, Mollison 1997, Sazama 1990, Linden 2000, SHOT 2008). De kans op het optreden van een fatale reactie is onder andere afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed, de klinische toestand van de patiënt en de tijd verlopen tussen de start van de

transfusie en de start van de behandeling (Rudmann 1995, Sazama 1990, SHOT 2008). Ook incompatibele eenheden plasma en trombocytenconcentraten kunnen door antistoffen hemolyse geven en in zeldzame gevallen een acute hemolytische transfusiereactie. Antistoffen tegen ABO-antigenen (zowel van het IgM als van het IgG type) zijn in staat zeer efficiënt het complementsysteem te activeren en daarmee een ernstige hemolyse te veroorzaken.
Ook andere antistoffen kunnen een acute hemolytische transfusiereactie veroorzaken. Door activatie van het complementsysteem komen anafylatoxinen (C5a, C4a, C3a), serotonine en histamine vrij, die vervolgens een deel van de klinische verschijnselen waarmee een acute hemolytische transfusiereactie gepaard gaat, veroorzaken. Via verschillende mechanismen wordt de stollingscascade geactiveerd en ontstaat diffuse intravasale stolling. Door het vrijkomen van hemoglobine in bloedplasma ontstaat hemoglobinurie; de acute nierfunctiestoornis wordt voornamelijk veroorzaakt door renale ischaemie (Rudmann 1995, Mollison 1997).
De acute hemolytische transfusiereactie is gelukkig zeldzaam, maar de ware incidentie is moeilijk vast te stellen door onderrapportage, tevens kan de diagnose gemist worden doordat de klinische verschijnselen niet specifiek zijn. In de TRIP-rapporten 2003-2007 wordt een incidentie van 1 per 43.796 toegediende bloedproducten gevonden (TRIP-rapporten).
De klinische verschijnselen van een acute hemolytische transfusiereactie kunnen al optreden na transfusie met een minimale hoeveelheid incompatibel bloed, de meest ernstige reacties worden echter doorgaans na transfusie van grotere hoeveelheden (> 200 mL) gezien. De meest frequente verschijnselen zijn koorts en koude rillingen, maar soms begint deze transfusiereactie met een gevoel van algemene malaise en rugpijn. Daarnaast kunnen dyspnoe, een licht gevoel in het hoofd, pijn op de infusieplaats of pijn op de borst en misselijkheid optreden. Soms is hemoglobinurie het eerste verschijnsel. In de meest ernstige gevallen ontstaan hypotensie en shock, acute nierinsufficiëntie met anurie en een (sterk) verhoogde bloedingsneiging door diffuse intravasale stolling. Bij bewusteloze patiënten of patiënten onder narcose kan een verhoogde bloedingsneiging het eerste (of enige) symptoom zijn van een acute hemolytische transfusiereactie.
Differentiaal diagnostisch dient gedacht te worden aan auto-immuun hemolytische anemie, koude-agglutininesyndroom en niet-immunologische oorzaken zoals transfusie van een sterk hemolytisch erytrocytenconcentraat (bijvoorbeeld door bevriezing of verhitting van de eenheid erytrocyten), de infusie van hypotone vloeistoffen, hemolytische anemie door erytrocytaire enzymdeficiënties (G6PD, Pyrovaatkinase), paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, hemolyse door kunst hartkleppen, microangiopathische hemolytische anemie (bijvoorbeeld HUS), door medicamenten geïnduceerde intravasculaire hemolyse en infecties zoals malaria of clostridium.

Conclusies 7.2.1

Niveau 3	Het snel, binnen enkele minuten tot uren, na het starten van een transfusie van een bloedproduct optreden van verschijnselen zoals koorts, koude rillingen, flushing, hypotensie en/of dyspnoe, kan wijzen op een acute hemolytische transfusiereactie. *C Rudmann 1995, Mollison 1997*

Niveau 3	Acute hemolytische transfusiereacties zijn zeldzaam maar kunnen zeer ernstig verlopen en zijn veelal het gevolg van administratieve fouten in de transfusieprocedure. De kans op het optreden van een fatale reactie is onder andere afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed, de klinische toestand van de patiënt en de tijd verlopen tussen de start van de transfusie en de start van de behandeling. *C Rudmann 1995, Sazama 1990, SHOT 2008*

Niveau 3	Behandeling van een acute transfusiereactie bestaat uit het direct staken van de transfusie, handhaven van een adequate nierfunctie en bestrijding van de gevolgen van eventuele diffuse intravasale stolling (DIS) en/of verhoogde bloedingsneiging. *C Rudmann 1995, Mollison 1997*

Aanbevelingen 7.2.1

1. Bij (verdenking op) een acute hemolytische transfusiereactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt en de eenheid afgekoppeld te worden, bloed worden afgenomen voor serologisch onderzoek, Hb en hemolyse parameters en met behandeling (zie aanbeveling 2) gestart te worden.
2. De behandeling van een acute hemolytische transfusiereactie begint met maatregelen die de diurese in stand houden:
   - NaCl 0.9% infuus
   - Diuretica toedienen (furosemide), overweeg mannitol
   - Bij shock dienen inotropica overwogen te worden
   - De verdere behandeling is symptomatisch met speciale aandacht voor eventuele diffuse intravasale stolling (DIS)
   - Er is geen plaats voor het toedienen van corticosteroïden
3. Het restant van het betreffende bloedproduct dient direct naar het bloedtransfusielaboratorium te worden geretourneerd om de oorzaak van de transfusiereactie te kunnen achterhalen.
4. Administratief en laboratoriumtechnisch onderzoek naar de oorzaak van de transfusiereactie dient zo spoedig mogelijk gedaan/aangevraagd te worden.
5. Bij verdenking op foutieve vermeldingen op het etiket van het geleverde bloedproduct dient met spoed contact te worden opgenomen met Sanquin Bloedvoorziening.
6. Afhankelijk van de aard van de transfusiereactie zal conform het geldend ziekenhuisprotocol melding worden gedaan aan TRIP / Sanquin Bloedvoorziening / IGZ.

7.2.2 Uitgestelde (of vertraagde) hemolytische transfusiereactie

Van een uitgestelde (of vertraagde) hemolytische transfusiereactie wordt gesproken indien er sprake is van verhoogde afbraak van erytrocyten optredend langer dan 24 uur na een transfusie tot maximaal 28 dagen erna. Verschijnselen zoals onverklaarde Hb daling, donkere urine, koorts/koude rillingen en icterus zijn kenmerkend voor een uitgestelde hemolytische transfusiereactie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Door transfusie van bloedproducten, zowel erytrocyten als trombocyten, kunnen antistoffen tegen antigenen op getransfundeerde erytrocyten worden gevormd. Na transfusie van erytrocyten ontwikkelt 8,4% van de ontvangers klinisch relevante antistoffen gericht tegen erytrocyten antigenen (Redman 1996). IgG-allo-antistoffen tegen erytrocyten kunnen in de loop van de tijd zodanig zwakker worden dat ze niet meer aantoonbaar zijn. Wanneer er dan erytrocyten worden toegediend die het betreffende antigeen bezitten, zullen de antistoffen door een zogenoemde secundaire immuunrespons binnen korte tijd in grote hoeveelheden worden gevormd (geboosterd) waardoor de getransfundeerde erytrocyten alsnog worden afgebroken. Een bekend voorbeeld zijn Kidd antistoffen. Dit kan zich uiten in het optreden van klinische verschijnselen als koorts, koude rilling, hemoglobinurie en een daling van het Hb bij afwijkende hemolyse parameters (LDH) en ongeconjugeerde bilirubine stijging, haptoglobine daling (Issit 1998). Daarom dient er met klinisch belangrijke allo-antistoffen tegen erytrocyten die zijn vastgesteld rekening te worden gehouden bij alle verdere transfusies gedurende het gehele leven van de ontvanger. Dit geldt ook als de antistoffen niet meer aantoonbaar zijn vanwege het risico op een uitgestelde hemolytische transfusiereactie door boostering van de antistoffen. Bij het aantonen van klinische relevante antistoffen verdient het aanbeveling de patiënt en/of de laboratoriumhistorie te controleren op het optreden van een eventuele uitgestelde hemolytische transfusiereactie.

Conclusies 7.2.2

Niveau 3	De vorming van antistoffen tegen erytrocyten is een frequente complicatie van bloedtransfusies. *C Redman 1996*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat 8,4% van de ontvangers van erytrocytentransfusies klinisch relevante antistoffen ontwikkelt gericht tegen erytrocyten antigenen. *C Redman 1996*

Niveau 3	Patiënten die IgG-allo-antistoffen tegen erytrocyten hebben, die niet meer aantoonbaar zijn, kunnen na transfusie met erytrocyten met het betreffende antigeen een uitgestelde hemolytische transfusiereactie ontwikkelen. *C Issitt 1998*

Overige overwegingen

Zowel bij het aanvragen van een bloedtransfusie als bij de diagnostiek van onbegrepen transfusiereacties en of onverklaarbare bloedafbraak is kennis over de erytrocytantistof voorgeschiedenis van de patiënt van groot belang. Deze informatie dient gedurende het gehele leven van de patiënt direct toegankelijk te zijn. Het landelijk registratiesysteem TRIX (Transfusie Register Irregulaire antistoffen en X-(kruis)proefproblemen) is een landelijke database, waarin bevestigde irregulaire antistoffen (zie 3.3.3) geregistreerd kunnen worden. Het is van groot belang dat alle ziekenhuizen aangesloten zijn op dit systeem, bijdragen aan de registratie en dit register voor transfusie raadplegen. Hoewel een transfusiekaart, die aan de patiënt wordt uitgereikt indien er sprake is van irregulaire antistoffen een hulpmiddel is, blijkt dat in de praktijk echter niet sluitend te zijn.

Aanbevelingen 7.2.2

1. Gegevens met betrekking tot de aanwezigheid van erytrocytenantistoffen dienen in de transfusiehistorie van de patiënt te worden opgenomen.
2. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt alsmede TRIX (Transfusie Register Irregulaire antistoffen en X-(kruis)proefproblemen) geraadpleegd te worden (zie 3.3.3).
3. Irregulaire erytrocyten antistoffen dienen te worden geregistreerd in TRIX.
4. Indien na recente transfusie klinisch relevante antistoffen worden aangetoond, verdient het aanbeveling om de patiënt en/of de laboratoriumhistorie te controleren op een eventuele uitgestelde (hemolytische) transfusiereactie.

7.2.3 Anafylactische transfusiereactie

Van een anafylactische transfusiereactie wordt gesproken indien er sprake is van een snel verlopende allergische reactie welke optreedt binnen enkele seconden na start tot kort na afloop van transfusie en die gekenmerkt wordt door systemische (respiratoire, cardiovasculaire of gastro-intestinale) verschijnselen. Verschijnselen die zich daarbij kunnen voordoen zijn: in- en expiratoire stridor, bloeddrukdaling ≥ 20 mm Hg systolisch en/of diastolisch, misselijkheid/braken, diarree, rugpijn. Indien zich bij een allergische reactie alleen jeuk en/of huidverschijnselen (urticaria) voordoen, spreken we van een “andere allergische reactie”. Deze wordt in de volgende subparagraaf 7.2.4 behandeld.

Wetenschappelijke onderbouwing

Binnen enkele seconden tot minuten na de start van transfusie kan een potentieel ernstige reactie optreden, waarbij behalve eventueel aanwezige allergische huidverschijnselen (jeuk, urticaria) tevens sprake is van systemische verschijnselen zoals luchtwegobstructie

(glottisoedeem, bronchospasme, cyanose), circulatoire collaps (bloeddrukdaling, tachycardie, aritmie, shock en bewustzijnsverlies), of gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid, braken, diarree). Oorzaken van een dergelijke anafylactische transfusiereactie kunnen zijn: preëxistente antistoffen tegen serumeiwitten zoals IgA, albumine, haptoglobine, alfa-1-antitrypsine, transferrine, C3, C4 of allergenen in het donorbloed waartegen de ontvanger in het verleden is gesensibiliseerd zoals: medicijnen (penicilline, Aspirine), voedingsbestanddelen, middelen die gebruikt worden bij de productie en sterilisatie van bloedafname- en bloedtoedieningssystemen (formaldehyde, ethyleenoxide). In zeldzame gevallen kan passieve overdracht van IgE-antistoffen van de donor naar de ontvanger optreden.
Niet in alle gevallen ligt aan een anafylactische transfusiereactie een IgE mechanisme ten grondslag en in de praktijk wordt meestal geen oorzaak vastgesteld (Vamvakas 2007, Gilstad 2003).

Anafylactische transfusiereacties zijn een belangrijke oorzaak van transfusie gerelateerde morbiditeit. Jaarlijks worden ongeveer 18 anafylactische reacties van ernstgraad 2 (zie definities zoals gebruikt door TRIP op www.tripnet.nl) of hoger aan TRIP gemeld (globaal 1:40.000 bloedproducten) (TRIP rapport 2007). Zij worden bij alle typen bloedproduct gemeld, maar komen relatief vaker voor bij toediening van trombocyten of plasma (TRIP rapport 2007).

Anafylactische transfusiereacties kunnen ontstaan door preëxistente anti-IgA antistoffen (zowel IgE- als IgG) bij een ontvanger met IgA deficiëntie (<0,05 mg/dL) of door preëxistent subklasse- of allotype-specifiek anti-IgA bij een ontvanger met een normale IgA titer (Vamvakas, Sandler). IgA deficiëntie komt voor bij 1 op de 500 - 700 Kaukasiërs (Yuan). Niet elk individu die IgA deficiënt is, heeft antistoffen en zelfs in de aanwezigheid van anti-IgA zal niet altijd een anafylactische transfusiereactie optreden. Tot 20% van de anafylactische transfusiereacties zou te wijten zijn aan anti-IgA. Anti-IgA is echter tot 2007 zelden aangetoond als oorzaak van (aan TRIP) gemelde anafylactische transfusiereacties (Gilstad 2003, TRIP rapporten 2003-2007, Sandler 1995). Na een ernstige anafylactische transfusiereactie dient onderzoek naar anti-IgA te worden verricht en indien dit positief uitvalt, kunnen gewassen bloedproducten worden toegediend bij toekomstige transfusies. Bij behoefte aan transfusie met trombocyten of plasma kan gebruik van producten afkomstig van IgA deficiënte donoren overwogen worden (Sandler 1995, Council of Europe 2007).

Haptoglobine deficiëntie met anti-haptoglobine van IgG en IgE specificiteit werd gevonden bij 2% van Japanse patiënten, die werden onderzocht na een anafylactische transfusiereactie. Er zijn ook zeldzame gevallen van anafylactische reacties beschreven bij deficiënties aan plasmafactoren, zoals complement en Von Willebrand-factor (Shimada 2002).

Conclusies 7.2.3

Niveau 3	Slechts in een minderheid van anafylactische transfusiereacties wordt een oorzaak vastgesteld. Antistoffen tegen IgA zijn de meest frequent beschreven oorzaak van anafylactische reacties op (bloed)producten die plasma bevatten. *C Vamvakas 2007, Sandler 1995*

Niveau 4	Anafylactische transfusiereacties worden bij alle typen bloedproduct gemeld, maar komen relatief vaker voor bij toediening van trombocyten of plasma. *D TRIP rapport 2007*

Niveau 3	Haptoglobine deficiëntie met anti-haptoglobine van IgG en IgE specificiteit werd gevonden bij 2% van Japanse patiënten die werden onderzocht na een anafylactische transfusiereactie. Er zijn ook zeldzame gevallen van anafylactische reacties beschreven bij deficiënties aan plasmafactoren, zoals complement en Von Willebrand-factor. *C Shimada 2002*

Aanbevelingen 7.2.3

1. Bij (verdenking op) een anafylactische reactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt te worden (zie schema 7.1) en behandeling te worden ingesteld. Deficiëntie van IgA en aanwezigheid van anti-IgA en anti-IgA subklasse dient overwogen te worden.
2. Alleen bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA of bij aangetoonde IgA deficiëntie (<0,05 mg/dL (= 0,5 mg/L)) dient in het vervolg gebruik te worden gemaakt van een gewassen erytrocytenconcentraat waarbij plasma-eiwitten nagenoeg volledig zijn verwijderd (zie 2.2.1).
3. Bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA of bij aangetoonde IgA deficiëntie (<0,05 mg/dL (= 0,5 mg/L)) dient overwogen te worden bij trombocytentransfusie en bij transfusie van vers ingevroren plasma gebruik te maken van IgA deficiënte donoren. (zie 2.2.7)
4. Indien bij herhaling ernstige anafylactische reacties op erytrocytenconcentraten optreden die niet door een IgA deficiëntie of anti-IgA verklaard kunnen worden, dient in het vervolg een gewassen erytrocytenconcentraten te worden toegediend (zie 2.2.1).

7.2.4 Niet-systemische allergische transfusiereacties

Bij het binnen enkele minuten tijdens transfusie tot enkele uren daarna ontstaan van allergische verschijnselen die zich beperken tot de huid, zoals jeuk, roodheid en urticaria, dient een andere (dat wil zeggen niet-anafylactische) allergische transfusiereactie te worden

overwogen. Bij een dergelijke andere reactie is er geen sprake van respiratoire, cardio-vasculaire of gastro-intestinale verschijnselen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Binnen enkele minuten tot uren na transfusie kunnen allergische huidverschijnselen optreden zoals jeuk, roodheid en urticaria, zonder dat er sprake is van systemische allergische verschijnselen zoals luchtwegobstructie (glottisoedeem, astma, cyanose), circulatoire collaps (bloeddrukdaling, tachycardie, aritmie, shock en bewustzijnsverlies), of gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid, braken, diarree) (Vamvakas 2007).

De benaming allergische transfusiereacties veronderstelt in principe een interactie tussen een allergeen en reeds gevormd IgE, maar in de praktijk wordt hier geen onderzoek naar gedaan. Ook kunnen cytokines afkomstig van trombocyten van de donor aanleiding zijn tot dergelijke reacties (Kluter 1999).

Urticariële reacties kunnen (afhankelijk van de wijze van registratie) bij ongeveer 1-3% transfusies met plasmahoudende bloedproducten optreden (Vamvakas 2007). Jaarlijks worden ongeveer 200 ‘andere allergische reacties’ aan TRIP gemeld: dit is overall 1:3000 geleverde kort houdbare bloedproducten. De frequentie is hoger bij trombocyten-concentraten (globaal 1:600) dan bij plasma (1:1000) en erytrocytenconcentraten.

Door verwijdering van leukocyten voorafgaand aan de opslag van trombocytenconcentraat wordt de frequentie van allergische reacties niet verminderd. Evenmin lijkt de bewaarduur van trombocyten van invloed te zijn op de kans op allergische transfusiereacties (Kluter 1999, Uhlmann 2001, Patterson 1998, Sarkodee-Adoo 1998, Kerkhoffs 2006).

Het gebruik van trombocytenconcentraten waarin 70% van het plasma vervangen is door trombocyenbewaarvloeistof (PAS) lijkt te leiden tot vermindering van allergische transfusiereacties (Kerkhoffs 2006, Rebibo 2008).

Conclusies 7.2.4

Niveau 3	De benaming allergische transfusiereacties veronderstelt in principe een interactie tussen een allergeen en reeds gevormd IgE, maar in de praktijk wordt hier geen onderzoek naar gedaan. Ook kunnen cytokines afkomstig van trombocyten van de donor aanleiding zijn tot dergelijke reacties. *C Kluter 1999*

Niveau 3	Urticariële reacties kunnen (afhankelijk van de wijze van registratie) bij ongeveer 1-3% of meer transfusies met plasmahoudende bloedproducten optreden. *C Vamvakas 2007*

Niveau 3	Door verwijdering van leukocyten voor opslag wordt de frequentie van allergische reacties niet verminderd. Evenmin lijkt de bewaarduur van trombocyten van invloed te zijn op de kans op allergische transfusiereacties. *C Kluter 1999, Uhlmann 2001, Patterson 1998, Sarkodee-Adoo 1998, Kerkhoffs 2006*

Niveau 3	Het gebruik van trombocytenconcentraten, waarin 70% van het plasma vervangen is door trombocytenbewaarvloeistof (PAS), lijkt te leiden tot vermindering van allergische transfusiereacties. *C Kerkhoffs 2006, Rebibo 2008*

Overige overwegingen

In de meeste internationale richtlijnen wordt op basis van expert opinion (bewijsniveau 4) aanbevolen om bij een andere, dat wil zeggen milde en niet-anafylactische, allergische reactie een antihistaminicum toe te dienen; doorgaans kan voorzichtig verder getransfundeerd worden. Na een (of na een tweede) allergische reactie kan bij toekomstige transfusies een antihistaminicum als premedicatie toegediend worden.

Er zijn zeldzame gevallen van clusters van allergische reacties waargenomen, geassocieerd met bepaalde materialen voor het bewerken van donorbloed. Het zogenoemde 'red eye syndrome' ging gepaard met allergische verschijnselen en conjunctivitis bij ontvangers van erytrocyten die waren behandeld met een bepaald filter ter verwijdering van leukocyten (Centers for disease control and prevention 1998). Het is van belang dat tijdig een relevant patroon herkenbaar wordt door de signalering van dit soort transfusiereacties.

Aanbevelingen 7.2.4

1. Aanbevolen wordt om bij een andere (dat wil zeggen milde en niet-anafylactische) allergische transfusiereactie een antihistaminicum toe te dienen; doorgaans kan voorzichtig verder getransfundeerd worden.
2. Na één (of meerdere) andere (dat wil zeggen milde en niet-anafylactische) allergische transfusiereactie kan bij toekomstige transfusies een antihistaminicum als premedicatie toegediend worden.
3. Voor patiënten met andere (dat wil zeggen milde en niet-anafylactische) allergische transfusie reacties hoeven de toe te dienen bloedproducten geen extra bewerkingsstappen, zoals wassen, te ondergaan.

7.2.5 (Febriele) niet-hemolytische transfusiereactie ((F)NHTR) en milde niet-hemolytische koortsreactie

Van een niet-hemolytische (ook wel febriele genoemd) transfusiereactie (NHTR is sprake bij een temperatuurstijging ≥ 2^{o}C met of zonder koude rilling(KR) tijdens of in de eerste twee uur na transfusie met normalisering van de temperatuur binnen 24 uur na transfusie of een

KR binnen dezelfde tijdsperiode. Bij een niet-hemolytische transfusiereactie zijn er verder geen relevante klachten/symptomen en zijn er geen aanwijzingen voor hemolyse, een infectieuze oorzaak of een andere oorzaak.

Van een milde niet-hemolytische koortsreactie is sprake bij een temperatuurverhoging > 1^{o}C (< 2^{o}C) tijdens of in de eerste twee uur na transfusie, met normalisering van de temperatuur binnen 24 uur na transfusie. Ook bij een milde niet-hemolytische koortsreactie zijn er verder geen relevante klachten/symptomen en zijn er geen aanwijzingen voor hemolyse, een infectieuze oorzaak of een andere oorzaak.

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van NHTR varieerde voor de introductie van leukoreductie van 0,5-1% in een algemeen ziekenhuis tot meer dan 10% bij patiënten in een academisch ziekenhuis of een centrum waar hemato-oncologische patiënten behandeld worden (Williamson 1999). Bij TRIP werd in 2008 een frequentie van ongeveer één per 1.000 toegediende bloedproducten gerapporteerd (TRIP rapport 2008). NHTR komen vaker voor na transfusie van trombocyten dan na transfusie van erytrocyten (Heddle 2007, 1995, 1993).

Een NHTR of milde niet-hemolytische koortsreactie kan veroorzaakt worden door:

- antistoffen tegen leukocytenantigenen (HLA-antistoffen);
- stapeling van pyrogene stoffen tijdens opslag van het bloedproduct.

Bij het bewaren van bloedproducten kunnen uit leukocyten pyrogene stoffen vrijkomen, die oplossen in het bloedplasma. Overigens vermindert leukoreductie wel het ontstaan van NHTR maar deze reacties kunnen zeker ook optreden na het toedienen van leukogereduceerde bloedproducten (Heddle 2007).

Koorts of KR kan ook het eerste verschijnsel zijn van - met name - een hemolytische transfusiereactie of posttransfusie bacteriëmie ten gevolge van een bacterieel gecontamineerd bloedproduct. Een Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) kan ook met koorts gepaard gaan, evenals een allergische reactie. Bij de beoordeling van de oorzaak van een temperatuurstijging bij bloedtransfusie dient gelet te worden op de gehele klinische conditie van de patiënt, inclusief de temperatuurcurve.

Meestal wordt geen specifieke oorzaak voor de NHTR vastgesteld en verdwijnen de verschijnselen binnen 24 uur. Koortswerende medicatie (paracetamol, NSAID) kan worden toegediend ter bestrijding van de symptomen.

Voor het standaard toedienen van premedicatie ter preventie van koortsreacties bestaat geen goede onderbouwing (Heddle 2007, Kennedy 2008). Een kleine gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 315 hematologische en oncologische patiënten die met (totaal) 4199 ‘bedside’ leukogedreduceerde erytrocytenconcentraten of trombocytenconcentraten getransfundeerd werden, liet bij gebruik van premedicatie met 500 mg paracetamol en 25mg difenhydramine een ongewijzigde kans op het ontstaan van een transfusiereactie zien (1,44% versus 1,51% bij placebo), maar wel een lichte afname van het aantal koortsreacties (0,35% versus 0,64, p=0.08) (Kennedy 2008). De rol van premedicatie lijkt zinvoller bij patiënten die eerder NHTR hebben vertoond.

Conclusies 7.2.5

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat niet-hemolytische transfusiereactie **(**NHTR) vaker voorkomt bij transfusie van trombocyten dan bij toediening van erytrocyten. *C Heddle 2007*

Niveau 3	Voor standaard toedienen van premedicatie ter preventie van koortsreacties in het kader van transfusies bestaat geen goede onderbouwing. *C Heddle 2007* *B Kennedy 2008*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na gebruik van premedicatie met 500 mg paracetamol en 25 mg difenhydramine er een ongewijzigde kans is op het ontstaan van een transfusiereactie (1,44% versus 1,51% bij placebo), maar er wel een lichte afname is van het aantal koortsreacties (0,35% versus 0,64, p=0.08). *B Kennedy 2008*

Niveau 3	Leukocytenreductie voorkomt geen niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR), maar vermindert de frequentie wel. *C Heddle 2007*

Aanbevelingen 7.2.5

1. De diagnose niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) is een diagnose bij uitsluiting.
2. Een niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) is nooit levensbedreigend, maar transfusiereacties die wel levensbedreigend zijn, zoals acute hemolytische transfusiereactie (AHTR), bacteriële contaminatie en Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI), moeten uitgesloten worden alvorens de diagnose NHTR kan worden gesteld.
3. Bij de beoordeling van de oorzaak van een temperatuurstijging bij bloedtransfusie dient gelet te worden op de gehele klinische conditie van de patiënt, inclusief de temperatuurcurve.
4. Ter bestrijding van de symptomen bij een niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) kan koortswerende medicatie (paracetamol, NSAID) worden toegediend.
5. Indien een acute hemolytische transfusiereactie (AHTR), bacteriële contaminatie en Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) zijn uitgesloten kan overwogen worden de transfusie te hervatten.

7.2.6 Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) is een ernstige longcomplicatie van plasma-bevattende bloedproducten (Palfi 2001). TRALI gaat gepaard met verschijnselen van acute longbeschadiging zoals dyspnoe en hypoxie, welke ontstaan tijdens of binnen zes uur na een transfusie. Op de X-thorax worden bilaterale fijnvlekkige afwijkingen gezien.

Wetenschappelijke onderbouwing

TRALI is adult respiratory distress syndrome (ARDS) of acute lung injury (ALI), dat binnen zes uur na een transfusie van bloedproducten ontstaat en niet te onderscheiden valt van het beeld met een andere pathogenese (TRIP definitie: verschijnselen van acute longbeschadiging zoals dyspnoe en hypoxie, ontstaan tijdens of binnen zes uur na een transfusie, met bilaterale fijnvlekkige afwijkingen op de X-thorax (immunohematologisch en bacteriologisch onderzoek leveren geen bijzonderheden op).
In een internationale consensus-bijeenkomst van het TRALI consensus panel in Canada in 2004 werden criteria opgesteld om te voldoen aan de definitie van (TR)ALI. Overige oorzaken voor (al dan niet transfusiegerelateerde) dyspnoe of hypoxie, met name volume overbelasting, dienen te worden uitgesloten. Indien er een bekende risicofactor voor ALI (bijvoorbeeld sepsis, pneumonie, massale bloedtransfusie of gebruik van hart-long machine) aanwezig is, wordt door de Canadese consensusgroep de benaming ‘possible TRALI’ voorgesteld. (Kleinman 2004). Volgens de werkgroep van het Amerikaanse National Heart, Lung and Blood Institute zou bij een sterke tijdsrelatie (binnen zes uur na aanvang transfusie) tot de transfusie de diagnose TRALI gesteld kunnen worden ondanks aanwezigheid van andere ALI risicofactoren (Kopko 2007, Goldman 2005).

Sinds 2005 worden aan TRIP jaarlijks ongeveer 20 meldingen van TRALI gedaan die vallen binnen de hierboven genoemde definitie. Volgens de literatuur ligt de mortaliteit van TRALI (5 – 15%) lager dan van ALI op basis van andere oorzaken. In 2005 tot en met 2007 zijn er aan TRIP in totaal zes sterfgevallen aansluitend aan TRALI gemeld (imputabiliteit mogelijk, waarschijnlijk of zeker). TRALI is hiermee in Nederland, evenals in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk, de belangrijkste transfusiegerelateerde doodsoorzaak (Goldman 2005, SHOT 2007, FDA 2008).
TRALI met een immunologische oorzaak (“immuungemedieerde TRALI”) wordt veroorzaakt door incompatibele leukocytenantistoffen.
Ook andere biologische actieve stoffen in bloedproducten kunnen leukocyten activeren en TRALI veroorzaken. Beide oorzaken kunnen elkaar versterken (dubbel hit) via een mechanisme, waarbij in eerste instantie een prikkeling van endotheel van het longvaatbed aanwezig is. Vervolgens levert de transfusie de tweede ‘hit’. Volgens sommige auteurs verloopt immuungemedieerde TRALI’s over het algemeen ernstiger dan TRALI waarbij geen immunologische oorzaak wordt aangetoond (Bux 2005).

In Nederland wordt (wegens de hogere kans bij vrouwen op aanwezigheid van HLA antistoffen door zwangerschap) sinds 2007 alleen plasma van mannelijke (nooit-getrans-fundeerde) donors gebruikt voor vers bevroren plasma. Tevens worden aan samengestelde trombocytenconcentraten alleen plasma van mannelijke donors toegevoegd. Naar

verwachting zullen in de loop van 2011 ook aferese trombocyten ten behoeve van pediatrische toepassing alleen van mannen afkomstig zijn.

Naar schatting heeft dit geleid tot een daling met één derde van het totale aantal TRALI meldingen (TRIP rapport 2010).

Conclusies 7.2.6

Niveau 3	Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) of Acute Lung Injury (ALI) bij een patiënt die binnen zes uur na toediening van plasma bevattende bloedproducten ontstaat, is mogelijk Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI). *C Kleinman 2004*

Niveau 3	Imuungemedieerde Transfusion Related Acute Lung Injuries (TRALI's) zijn mogelijk ernstiger dan TRALI waarbij geen immunologische oorzaak wordt aangetoond. *C Bux 2005*

Overige overwegingen

Hoewel leukocytenserologisch onderzoek niet noodzakelijk is voor het stellen van de diagnose TRALI (Kleinman 2004) kunnen de bevindingen wel het donorbeleid (bijvoorbeeld toekomstige donaties van betrokken donors) ondersteunen. Omdat een TRALI een donor gebonden reactie is, dient de reactie zowel aan TRIP als aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld en als de ernstgraad 2 of hoger is, ook aan IGZ.

Aanbevelingen 7.2.6

1. Bij elke verdenking op Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) dient een X-thorax te worden gemaakt.
2. (Mogelijke) Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) is een klinische diagnose.
3. Voor het stellen van de diagnose Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) dienen overige oorzaken voor (al dan niet transfusiegerelateerde) dyspnoe of hypoxie, met name volume overbelasting, te worden uitgesloten.
4. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) moet behalve aan TRIP ook worden gemeld aan Sanquin Bloedvoorziening.
5. Bij elke transfusiereactie die aan de definitie van Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) voldoet, moeten de donor(s) en de patiënt (in het geval van toediening van een leukocyten bevattend bloedproduct) worden onderzocht op antistoffen tegen HLA en/of granulocyten. Sanquin Bloedvoorziening coördineert dit onderzoek.

7.2.7 Volumeoverbelasting/Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO)

Volumeoverbelasting of overvulling ten gevolge van transfusie van een bloedproduct wordt ook wel Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) genoemd. Er is sprak van TACO indien tijdens of binnen zes uur na transfusie de patiënt een of meer van de volgende symptomen ontwikkelt: dyspnoe, orthopnoe, cyanose, tachycardie >100/min, enkeloedeem of verhoogde centraal veneuze bloeddruk. Verdere niet-specifieke symptomen zijn hoofdpijn, een strak gevoel op de borst en een droge hoest. Bij volumeoverbelasting door transfusie ontstaat acuut longoedeem als gevolg van overvulling. De X-thorax (indien gemaakt) geeft bij TACO een beeld passend bij overvulling.

Wetenschappelijke onderbouwing
Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) hoort thuis in de groep long-complicaties en dient onderscheiden te worden van Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) en de anafylactische reactie. De frequentie van deze transfusiecomplicatie ligt tussen 2 en 8% met een mortaliteit van 5-20% (Popovsky 2007, 1985, Audet 1998, Gajic 2006, Rana 2006, Robillard 2008, FDA 2008, Li 2009). Door zowel de Canadese als de Franse hemovigilantiesystemen is gesignaleerd dat volume overbelasting een belangrijke oorzaak is van transfusiegerelateerde sterfte (Robillard 2008, Affsap 2007).

Bij ernstig zieke patiënten kan TACO klinisch en radiologisch soms moeilijk te onderscheiden zijn van TRALI. Acute lung injury (ALI) en TACO zouden ook naast elkaar kunnen voorkomen. Ook de NTproBNP (N-terminaal pro-brain natriuretisch peptide) bepaling is niet specifiek genoeg (Li 2009). Volumeoverbelasting kan al optreden na transfusie van één eenheid erytrocytenconcentraat.

Het is belangrijk om de behandeling van TACO vroegtijdig aan te vangen. Deze bestaat uit het staken van de transfusie, het geven van zuurstof en antidiuretica, het rechtop laten zitten van de patiënt en eventueel het doen van een aderlating. Bij patiënten die gevoelig zijn voor TACO verdient het aanbeveling om in het vervolg langzaam te transfunderen, bijvoorbeeld 1 ml/kg/uur, en/of diuretica voor en/of tijdens de transfusie toe te dienen.

Conclusies 7.2.7

Niveau 2	Transfusion-associated circulatory overload (TACO) ofwel volume overbelasting komt voor als complicatie van bloedtransfusie en manifesteert zich als een pulmonaire complicatie. TACO dient onderscheiden te worden van transfusion-related acute lung injury (TRALI) en de anafylactische reactie. De frequentie van deze transfusiecomplicatie ligt tussen de 2 en 8% met een mortaliteit van 5-20%. *B Gajic 2006, Rana 2006* *C Popovsky 1985, Audet 1998, Robillard 2008, FDA 2008, Li 2009* *D Popovsky 2007*

Niveau 3	Transfusion-associated circulatory overload (TACO), ook wel volume overbelasting genaamd, lijkt een belangrijke oorzaak van transfusie-gerelateerde sterfte te zijn. *D Affsap 2007* *C Robillard 2008*

Aanbevelingen 7.2.7

1. Bij het ontstaan van dyspnoe, orthopnoe, cyanose, tachycardie >100/min, enkeloedeem of verhoogde centraal veneuze bloeddruk tijdens of binnen zes uur na transfusie, dient naast onderzoek naar een mogelijke Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) of anafylactische reactie, ook nagegaan te worden of er sprake is van Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd).
2. Bij elke verdenking op Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) verdient het overweging een X-thorax te maken. De X-thorax geeft bij TACO een beeld passend bij decompensatio cordis.
3. Indien er sprake is van Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) dient de behandeling vroegtijdig aan te vangen. De transfusie dient onmiddellijk gestaakt te worden en de behandeling kan bestaan uit het geven van zuurstof en diuretica. Eventueel kan een aderlating worden overwogen.
4. Bij patiënten die gevoelig zijn voor Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) verdient het aanbeveling om in het vervolg langzaam te transfunderen, bijvoorbeeld 1 mL/kg/uur, en/of diuretica toe te dienen voor en/of tijdens de transfusie.

7.2.8 Posttransfusie purpura (PTP)

Posttransfusie purpura (PTP) is een ernstige passagère trombocytopenie bij een patiënt met zwangerschap en/of transfusie in de voorgeschiedenis.

Wetenschappelijke onderbouwing

Posttransfusie purpura (PTP) wordt gekarakteriseerd door het optreden van een ernstige, passagère trombocytopenie, al dan niet met bloedingen, die gemiddeld negen (spreiding 1 - 24) dagen na een transfusie van erytrocyten en/of trombocyten ontstaat bij een patiënt met zwangerschap of transfusie in de voorgeschiedenis. De trombocytopenie is vaak zeer ernstig, bij 80% van de patiënten dalen de trombocyten tot beneden 10 x 10^9/L. Het betreft patiënten ouder dan 15 jaar, meestal (> 85%) vrouwen. In veel gevallen zijn de patiënten negatief voor het trombocytspecifieke antigeen HPA-1a en zijn antistoffen tegen HPA-1a aantoonbaar, meestal met een hoge titer. Incidenteel worden ook HPA-antistoffen met een andere specificiteit aangetoond (Mc Farland 2007).

Het is nog niet duidelijk waarom bij PTP de autologe trombocyten afgebroken worden. Mogelijk worden oplosbare trombocyten-antigenen van een donor aan de eigen trombocyten

geadsorbeerd en/of is er sprake van epitoop-spreiding. Hierdoor zou een auto-immuun-respons kunnen optreden tegen nonpolymorfe epitopen op het membraan van trombocyten (Shulman 1991, Watkins 2002, Taaning 1999).

De incidentie van PTP in het Verenigd Koninkrijk is afgenomen na invoering van algehele leukoreductie in 1999 van 3,7 per 1.000.000 celhoudende producten tot 0,8 in de periode 1996 t/m 2005 (Williamson 2007). In Nederland is in 2001 de algehele leukoreductie ingevoerd voordat de registratie van TRIP startte.
De laboratoriumdiagnostiek is belangrijk voor de diagnose PTP en bestaat onder andere uit het onderzoek naar HPA-antistoffen en het verrichten van HPA-typering.

De differentiële diagnose bij verdenking op PTP omvat auto-immuuntrombocytopenie (ITP), sepsis, diffuse intravasale stolling (DIS), beenmergdepressie, geneesmiddel-geïnduceerde trombocytopenie (met name heparin induced thrombtopenia (HIT)), passieve overdracht van trombocytenantistoffen en trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

Voor de behandeling van PTP is een hoge dosis intraveneus immunoglobuline (HD-IVIG) de eerste keuze (Mueller-Eckhardt 1988). Plasma wisseltransfusie met vers ingevroren plasma is vroeger veel toegepast, maar is nu alleen nog te overwegen bij die patiënten die refractair blijken voor behandeling met IVIG. Er is geen bewijs dat aanvullende behandeling met corticosteroïden effectief is (McFarland 2001). Trombocytentransfusie alleen bij levens-bedreigende bloedingen, omdat de getransfundeerde trombocyten (HPA-1a-positief dan wel HPA-1a-negatief) direct worden afgebroken. Slechts incidenteel is een gunstig resultaat van transfusie met HPA-1a-negatieve trombocyten gerapporteerd (Lippman 1988).

De mortaliteit in de acute fase (Kroll 1993, Taaning 1994) is in de orde van grootte van 5-8% en wordt voornamelijk veroorzaakt door het optreden van hersenbloedingen. Als die niet optreden herstelt de patiënt meestal volledig. Wanneer een patiënt een periode van PTP heeft doorgemaakt is er een beperkte kans op een recidief bij herhaalde bloedtransfusies. Om deze reden wordt geadviseerd om na een periode van PTP aan deze patiënten bij ernstige bloedingen, trombocyten te geven, afkomstig van donoren die negatief zijn voor het antigeen (meestal HPA-1A) waar de antistof tegen is gericht (Kroll 1993).

Conclusies 7.2.8

Niveau 3	Posttransfusie purpura (PTP) is een ernstige, potentieel letale bijwerking gekarakteriseerd door het optreden van een ernstige, passagère trombocytopenie, al dan niet met bloedingen, die gemiddeld negen (spreiding 1 - 24) dagen na een transfusie van cellulaire bloedproducten bij een patiënt met zwangerschap of transfusie in de voorgeschiedenis ontstaat. Het betreft patiënten ouder dan 15 jaar, meestal vrouwen (> 85%). *C McFarland 2001*

Niveau 3	In veel gevallen zijn patiënten met posttransfusie purpura (PTP) negatief voor het trombocytspecifieke antigeen HPA-1a en zijn antistoffen tegen HPA-1a aantoonbaar, meestal met een hoge titer. Incidenteel worden ook HPA-antistoffen met een andere HPA specificiteit aangetoond. *C McFarland 2001*

Niveau 3	Voor de behandeling van posttransfusie purpura (PTP) is een hoge dosis intraveneus immunoglobuline (HD-IVIG) de eerste keuze. *C Mueller-Eckhardt 1988, McFarland 2001*

Niveau 3	Profylactische trombocytentransfusies zijn bij posttransfusie purpura (PTP) niet geïndiceerd Alleen bij ernstige bloedingen kan transfusie met trombocytenconcentraten afkomstig van donoren die negatief zijn voor het betreffende HPA-antigeen (meestal HPA-1a) overwogen worden. (zie ook Hoofdstuk 6). *C Kroll 1993*

Overige overwegingen

Bij operatiepatiënten met trombopenie die een transfusie hebben gehad dient naast de verdenking op heparin induced thrombocytopenia (HIT) ook posttransfusie purpura (PTP) in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen.

Aanbevelingen 7.2.8

1. De diagnose posttransfusie purpura (PTP) moet worden overwogen bij iedere patiënt waarbij binnen drie weken na een bloedtransfusie een ernstige trombocytopenie optreedt.
2. Bij verdenking op posttransfusie purpura (PTP) dient bij de patiënt een HPA-typering te worden verricht en daarnaast bepaling van HPA-antistoffen.
3. Bij de behandeling van patiënten met posttransfusie purpura (PTP) is intraveneus immunoglobuline (IVIG) de eerste keuze.
4. Profylactische behandeling met trombocytentransfusie bij posttransfusie purpura (PTP) is niet geïndiceerd. Alleen bij ernstige bloeding kan transfusie met HPA-1a-negatieve trombocytenconcentraten overwogen worden.
5. Na doorgemaakte posttransfusie purpura (PTP) verdient het aanbeveling om bij toekomstige trombocytentransfusies trombocyten te geven afkomstig van donoren die negatief zijn voor het antigeen waar de antistof tegen is gericht.

7.2.9 Transfusiegeassocieerde ‘graft-versus-host’-reactie (TA-GVHD)

Transfusiegeassocieerde graft-versus-host-disease (TA-GVHD) kenmerkt zich door het ontstaan van klinische symptomen zoals centraal beginnend erytheem, waterige diarree, koorts, leverenzymen stijging en pancytopenie één tot zes weken (meestal acht-tien dagen)

na toediening van een T-lymfocyten bevattend en niet bestraald bloedproduct (AABB 2006). De diagnose TA-GVHD kan aannemelijk gemaakt worden door middel van histologisch onderzoek van een huidbiopt en eventueel een leverbiopt. Bevestiging van de diagnose wordt verkregen door het aantonen van een HLA discrepantie tussen DNA verkregen van lymfocyten en nagels of haren of door het aantonen van twee verschillende DNA profielen in het bloed van de patiënt.
Patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit zijn bij uitstek risicopatiënten, maar ook bij immuun competente ontvangers kan TA-GVHD ontstaan (zie Hoofdstuk 2).

Wetenschappelijke onderbouwing
Helaas zijn er geen pathognomonische verschijnselen bij TA-GVHD (AABB 2006) en zal, gezien de uitgebreide differentiaaldiagnose (onder andere geneesmiddelenreactie, virale en bacteriële infectie) de diagnose vaak gemist worden. Anderzijds zijn er in de literatuur maar enkele echt 'bewezen' TA-GVHD-reacties aangezien alleen moleculair-biologisch aangetoonde allogene T-lymfocyten de diagnose formeel bevestigen (Hayakawa 1993, Ohto 1996).

De invoering van algehele leukoreductie in 1999 in het Verenigd Koninkrijk heeft de (geringe) kans op TA-GVHD gereduceerd, zoals blijkt uit de meldingen aan SHOT; sinds 2001 zijn daar geen meldingen van TA-GVHD meer geweest. Aangezien ook leukocyten gereduceerde cellulaire producten nog voldoende T-lymfocyten kunnen bevatten om een GvHD te veroorzaken is deze maatregel alleen niet voldoende (Williamson 2007, Raad van Europa 2008) en zal bij risico patiënten altijd gebruik gemaakt moeten worden van bestraalde producten. In de toekomst zal pathogeen inactivatie het risico op TA-GVHD misschien uitbannen (Dwyre 2008). In Nederland zijn sinds de start van TRIP in 2001 geen TA-GvHD meldingen ontvangen.

Conclusies 7.2.9

Niveau 4	Elk T-lymfocytenbevattend bloedproduct (ook leukocytengereduceerd) kan een 'graft-versus-host'-reactie veroorzaken. *D AABB 2006, Hayakawa 1993, Ohta 1996, Williamson 2007, Raad van Europa 2008*

Niveau 4	Alleen moleculair-biologisch aangetoonde allogene T-lymfocyten kunnen de diagnose transfusiegeassocieerde 'graft-versus-host'-reactie (TA-GVHD) formeel bevestigen. *D Hayakawa 1993, Ohta 1996*

Overige overwegingen
Na bestraling van cellulaire bloedproducten met 25 Gy zijn de daarin aanwezige T-lymfocyten niet meer in staat tot deling en daardoor ook niet meer tot het veroorzaken van GvHD.

Aanbeveling 7.2.9

Ter voorkoming van een transfusiegeassocieerde 'graft-versus-host'-reactie (TA-GVHD) dienen T-lymfocyten bevattende bloedproducten bestraald te worden (25 Gy) voor toediening aan risicopatiënten (zie voor indicaties bestraalde bloedproducten Hoofdstuk 2).

7.2.10 Secundaire hemochromatose (hemosiderose)

Van secundaire hemochromatose (hemosiderose) wordt gesproken bij een door frequente transfusie geïnduceerde ijzerstapeling waarbij een ferritinegehalte van minimaal 1000 μg/L is geconstateerd, al dan niet met orgaanschade.

Wetenschappenlijke onderbouwing

Secundaire hemochromatose (hemosiderose) is voornamelijk het gevolg van frequente bloedtransfusies. (Malcovatti 2007, Modell 2000, Borgna-Pignatti 2005). Een eenheid erytrocytenconcentraat bevat circa 200 mg ijzer terwijl er iedere dag niet meer dan 1 – 2 mg ijzer uit de voeding wordt opgenomen in de darm (Andrews 1999). Vanaf ongeveer twintig toegediende erytrocytenconcentraten kunnen verschijnselen van hemochromatose optreden. Het ferritine gehalte is dan vaak hoger dan 1000 μg/L. In het algemeen kan gesteld worden dat bij ijzerstapeling door transfusies orgaanschade sneller optreedt dan bij primaire (ijzerstapeling ten gevolge van een aangeboren afwijking) hemochromatose.
IJzerstapeling kan leiden tot fibrose en cirrose van de lever (Deugnier 2008), hartfalen en hartritmestoornissen (Buja 1971), diabetes mellitus, hypothyreoidie, hypoparathyreoidie en hypogonadisme (Allen 2008). In de huid ontstaat een diffuse pigmentatie als gevolg van een toename van de melanocyten.

De diagnostiek van ijzerstapeling begint met het bepalen van het ferritine gehalte in het bloed. Aangezien ferritine een acuut fase eiwit is, kan het ook verhoogd zijn bij ontstekingen en weefselschade zonder dat er sprake is van ijzerstapeling. Onderzoek ter bepaling van de orgaanschade bestaat uit laboratorium onderzoek van leverenzymen en α-foetoproteine (bij cirrose), FSH, LH, testosteron, oestradiol, groeihormoon, cortisol, prolactine, calcium, fosfaat en glucose. Verder kan de orgaanschade geëvalueerd worden door middel van een ECG, MRI of echografie van lever en/of hart en botdensitometrie (Wood 2008). Eventueel kan een leverbiopsie gedaan worden om de mate van ijzerstapeling vast te leggen en tekenen van fibrose of cirrose aan te tonen.

Wanneer het ferritinegehalte > 1000 μg/L is of als er meer dan 20 erytrocytenconcentraten zijn toegediend, de patiënt transfusiebehoeftig blijft en de levensverwachting van de patiënt meer dan één jaar is, dient ijzerchelatie gestart te worden (zie Hoofdstuk 5). Er zijn in Nederland drie geregistreerde middelen voor ijzerchelatie beschikbaar: deferoxamine, deferiprone en deferasirox. Het doel van ijzerchelatietherapie is het bereiken van een veilige ijzerconcentratie in de weefsels en het onschadelijk maken van vrije zuurstofradicalen. Men streeft naar een ferritinegehalte <1000 μg/L en het normaliseren van het MRI-patroon van de lever. Deferoxamine is in het algemeen het middel van eerste keus, gezien de jarenlange ervaring met dit middel en de milde bijwerkingen (Roberts 2005). Indien er sprake is van cardiale ijzerstapeling verdient deferiprone de voorkeur (Piga 2006).

Conclusies 7.2.10

Niveau 3	Secundaire hemochromatose (hemosiderose) is voornamelijk het gevolg van frequente bloedtransfusies. *C Malcovati 2007, Modell 2000, Borgna-Pignatti 2005*

Niveau 3	Het is van groot belang ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies te monitoren en te behandelen. Adequate ijzerchelatie kan orgaanschade voorkomen. *C Malcovati 2007, Modell 2000, Borgna-Pignatti 2005*

Niveau 1	Bij ijzerstapeling als gevolg van secundaire hemochromatose (hemosiderose) is deferoxamine over het algemeen het middel van eerste keus, gezien de jarenlange ervaring met dit middel en de milde bijwerkingen *A1 Roberts 2005*

Niveau 2	Indien er sprake is van cardiale ijzerstapeling als gevolg van secundaire hemochromatose (hemosiderose) verdient deferiprone de voorkeur, eventueel in combinatie met deferoxamine *A2 Piga 2006*

Overige overwegingen

Indien de patiënt deferoxamine of deferiprone niet verdraagt of de therapietrouw slecht is, waardoor er sprake is van onvoldoende ontijzering, wordt door experts deferasirox aanbevolen.

Aanbevelingen 7.2.10

1. Bij iedere patiënt die meer dan 20 erytrocyten eenheden toegediend heeft gekregen, transfusieafhankelijk blijft en een levensverwachting van meer dan één jaar heeft dient met het oog op ijzerstapeling door secundaire hemochromatose (hemosiderose) gestart te worden met ijzerchelatie en het ferritinegehalte in het bloed gecontroleerd te worden.
2. Bij transfusie afhankelijke patiënten met een ferritine gehalte > 1000 μg/L en een levensverwachting van meer dan één jaar dient gestart te worden met ijzerchelatie.
3. Door middel van ijzerchelatie dient er gestreefd te worden naar een ferritinegehalte < 1000 μg/L en het normaliseren van het MRI-patroon van de lever.
4. Deferoxamine wordt aanbevolen als middel van eerste keus. Indien er sprake is van cardiale ijzerstapeling wordt deferiprone aanbevolen, eventueel in combinatie met deferoxamine. Indien de patiënt beide ijzerchelatoren niet verdraagt of de therapietrouw slecht is, waardoor er sprake is van onvoldoende ontijzering, wordt deferasirox aanbevolen.

7.2.11 Antistoffen tegen bloedcelantigenen

PM Voor diagnostiek en beleid bij antistoffen tegen erytrocyten, zie Hoofdstuk 3

Antistoffen tegen HLA/HPA antigenen

Wetenschappelijke onderbouwing

Antistoffen tegen HLA antigenen kunnen worden gevormd na transfusie van leukocyten- en/of trombocytenbevattende bloedproducten. Nu het aantal leukocyten in bloedproducten door de routinematige toepassing van leukocytenreductie zeer laag is, betreft dit voornamelijk nog de secundaire immuunrespons bij vrouwelijke ontvangers die eerder door zwangerschap(pen), transplantatie en/of transfusie van bloedproducten geïmmuniseerd zijn. Bij patiënten met acute leukemie bleek de frequentie van deze secundaire immunisatie circa 40% (Sintnicolaas 1995). De frequentie van primaire immunisatie bij deze patiënten bedraagt circa 7%, ondanks de leukocytenreductie van erytrocyten- en trombocyten-concentraat. HLA-antistoffen kunnen leiden tot niet-hemolytische koortsreacties en refractairiteit voor random donor-trombocytentransfusies. In dit laatste geval dienen HLA compatibele trombocytentransfusies te worden gegeven (van Marwijk Kooy 1991).

HPA-antistoffen kunnen worden gevormd na transfusie van trombocytenbevattende bloedproducten of door zwangerschap.

HPA-1a antistoffen kunnen leiden tot posttransfusie purpura (PTP) (zie paragraaf 7.2.8) en zijn ook betrokken bij neonatale allo-immuun trombocytopenische purpura (FNAITP, zie Hoofdstuk 6). HPA antistoffen kunnen resulteren in refractairiteit voor random donor-trombocytentransfusies. Meestal is er dan sprake van een combinatie van HLA en HPA antistoffen en zijn HLA en HPA compatibele trombocytenconcentraten vereist (Schnaidt 1996)

Conclusies 7.2.11

Niveau 2	De vorming van HLA en HPA antistoffen is een complicatie van transfusie van leukocyten- en/of trombocytenbevattende bloedproducten of een gevolg van zwangerschap. *B Sintnicolaas 1995, Van Marwijk Kooy 1991*

Niveau 3	De vorming van HPA antistoffen is een complicatie van transfusie van trombocytenbevattende bloedproducten of een gevolg van zwangerschap. *C Schnaidt 1996*

Overige overwegingen

Zowel bij het aanvragen van een trombocyten- of granulocytenproduct voor transfusie als bij de diagnostiek van een onbegrepen trombocytopenie na transfusie is kennis over de HLA en HPA antistof voorgeschiedenis van de patiënt van groot belang. Deze informatie dient gedurende het gehele leven van de patiënt direct toegankelijk te zijn, bij voorkeur in het landelijke systeem TRIX.

Aanbevelingen 7.2.11

1.	Bij elke aanvraag van een trombocyten- of granulocytenproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt ook met betrekking tot HLA en HPA antistoffen geraadpleegd te worden (zie ook Hoofdstuk 3 en 6).
2.	Gegevens met betrekking tot de aanwezigheid van HLA en/of HPA antistoffen dienen in de transfusiehistorie van de patiënt te worden opgenomen.

7.2.12 Immunologische effecten van bloedtransfusie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn tientallen studies verricht naar de immunologische effecten van bloedtransfusies. Ofschoon hieruit blijkt dat bloedtransfusies het immuunsysteem van de ontvanger (blijvend) kunnen beïnvloeden, is nog veel onderzoek nodig om de klinische betekenis van veel van deze bevindingen vast te stellen. Een kort overzicht van immunologische effecten van bloedtransfusie:

Bloedtransfusie en immuunsuppressie

Uit studies bij patiënten die langdurig bloedproducten gebruiken (hemofiliepatiënten, polytransfusie-patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie) blijkt dat de mononucleaire cellen in het perifere bloed van deze patiënten met een lagere antigeenspecifieke en aspecifieke lectinerespons reageren. Dit gaat gepaard met een verminderd vermogen tot interleukine (IL)-2-secretie (Hay 1990, Blumberg 1989). Eenmalige toediening van transfusies tijdens operatie geeft een tijdelijke reductie van NK-cellen en een toename van de operatiegeassocieerde verschuiving naar een Th2-type immuunrespons (Nielsen 1991, Jensen 1992, Kalechman 1990, Heiss 1997, Gharehbaghian 2004).

Bloedtransfusies en postoperatieve infecties

In meta-analyses van observationeel onderzoek zijn perioperatieve transfusies geassocieerd met een hogere incidentie van postoperatieve infecties, ook na correctie voor andere risicofactoren (Houbiers 1994). In gerandomiseerd onderzoek werden verschillende bloedproducten vergeleken en hieruit bleek een grote variatie in het aantal infecties, met name bij abdominale chirurgie (zie tabel 7.2.12) (Jensen 1992, Houbiers 1994, Jensen 1996, Tartter 1998, Titlestad 2001, van Hilten 2004). Gezien de heterogeniteit van deze studies is een meta-analyse niet goed mogelijk (Vamvakas 2007).

Tabel 7.2.12: Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar het effect van filtratie van erytrocytenproducten op postoperatieve infecties bij abdominale chirurgie

1e auteur	Studieontwerp	Aantal patiënten	Studie-arm	Controle-arm	%postoperatieve infecties Studie-arm vs controle-arm	
Jensen[4]	een centrum	197	LD	volbloed	14 vs 63% ?	p < 0,05
Houbiers[7]	multicenter	697	LD	RBCzbc	36 vs 32% ‡	n.s.
Jensen[8]	een centrum	586	LD	RBCzbc	11 vs 30% ?	p < 0,05
Tartter[9]	een centrum	221	LD	RBC+bc	16 vs 44% ?	p < 0,05
Tittlestadt[10]	een centrum	279	LD	RBCzbc	38 vs 45% ?	n.s.
Van Hilten[11]	multicenter	560	LD	RBCzbc	22 vs 23% ‡	n.s.

LD= leukocytengereduceerd door middel van filtratie; RBC=erytrocytenconcentraten;
zbc=zonder 'buffy coat'; +bc=met 'buffy coat';
?=analyse beperkt tot getransfundeerde patiënten; ‡ analyse in randomisatiegroepen

Patiënten die openhartchirurgie ondergaan ontvangen gemiddeld een groter aantal transfusies in vergelijking met andere operatieve ingrepen. De gerandomiseerde studies bij deze patiënten zijn minder heterogeen, waarbij meta-analyses significant minder postoperatieve infecties laten zien bij gebruik van gefiltreerde producten (Vamvakas 2007, van de Watering 1998, Wallis 2002, Bracey 2002, Boshkov 2004, Bilgin 2004, Blumberg 2007).

Bloedtransfusies en mortaliteit bij cardiovasculaire operaties
In prospectief gerandomiseerd onderzoek werd in Nederland een significante reductie van de postoperatieve mortaliteit gevonden, indien transfusies met leukocytengereduceerde erytrocyten werden gegeven in plaats van standaarderytrocyten waarbij alleen de 'buffy coat' was verwijderd. (van de Watering 1998, Bilgin 2004). Meta-analyses laten alleen bij cardiovasculaire ingrepen een betere survival zien bij gebruik van gefiltreerde erytrocyten (Vamvakas 2007).

Bloedtransfusies en nadelige invloed op kanker
Het veronderstelde nadelig effect van bloedtransfusies op recidief van een in principe curatief verwijderd carcinoom is gebaseerd op de hypothese (Gantt 1981, Blumberg 1989) dat de groei van metastasen of lokaal recidief onder immunologische controle staat. Indien alleen die studies worden beoordeeld waarin een multivariate analyse voor bekende risicoverschillen is toegepast, blijkt in de meeste studies geen nadelig effect (meer) van perioperatieve transfusies. Ook de hernieuwde Cochrane analyse van studies met colorectale carcinoom patiënten kan geen verband aantonen (Amato 2008). Een grote observationele Scandinavische studie vond geen verhoogde incidentie van kanker bij ontvangers van bloedtransfusie (Hjalgrim 2007).

Een retrospectieve studie toonde een gunstig effect aan van bloedtransfusies op het voorkomen van relaps van leukemie na chemotherapie bij patiënten met acute myeloide leukemie (graftversus-leukemie-effect, Bilgin 2004). Verscheidene grote case-controle-studies hebben aannemelijk gemaakt dat met name laaggradige en intermediate non-Hodgkin-lymfomen in een maximaal tweemaal hogere frequentie voorkomen na een interval van circa 10 jaar na transfusie van volbloed of erytrocyten met leukocyten (Cerhan 2008,

Erber 2009), maar niet na transfusie van 'buffy coat'-gedepleteerde producten (Blumberg 2007, Vamvakas 2007).

Bloedtransfusies en transplantatietolerantie
Er zijn zeer veel factoren die een rol spelen in de transplantaatoverleving. In een aantal studies is aangetoond dat pre-transplantatie bloedtransfusie een belangrijke gunstige factor is voor transplantaatoverleving, niet alleen bij niertransplantatie (Opelz 1972, Vincenti 1978, Opelz 1997), maar ook bij hart- (van der Mast 1997, Katz 1987), lever- en gecombineerde nier-pancreas (Waanders 2008) transplantatie. In de grotere studies blijkt nog steeds een gunstig effect van transfusies aanwezig te zijn (Terasaki 1995).

Conclusies 7.2.12

Niveau 1	Leukocytenreductie bij open hartchirurgie, waarbij grotere hoeveelheden transfusies gegeven worden, heeft een significant gunstig effect op het voorkomen van postoperatieve infecties. *A2 Bilgin 2004,* *A1 Vamvakas 2007*

Niveau 2	Er zijn geen aanwijzingen, dat het immunosuppressieve effect van bloedtransfusies een risico vormt voor recidief van kanker na curatieve chirurgie voor coloncarcinoom. *A2 Amato 2008*

Niveau 2	Bloedtransfusies met volbloed of met leukocyten bevattend erytrocytenconcentraat zijn geassocieerd met een maximaal tweemaal hoger voorkomen van met name laaggradige en intermediate non-Hodgkin-lymfoom dan na transfusie van 'buffy coat'-gereduceerde producten. *B Blumberg 2007, Vamvakas 2007*

Overige overwegingen
De klinische betekenis van de door bloedtransfusies veroorzaakte veranderingen in de cellulaire immuniteit is onbekend. Dankzij de huidige immunosuppressiva zijn de transplantatieresultaten zo goed dat immunomodulerende transfusies, met de bijbehorende nadelen (10-30% antistoffen), niet meer opwegen tegen een geringe winst bij de transplantaatoverleving (Koneru 1997, Alexander 1999).

Aanbevelingen 7.2.12

1. Onderzoek naar mechanismen en causale factoren van immuunsuppressie door bloedproducten is aanbevolen.
2. Immuunmodulerende pretransplantatie bloedtransfusies dienen uitsluiten in het kader van een klinisch protocol te geschieden. Dit onderzoek moet zo zijn opgezet dat informatieve eindpunten worden bereikt.

7.3 Infectieuze complicaties van bloedtransfusies

7.3.1 Infectie door bacteriële contaminatie van bloedproducten

Wetenschappelijke onderbouwing

Naar schatting zijn 0,4% erytrocyten- en trombocytenconcentraten gecontamineerd met bacteriën (Stichting Sanquin Bloedvoorziening 2001, Blajchman 1998). Voor gepoolde trombocytenconcentraten, bereid uit meerdere donoreenheden, kan dit oplopen tot 2%. Nederlands onderzoek (Stichting Sanquin Bloedvoorziening 2001) bevestigt dat met name trombocytensuspensies, die bij kamertemperatuur bewaard worden, een risicoproduct vormen voor bacteriële contaminatie. Door wijziging in de desinfectie methode en gebruik van de eerste milliliters van bloeddonaties voor het vullen van de testbuizen, is het risico verlaagd (de Korte 2006). Alle trombocytenproducten worden door Sanquin Bloedvoorziening gekweekt en slechts uitgegeven als de kweken tot dat moment negatief zijn gebleven. Bloedproducten die zijn verontreinigd met bacteriën, kunnen bij de ontvanger leiden tot een passagère bacteriëmie, maar ook tot een sepsis. De symptomen zijn soms niet te onderscheiden van een hemolytische transfusiereactie, te weten koorts, koude rillingen, tachycardie, veranderingen in de systolische bloeddruk (zowel stijging als daling), misselijkheid en/of braken, kortademigheid, lage rugpijn, shock (Stichting Sanquin Bloedvoorziening 2001). Zowel de symptomen zelf als de tijd waarin de bacteriële contaminatie manifest wordt kunnen sterk variëren hetgeen een protocollaire benadering bemoeilijkt.

In Nederland zijn jaarlijks ongeveer drie transfusiereacties waarschijnlijk of zeker het gevolg van bacterieel gecontamineerde bloedproducten (de Korte 2006).

Geïnfecteerde producten dienen door middel van een goed hemovigilantiesysteem (de Korte 2006, TRIP rapport 2008) opgespoord te worden en terugmelding aan Sanquin Bloedvoorziening dient onmiddellijk plaats te vinden.

TRIP onderscheidt drie meldcategorieën met betrekking tot bacteriële complicaties (zie www.tripnet.nl):

A. Voor een betrouwbare diagnose van een bacteriële infectie veroorzaakt door bloedproducten moeten bloedkweken worden afgenomen: bij de patiënt en bij het (restant van het reeds) getransfundeerde bloedproduct, waarbij de zak op de juiste manier moet worden afgesloten en bewaard. In plaats hiervan of aanvullend, indien mogelijk, bij andere bloedproducten die uit dezelfde donatie zijn bereid, kunnen ook kweken worden afgenomen. De gevonden stammen in de patiënt en het bloedproduct dienen identiek te zijn. Afhankelijk van de soort bacterie kan eventueel genetisch onderzoek vereist zijn.

B. Indien symptomen bij een patiënt waargenomen zijn en een positieve bloedkweek bij de patiënt gevonden is, spreken we van een posttransfusie bacteriëmie/sepsis: door TRIP gedefinieerd als: ‘het ontstaan van klinische symptomen van bacteriëmie-

/sepsis tijdens, aansluitend aan of enige tijd na een bloedtransfusie, waarbij een relevante positieve bloedkweek van de patiënt wordt verkregen en al dan niet een oorzakelijk verband met een toegediend bloedproduct kan worden gelegd'.

C. Indien de constatering van bacteriële contaminatie van een (gedeeltelijk) getransfundeerd bloedproduct de trigger is tot melden, noemen we dit bacteriële contaminatie van een bloedproduct (met nevencategorie indien de patiënt verschijnselen vertoonde), hetgeen door TRIP is gedefinieerd als: het volgens de regelen der kunst aantonen van een relevante hoeveelheid bacteriën in een (restant van) bloedproduct of de bacteriologische screeningskweek van een trombocytenproduct, dan wel materiaal van dezelfde donatie, met behulp van laboratoriumtechnieken en bij voorkeur met uittypering van de betreffende bacteriestam(men).

Conclusies 7.3.1

Niveau 3	Met name trombocytensuspensies, die bij kamertemperatuur bewaard worden, vormen een risico voor bacteriële contaminatie. *C Blajchman 1998, Schrezenmeier 2007*

Niveau 3	Geïnfecteerde producten dienen door middel van een goed hemovigilantiesysteem opgespoord te worden en terugmelding aan Sanquin Bloedvoorziening dient onmiddellijk plaats te vinden. *C De Korte 2006* *D TRIP rapport 2008*

Overige overwegingen

De grens voor een koortsreactie, en dus ook voor een standaard afname van een bloedkweek, is vastgelegd bij een stijging van ≥ 2°C en/of koude rillingen. Om kans op een positieve bloedkweek te vergroten, worden er standaard twee onafhankelijke afnames verricht.

Om de kans op contaminatie tot een minimum te beperken, dienen voorschriften voor het afnemen van een bloedkweek, het afkoppelen, transport- en bewaarcondities en wijze van bemonstering van een bloedproduct in het ziekenhuis aanwezig te zijn en te worden gevolgd.

Aanbevelingen 7.3.1

1. Bij een koortsreactie ≥ 2°C en/of koude rillingen dienen een bacteriële kweek van het product en twee bloedkweken van de patiënt verricht te worden. Bij een koortsreactie < 2°C dienen bloedkweken afhankelijk van het 'klinisch oordeel' van een arts te worden afgenomen.
2. Voorschriften voor afkoppelen, transport- en bewaarcondities en wijze van bemonstering van een bloedproduct dienen in het ziekenhuis aanwezig te zijn en te worden gevolgd.
3. Geïnfecteerde bloedproducten dienen door middel van een goed hemo-vigilantiesysteem opgespoord te worden. Bij (verdenking op) bacteriële contaminatie van bloedproducten dient dit zo spoedig mogelijk te worden gemeld aan Sanquin Bloedvoorziening.
4. Bij een melding van bacteriële contaminatie van een bloedproduct aan Sanquin Bloedvoorziening (of andere producent) waarbij het bloedproduct reeds is of wordt toegediend, is het noodzakelijk om de patiënt te controleren op verschijnselen van bacteriëmie/sepsis.

7.3.2 Posttransfusie virale infectie

Van een posttransfusie virale infectie is sprake wanneer de virale infectie kan worden herleid tot een toegediend bloedproduct, waarbij het virus is uitgetypeerd en identieke virusstammen worden aangetoond bij ontvanger en donor of (gerelateerd) bloedproduct en waarbij besmetting via een andere route niet aannemelijk is.

De kans op overdracht van een virale infectie door bloedtransfusie in Nederland is zeer klein (TRIP rapport 2007, 2008). Voor iedere infectie bestaat een 'window periode' waarin het virus in het bloed aanwezig is maar nog niet aantoonbaar is met de gebruikte testen. Naast het uitvoeren van laboratoriumtesten op donorbloed is het van belang om bij de donoranamnese vragen over verhoogd risico te stellen zodat tezamen met vrijwillig niet-betaald donorschap een optimale veiligheid van bloedproducten wordt gerealiseerd.

Verdenking op infectie-overdracht kan ontstaan als een bloedoverdraagbare virale infectie wordt geconstateerd bij een getransfundeerde patiënt en er geen andere voor de hand liggende oorzaak is aan te geven. Indien de verdenking reëel is, verricht Sanquin Bloedvoorziening onderzoek bij de betreffende donors. Omgekeerd kan bij constateren van een bloedoverdraagbare infectie bij een donor, de veiligheid van eerdere donaties in twijfel komen. Ook indien de spijtmonsters van de eerdere donaties na aanvullend onderzoek negatief zijn gebleken, wordt in 'look-back' onderzoek contact opgenomen met de betreffende ziekenhuizen. Indien relevant dient de patiënt aanvullend getest te worden.

Conclusie 7.3.2

Niveau 4	De kans op een virale infectie als gevolg van een transfusie van een bloedproduct is (in Nederland) zeer klein. *D TRIP rapport 2007*

Aanbeveling 7.3.2

Een reële verdenking op een posttransfusie virale infectie dient direct aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld.

7.3.2.1 Transfusie geassocieerde cytomegalovirus (CMV) infectie

Wetenschappelijke onderbouwing

Een transfusie geassocieerde cytomegalovirus CMV-infectie kan mild (koorts, malaise) verlopen of ernstige complicaties veroorzaken zoals aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel bij een eerste infectie van de moeder (primo-infectie) tijdens de zwangerschap (Ho 1995). Bij immuungecompromitteerden of dysmature pasgeborenen kan een ernstige pneumonitis optreden als gevolg van een CMV-infectie. CMV-complicaties bij deze patiëntengroepen kunnen worden veroorzaakt door reactivatie van een doorgemaakte infectie bij de patiënt, transmissie van moeder naar kind, transmissie door een transplantaat, horizontale transmissie (door contactbesmetting), maar ook door bloedtransfusie. (Hamprecht 2001). De hoogste incidentie van CMV in de bevolking wordt gevonden tijdens de perinatale periode en de geslachtsrijpe periode. CMV-dragerschap komt voor bij 40 - 60% (Noord Europe, Noord Amerika en Australie) tot bijna 100% (Zuidoost Azië en Afrika) van de volwassenen (Ho 2008).

CMV is vooral lymfocytgebonden. Leukocytenreductie maakt donorbloed CMV veilig (Kuhn 2000, James 1997, Adler 1988, Smith 1993, Roback 2000). Een andere benadering voor de preventie van transfusiegeassocieerde CMV-infectie is het gebruik van anti-CMV seronegatief gescreend bloed (Bowden 1995, Preiksaitis 2000). In gecontroleerde studies werden primo-CMV-infecties bij 0% van de ontvangers van anti-CMV seronegatief gescreend bloed gerapporteerd en bij 1-2 % van de ontvangers van leukocytengereduceerd bloed (niet significant verschillend) (Laupacis 2001). Sinds januari 2002 worden in Nederland alle trombocyten- en erytrocytenconcentraten leukocytengereduceerd. Er is internationaal geen consensus om bij invoering van leukoreductie het eerdere beleid om CMV getest bloed te gebruiken, te verlaten. Er is echter geen evidence om bij toepassing van leukocytengereduceerd bloed alsnog een anti-CMV-test toe te passen (Preiksaitis 2000, Laupacis 2001, Blajchman 2001).

Conclusies 7.3.2.1

Niveau 3	Primo-cytomegalovirus (CMV) infectie kan via bloedproducten worden overgedragen en bij bepaalde patiëntengroepen tot ernstige complicaties leiden. *C Hamprecht 2001*

Niveau 3	In gecontroleerde studies werden primo-cytomegalovirus (CMV) infecties bij 0% van de ontvangers van anti-CMV negatief gescreend bloed gerapporteerd en bij 1 - 2% van de ontvangers van leukocytengereduceerd bloed. Dit was niet significant verschillend. *B Laupacis 2001*

Niveau 3	Er is geen evidence om na invoering van leukocytenreductie, alsnog een anti-CMV test op donorbloed in te voeren. *C Blajchman 2001, Preiksaitis 2000* *B Laupacis 2001*

Overige overwegingen

Tot op heden wordt leukocytenreductie als voorkeursinterventie voor de bereiding van CMV veilige cellulaire bloedproducten gehanteerd.

Bij intra-uteriene transfusies bestaat de wens van behandelende deskundigen om leukocytengereduceerd én anti-CMV serologisch negatief bloed toe te dienen.

Aanbevelingen 7.3.2.1

1. Indien een primo-cytomegalovirus (CMV) infectie bij de ontvanger van een bloedproduct aannemelijk is, dient dit ook te worden gemeld aan Sanquin Bloedvoorziening.
2. Leukocytengereduceerde bloedproducten worden als CMV veilig beschouwd (zie ook Hoofdstuk 2), maar om bij intra-uterine transfusies en extreem prematuren (< 1500 gr en/of < 32 weken) geen enkel risico te lopen moet de donor ook anti-CMV seronegatief zijn.

7.3.2.2 Transfusiegerelateerde Parvo B19 infectie

Wetenschappelijke onderbouwing

Acute infectie met Parvovirus B19 (afgekort: B19) vindt het meest plaats op de kinderleeftijd; het meest kenmerkende ziektebeeld is dat van de ‘vijfde ziekte’ (erythema infectiosum) dat getypeerd wordt door koorts en huiduitslag en probleemloos herstel. Bij doormaken van de infectie tijdens de zwangerschap, al of niet met klinische symptomen, kan de foetus intra-uterien geïnfecteerd worden met in sommige gevallen foetale bloedarmoede of intra-uteriene vruchtdood tot gevolg (Gezondheidsraad 2002, de Haan 2008). Een de-novo B19 infectie is gevaarlijk bij personen met chronische hemolyse en verminderde afweer, wegens de kans

op hematopoëseremming. (Gezondheidsraad 2002, van Dam 2008). Naar schatting heeft in de westerse wereld meer dan 50% van de volwassen personen antistoffen tegen B19, wijzende op een doorgemaakte infectie.
In een studie op gepooled plasma afkomstig van asymptomatische Nederlandse bloeddonors en bij steekproefsgewijs geteste individuele donors werd de incidentie geschat op 0,56% per jaar. De gegevens wezen op een hoge viremie (>10^9 kopieën/mL) in de eerste dagen van de infectie, gevolgd door een minder hoge viremie (<10^6 kopieën/mL) gedurende twee weken (Zaaijer 2004).

Bij retrospectief testen van 5020 reguliere donaties in de Verenigde Staten werd in 0,88% van donaties met een gevoelige PCR test B19 aangetoond. Bij deze donaties was in alle gevallen specifiek IgG aanwezig en in 23% ook IgM; aanwezigheid van IgM was gecorreleerd met een hogere spiegel aan B19 DNA en past vermoedelijk bij de herstelfase van een acute infectie (Kleinman 2007). In een studie van 2,8 miljoen donaties (2004-6) in Duitsland en Oostenrijk werd tijdens een hoog-incidentie periode in 2,7% donaties B19 DNA aangetoond, bij 0,012% in een titer van 10^5 IU/mL. Bij alle donaties met een lage titer waren ook IgG antistoffen aanwezig, waarvan een neutraliserende werking op het Parvovirus B19 verondersteld wordt (Schmidt 2007).

Bij ontvangers van plasma met een hoge titer van het Parvovirus B19 is antistofontwikkeling aangetoond en vermenigvuldiging van het virus (Gezondheidsraad 2002, Plentz 2005); klinische consequenties werden echter niet beschreven. Er zijn enkele gevallen van B19-infecties, na toediening van standaard bloedproducten, die leidden tot klinisch ernstige remming van hematopoëse in Nederland gerapporteerd. Opmerkelijk is dat een aantal studies langdurige aanwezigheid van B19 in het beenmerg hebben aangetoond, die persisteerde na verschijnen van IgG antistoffen.

Via Sanquin Bloedvoorziening zijn B19-veilige bloedproducten beschikbaar, afkomstig van donors waarbij twee keer met een interval van minimaal zes maanden IgG antistoffen tegen B19 zijn gevonden. Voor toepassing van deze producten zijn risicogroepen gedefinieerd, waarbij voor patiënten met verhoogd risico B19-veilige producten moeten worden aangevraagd (Gezondheidsraad 2002). Voor specifieke risicogroepen zie Hoofdstuk 2 paragraaf 2.6.

Conclusies 7.3.2.2

Niveau 3	Een de-novo infectie met het Parvovirus B19 is wegens de kans op hematopoëseremming, gevaarlijk bij personen met chronische hemolyse en verminderde afweer. *C Zaaijer 2004,* *D Gezondheidsraad 2002*

Niveau 4	Bloedproducten afkomstig van donors waarbij twee opvolgende keren met een interval van minimaal zes maanden IgG antistoffen zijn aangetoond, kunnen als B19-veilig worden beschouwd. Voor toepassing van deze producten zijn risicogroepen gedefinieerd, waarvoor B19-veilige producten worden aangevraagd. *D Gezondheidsraad 2002*

Aanbeveling 7.3.2.2

Voor patiënten die een verhoogd risico lopen op ernstige nadelige consequenties van een B19 infectie bij transfusie van standaard kort houdbare bloedproducten, (zie Hoofdstuk 2 paragraaf 2.6) dienen B19-veilige producten te worden aangevraagd.

7.3.2.3 Virale Posttransfusie hepatitis (PTH)

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van virale posttransfusie hepatitis (PTH) is de laatste decennia aanzienlijk gereduceerd door intensieve donorselectie, door het uitbannen van betaalde donaties (in het buitenland) en de invoering van gevoelige testen voor hepatitis-B-surface-antigen (HBsAg)- en anti-HCV-antistoffen (Goodnough 1999, Glynn 2000,van der Poel 1998). Daarnaast worden in Nederland sinds juli 1999 alle donaties getest met behulp van een nucleïnezuuramplificatietest (NAT) voor hepatitis C virus (HCV). Vanaf 2009 wordt ook op Hepatitis B virus (HBV) een NAT test verricht.

De kans op overdracht door bloedtransfusie van HBV of HCV wordt vooral bepaald door de ‘window’-fase, de ‘fout-seronegatieve’ periode tijdens de vroege infectie bij de donor en is tevens een afgeleide van de incidentie van (*de novo*) HBV- of HCV-infecties bij reguliere donors. (Schreiber 1996). Voor Nederland kan de resterende kans op een besmetting met HBV door transfusie van kort houdbare bloedproducten worden berekend op 1 per 800.000 donoreenheden en voor HCV (na de invoering van NAT) op 1 per 3 miljoen donoreenheden (van de Bij 2006).

De definitie ‘posttransfusie’ wijst op chronologie en sluit andere oorzaken dan een bloedtransfusie niet uit. Derhalve moeten ook ziekenhuisinfecties in overweging worden genomen. Bij het merendeel van de meldingen van posttransfusie-HBV blijkt bij nader onderzoek de bloedtransfusie niet als oorzaak te kunnen worden aangemerkt (SHOT 2007). Sinds het begin van de negentiger jaren wordt in Sanquin Bloedvoorziening van elke donatie een spijtmonster gedurende twee jaar bewaard, om onder andere meldingen van PTH nader te kunnen onderzoeken.

Conclusies 7.3.2.3

Niveau 3	De incidentie van posttransfusie hepatitis (PTH) is de laatste decennia aanzienlijk gereduceerd door intensieve donorselectie, door het uitbannen van betaalde donaties (in het buitenland) en de invoering van gevoelige testen voor hepatitis-B-surface-antigen (HBsAg)- en anti-HCV-antistoffen. *C Goodnough 1999, Glynn 2000, van der Poel 1998*

Niveau 2	Voor Nederland kan de resterende kans op een besmetting met HBV door transfusie van kort houdbare bloedproducten worden berekend op 1 per 800.000 donoreenheden en voor HCV (na de invoering van nucleinezuuramplificatietest (NAT)) op 1 per 3 miljoen donoreenheden. *A2 Van de Bij 2006*

Niveau 4	Bij het merendeel van de meldingen van posttransfusie hepatitis-B-virus (HBV) blijkt bij nader onderzoek de bloedtransfusie niet als oorzaak te kunnen worden aangemerkt. *D SHOT 2007*

Aanbevelingen 7.3.2.3

1.	Bij virale hepatitis dient ook de (kleine) mogelijkheid van overdracht door een bloedtransfusie te worden overwogen.
2.	Elk geval van virale posttransfusie hepatitis (PTH), zoals bijvoorbeeld door HBV of HCV, met een positieve bloedtransfusiehistorie dient ook te worden gemeld aan Sanquin Bloedvoorziening.

7.3.2.4 Posttransfusie HIV infectie/AIDS

Wetenschappelijke onderbouwing

Na de invoering van de test op 'human immunodeficiency virus' (HIV-antistoffen voor elke bloeddonatie in 1985 is het risico op overdracht van HIV door bloedtransfusie (Goodnough 1999, Glynn 2000) in Nederland, mede door zorgvuldige donorselectieprocedures, nog uiterst gering (TRIP rapporten, www.tripnet.nl). De incubatieperiode van HIV bedraagt een half jaar tot 10 jaar. Ter beperking van de HIV-incidentie bij bekende donors, wordt sinds 1983 het beleid gevoerd dat personen met een verhoogd HIV-risico geen bloed kunnen geven. De kans op overdracht van HIV door bloedtransfusie wordt bepaald door de 'window'-fase, periode waarin de test(en) fout-seronegatief zijn, tijdens de vroege infectie en daarnaast de kans dat een bekende donor een *de novo* HIV-infectie doormaakt, de 'incidentie' (Schreiber 1996).

Voor vers ingevroren plasma geldt dat dit plasma slechts wordt vrijgegeven nadat de betrokken donor minimaal zes maanden later opnieuw is getest en negatief bevonden is: dergelijk plasma wordt aangeduid als 'quarantaine' plasma. Daarmee is het risico als gevolg van de 'window'-fase bij vers ingevroren plasma in feite geëlimineerd, net als bij het

geïnactiveerd SD plasma. Voor cellulaire producten zoals erytrocyten en trombocyten is een dergelijk lange quarantaineperiode niet mogelijk. De 'window'-fase voor HIV is echter belangrijk gereduceerd door de invoering van de nucleïnezuuramplificatietest (HIV-NAT) die in 2000 aan de testen op alle donaties van bloedproducten werd toegevoegd.
Het theoretisch rest-risico op posttransfusie-HIV/AIDS laat zich berekenen uit de 'window'-fase en de incidentie en is in tabel 7.3.2.4 weergegeven. Er moet derhalve rekening worden gehouden met een kans van 1 op 5 miljoen bij transfusie van bloedcellen op transmissie van HIV van een donor in de vroege fase van infectie. Dit is een uiterst geringe kans, maar ernstig in de publieke perceptie.

Tabel 7.3.2.4: Kans op overdracht van diverse bloedoverdraagbare ziekten

Virus	**'Window'-periode**	**Gemiddelde incidentie**	**Kans op besmetting**
	in dagen	**1993-2002** (van de Bij 2006)	**per100.000 donaties**
HBV	59 excl NAT	1,27	0,21
HIV	11 incl NAT	0,59	0,02
HCV	12 incl NAT	0,71	0,02

NAT= nucleïnezuuramplificatietest

Conclusies 7.3.2.4

Niveau 3	De kans op HIV-transmissie door transfusie van bloedcellen is in Nederland uiterst gering mede door zorgvuldige donorselectieprocedures en bedraagt momenteel ongeveer 1 op 5 miljoen. *C Goodnough 1999; Glynn 2000,* *D Jaaroverzichten Sanquin Bloedvoorziening*

Niveau 4	De kans op HIV-transmissie door transfusie van vers ingevroren plasma, beveiligd volgens de quarantainemethode of geïnactiveerd SD plasma, is in Nederland verwaarloosbaar. *D Mening van de auteurs*

Aanbevelingen 7.3.2.4

1. Bij een HIV-infectie dient de transfusiehistorie van de ontvanger van de afgelopen 10 jaar te worden nagegaan.
2. Elk geval van HIV-infectie met een positieve bloedtransfusiehistorie dient ook te worden gemeld aan Sanquin Bloedvoorziening.

7.3.3 Posttransfusie malaria infectie

Wetenschappelijke onderbouwing

Malaria kan door bloedtransfusie worden overgedragen. Dit komt in niet-endemische gebieden zelden voor. In Nederland is sinds de vijftiger jaren geen transfusie-overdracht van malaria (verplichte melding bij het RIVM) gemeld. In de Verenigde Staten wordt het risico

geschat op 1 op 4 miljoen transfusies, en werd een van de 1.227 gerapporteerde malaria-gevallen veroorzaakt door transfusie (Nahlen 1991). Recente gevallen van malaria-ransmissie in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk zijn vooral te wijten aan donaties van personen die eerder langdurig in malaria-endemische gebieden verbleven en onlangs opnieuw in een malariagebied geweest zijn (Eliades 2003, Kitchen 2005). De huidige preventie in Nederland berust enerzijds op het uitsluiten van donors die een recent bezoek aan malariarisicogebieden vermelden en anderzijds door bij donors die malaria doorgemaakt hebben, donatie toe te staan op voorwaarde van een negatief resultaat (minimaal drie jaar na herstel) in een test op aanwezigheid van malaria-antistoffen.

Conclusie 7.3.3

Niveau 4	De kans op overdracht van malaria door een bloedtransfusie in Nederland is theoretisch aanwezig maar bijna verwaarloosbaar. *D Sanquin Bloedvoorziening jaarverslagen, RIVM bulletins, TRIP-jaarrapporten*

Aanbeveling 7.3.3

In geval van malaria bij een ontvanger van erytrocytentransfusies dient de (uiterst kleine) mogelijkheid van posttransfusie malaria worden overwogen indien andere oorzaken zijn uitgesloten.

7.3.4 Posttransfusie variant Ziekte van Creutzfeldt Jakob (vCJD) infectie

Wetenschappelijke onderbouwing

De Ziekte van Creutzfeldt Jakob (CJD) behoort tot een groep van aandoeningen aangeduid als Transmissible Spongiforme Encephalopathieën (TSE), die gekenmerkt worden door een lange tot zeer lange incubatieperiode en ernstige, irreversibele beschadiging van het centrale zenuwstelsel leidend tot onder andere dementie (Collins 2004).
De sporadische vorm van CJD, waarvan de incidentie ongeveer 1 per miljoen inwoners is met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, wordt blijkens een aantal case controle studies, look back en surveillance onderzoekingen niet door bloed of plasma producten overgedragen (Dorsey 2009).

Vanaf het begin van de jaren tachtig is bij een toenemend aantal runderen in het Verenigd Koninkrijk (VK), en later ook in diverse andere landen, boviene spongiforme encefalopathie (BSE) geconstateerd. Na maatregelen in de veeteelt en voedselindustrie zijn de aantallen in sterke mate afgenomen. Vervolgens zijn vanaf 1996, met name in het Verenigd Koninkrijk, een aantal patiënten met een afwijkende (variant) vorm van CJD (vCJD) gediagnosticeerd. Eind 2008 waren in totaal ruim 160 personen in het Verenigd Koninkrijk aan vCJD overleden. In dierexperimenten is aangetoond dat deze variante vorm van CJD, vCJD, wel door bloed kan worden overgedragen (Collins 2004).

In december 2003 is voor het eerst de mogelijke transmissie van vCJD door bloedtransfusie bij de mens in het Verenigd Koninkrijk gemeld. Deze transfusie met erytrocytenconcentraat vond plaats in 1996 toen de donor nog gezond was. Nadat de donor in 2000 overleden was

aan vCJD is in 2003 ook bij de ontvanger van zijn bloed deze ziekte vastgesteld. Sindsdien is nog tweemaal vCJD geconstateerd in het Verenigd Koninkrijk bij ontvangers van (niet-leukogereduceerde) erytrocytenconcentraten, afkomstig van donors die na hun donatie vCJD ontwikkelden (Hewitt 2006). Hoewel theoretisch denkbaar dat de ziekte bij alle personen is veroorzaakt door het nuttigen van besmette rundvleesproducten, is de kans dat overdracht door bloed heeft plaats gevonden statistisch veel groter. Bij een vierde ontvanger van een erytrocytenconcentraat, afkomstig van een besmette donor, zijn na haar dood aan het onderliggende lijden, voor vCJD kenmerkende prioneiwitten in de milt aangetoond (Hewitt 2006). Er zijn tot op heden in Nederland drie gevallen van vCJD gediagnosticeerd; deze personen zijn noch bloeddonor, noch ooit ontvanger van bloedproducten geweest (IGZ 2010).

Aangezien er nog geen inactivatiemethode is en een betrouwbare screeningtest respectievelijk confirmatietest om vCJD in bloed op te sporen ontbreekt, zijn in Nederland twee voorzorgsmaatregelen getroffen om het eventuele risico van overdracht van vCJD via bloed en bloedproducten te beperken (van Aken 2001). Het betreft:

- Donorexclusie, wat wil zeggen het weren van donors die tussen 1980 en 1996 gedurende zes maanden of langer in het Verenigd Koninkrijk verbleven (sinds 2001) en van donors die zelf vanaf 1980 een allogene bloedtransfusie hebben ontvangen (sinds 2005).
- Leukocytenreductie van alle korthoudbare bloedproducten (sinds 2001).

Wat betreft de veiligheid van plasma producten blijkt uit de literatuur dat vrijwel alle onderzochte processtappen tijdens de bereiding een TSE verwijderend of inactiverend effect hebben (Foster 2000). Eind 2008 is er een hemofiliepatiënt gemeld die in het Verenigd Koninkrijk ruim 11 jaar eerder een stollingsfactorpreparaat ontving uit een batch waarin plasma van een donor die later vCJD kreeg is verwerkt. De betrokken hemofiliepatiënt heeft nooit neurologische verschijnselen vertoond maar na zijn overlijden aan andere oorzaken zijn in de milt prioneiwitten aangetoond. Omdat er veel patiënten producten, bereid uit humaan plasma, hebben ontvangen, is op basis van deze casus vooralsnog geen aanleiding om overdracht via het product te veronderstellen (Health Protection Agency 2009).

Conclusies 7.3.4

Niveau 3	De overdracht van de variante vorm van de ziekte van Creutzfeld-Jacob (vCJD) via cellulaire bloedproducten is theoretisch mogelijk en op basis van epidemiologisch onderzoek ook aannemelijk. *C Collins 2004, Hewitt 2006*

Niveau 3	Wat betreft de veiligheid van plasmaproducten blijkt uit de literatuur dat vrijwel alle onderzochte processtappen tijdens de bereiding een Transmissible Spongiforme Encephalopathieën (TSE) verwijderend of inactiverend effect hebben. *C Foster 2000*

Aanbeveling 7.3.4

Indien de diagnose Ziekte van Creutzfeldt Jakob (CJD) of variant Ziekte van Creutzfeldt Jakob (vCJD) wordt gesteld, dient te worden nagegaan of de patiënt ooit een transfusie van bloedproducten heeft ontvangen en of hij ooit bloed heeft gedoneerd. Zo ja, dan dient dit aan IGZ en in het geval van bloeddonatie ook aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld.

Literatuur 7.1.2

1. Andrzejewski Jr. C, McGirr J. Evaluation and Management of suspected transfusioin reactions: Nursing perspectives. in: Transfusion reactions. Popovsky MA (ed). 3 rd edition, Bethesda, MD: AABB Press 2007. p. 525-48. ISBN 978-1-56395-244-9.

Literatuur 7.2.1

1. Serious Hazards of Transfusion, Annual reports. The Serious Hazards of Transfusion Steering Group. www.shot.uk.org 2008.
2. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. Transfusion 2000;40:1207-13.
3. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, Jones J. Haemolytic transfusion reactions. In: Blood transfusion in clinical practice. 10th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997. p.358-86.
4. Rudmann SV. Adverse effects of blood transfusion. In: Textbook of blood banking and transfusion medicine. Rudmann SV (ed). 1st edition. Philadelphia: Saunders Company, 1995. p. 408-12.
5. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985. Transfusion 1990;30:583-90.
6. Transfusion Reactions, editor M Popovsky,AABB press 2007,3rd edition.

Literatuur 7.2.2

1. Issitt PD, Anstee DJ. Applied Blood Group Serology. 4th edition. 1998. Montgomery Scientific Publications, Durham NC.
2. Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. Vox Sang 1996;71:216-20.

Literatuur 7.2.3

1. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 13th Ed, 2007; ISBN 978-92-871-6137-6.
2. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. Curr. Opin. Hematol 2003 10:419-423.
3. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. Transfus Med Rev 1995;9:1-8. Review.
4. Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, Niihara H, Maeda I et al. Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. Transfusion 2002; 42:766-773.
5. TRIP Rapport 2007. ISBN 978-90-78631-04-0
6. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. In: Popovsky MA (ed). Transfusion reactions, 3e ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2007. ISBN 978-1-56395-244-9: 105-156.
7. Yuan S, Goldfinger D. A readily available assay for anti-immunoglobulin A: is this what we have been waiting for? Transfusion 2008 Oct 48(10):2048-50.

Literatuur 7.2.4

1. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Harvey MS, de Vries RR et al, A multicenter randomised study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. Blood 2006; 108(9) 3210-5.
2. Kluter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D. Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. Transfusion 1999;39:1179-84.
3. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. Transfus Med 2000;10:199-206.
4. Rebibo D, Simonet M, Hauser L. Introduction of platelet additive solution in platelet concentrates: towards a decrease in blood transfusion reactions. Transfus Clin Biol 2008; 15(5): 285-93.
5. Sarkodee-Adoo CB, Kendall JM, Sridhara R, Lee EJ, Schiffer CA. The relationship between the duration of platelet storage and the development of transfusion reactions. Transfusion 1998;38:229-35.
6. Transfusion-associated red eye syndrome. Centers for disease control and prevention. Haematologica 1998;83:288.
7. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfechtel M, Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. Transfusion 2001;41:997-1000.
8. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. in: Transfusion reactions. Popovsky MA (ed). Bethesda, MD: 3rd edition 2007, AABB Press, ISBN 978-1-56395-244-9.

Literatuur 7.2.5

1. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton JG. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. Transfusion 1993;33:794-7.
2. Heddle NM. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA (ed). Transfusion reactions 3rd edition. Bethesda, MD: AABB Press 2007. p. 57-103. .
3. Heddle NM. Noninfectious adverse reactions to blood transfusion. In: Brain MC, Carbone PP (eds). Current therapy in hemato-oncology. St. Louis: Mosby-Year book, 1995. p. 225-30.
4. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ, a prospective, randomized double-blind controlled trial of acetaminopen and diphenhydramine pretransfusion medication for the prevention of transfusion reactions. Transfusion 2008; 48:2285-2291.
5. Muylle L, Wouters E, Bock R de, Peetermans ME. Reactions to platelet transfusion: The effect of the storage time of the concentrate Transfus Med 1992;2:289-93.
6. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative analyses of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16-9.

Literatuur 7.2.6

1. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. Vox Sanguinis 2005; 89:1-10.
2. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion, Annual Summary for Fiscal Year 2008
3. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannan J, Blajchman MA, TRALI consensus panel. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfus Med Rev 2005; 19: 2-31.
4. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion 2004; 44: 1774-1789.
5. Kopko PM and Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury. In: Popovsky MW, ed. Transfusion Reactions, 3rd Edition, AABB Press, 2007.

6. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? Transfusion 2001;41:317-22.
7. SHOT Annual Report 2007, www.shotuk.org
8. TRIP Rapport 2007, ISBN 978-90-78631-04-0, www.tripnet.nl

Literatuur 7.2.7

1. Affsaps, Rapport Hémovigilance 2007. Gedownload juni 2009 op http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e92822f8ff7cb27d5f2009c9ac27bf1c.pdf
2. Audet AM, Andrzejewski C, Popovsky MA. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopaedic surgery: a multi-institutional analysis. Orthopedics 1998;21:851-64.
3. Center for Biologics Evaluation and Research. Fatalities reported to FDA. Following blood collection & transfusion. Annual summary for fiscal years 2005 and 2006. Rockville: CBER; 2008. Available from http://www.fda.gov/Cber/ blood/fatal0506.htm
4. Gajic 0, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after tranfusion: How to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. Crit Care Med 2006; 34, 5: 109-13
5. Li G, Daniels CE, Kojicic M, Krpata T, Wilson GA, Winters JL, Moore SB, Gajic O. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal-ebpro-brain naturietic peptide) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusionrelated circulatory overload in the critically ill. Transfusion 2009;49:13-20.
6. Popovsky MA, Taswell HF. Circulatory overload: an underdiagnosed consequence of transfusion [Abstract]. Transfusion 1985;25:469.
7. Popovsky MA. Circulatory overload. In: Popovsky MA, editor. Transfusion reactions. 3rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2007. p. 331-40.
8. Rana R, Fernandez-Perez E, Khan SA. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. Transfusion 2006;46:1478-83.
9. Robillard B, Itaj NK, Chapdelaine A. Increasing incidence of transfusion-associated circulatory overload reported to the Quebec Hemovigilance System, 2000-2006. Transfusion 2008; 48 Suppl:204A.

Literatuur 7.2.8

1. Kroll H, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Posttransfusionelle purpura: klinische und immunologische Untersuchungen bei 38 patiëntinnen. Infusionsther Transfusionsmed 1993;20:198-204.
2. Lippman SM, Lizak GE, Foung SKH, Grumet FC. The efficacy of P1A1-negative platelet transfusion therapy in posttransfusion purpura. West J Med 1988;148:86-8.
3. McFarland JG. Posttransfusion purpura. In: Popovsky MA (ed). . Transfusion reactions. 3rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2007.
4. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. Blut 1988;57:163-7.
5. Shulman NR. Post-transfusion purpura: clinical features and the mechanism of platelet destruction. In: Nance SJ, . Clinical and basic science aspects of immunohaematology. Arlington (VA): American Association of Blood Banks; 1991. p. 137-54
6. Taaning E, Svejgaard A. Post-transfusion purpura: a survey of 12 Danish cases with special reference to immunoglobulin G subclasses of the platelet antibodies. Transfus Med 1994;4:1-8.
7. Taaning E, Tonnesen F. Pan-reactive platelet antibodies in post-transfusion purpura. Vox Sang 1999;76:120-3.
8. Watkins NA, Smethurst PA, Allen D, Smith GA, Ouwehand WH. Platelet alphaIIbbeta3 recombinant autoantibodies from the B-cell repertoire of a post-transfusion purpura patient. Br J Haematol 2002;116:677-85.
9, Williamson LM, Stainsby D, Jones H, Love E, Chapman CE, Navarrete C, Lucas G, Beatty C, Casbard A, Cohen H. 67The impact of universal leukodepletion of the blood supply on

hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion. 2007;47(8):1455-67.

Literatuur 7.2.9

1. American Association Blood Banks. Guidelines and Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 25th edn. AABB Press : Bethesda, 2006. (26e editie is in concept)
2. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Vox Sang. 2008; 95(2): 85-93
3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 14e editie, 2008, Raad van Europa
4. Hayakawa S, Chishima F, Sakata H, Fujii K, Ohtani K, Kurashina K, et al. A rapid molecular diagnosis of posttransfusion graft-versus-host disease by polymerase chain reaction. Transfusion 1993;33:413-7.
5. Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients [Review]. Transfus Med Rev 1996;10:31-43.
6. Williamson LM, Stainsby D, Jones H, Love E, Chapman CE, Navarrete C, Lucas G, Beatty C, Casbard A, Cohen H. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion. 2007;47(8):1455-67.

Literatuur 7.2.10

1. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron overload-releated disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Eng J Med 2008; 358: 221-30
2. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341: 1986 –95
3. Borgna-Pignatti C, Cappelini MD, De Stefano P. Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberrini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 40 – 7.
4. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. An J Med 1971; 51: 209-
5. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. J Hepatol 2008; 48: S113 – 23
6. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2007; 31: S 2 – 6
7. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000, 355: 2051-2.
8. Piga A, Galanello R, Forni GL, Capellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-dialy, orally-administrated iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica 2006; 91: 873 – 80.
9. Roberts DJ,Rees D,Howard J et al .Desferrioxamine mesylate for managing tranfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia.Cohrane database of systematic reviews 2005;CD004450.
10. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. Hemoglobin 2008; 32: 85 – 96.

Literatuur 7.2.11

1. Marwijk Kooy M van, Prooijen HC van, Moes M, Bosma-Stants I, Akkerman JW. Use of leukocyte-depleted platelet concentrates for the prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization: a prospective, randomised trial. Blood 1991;77:201-5.
2. Schnaidt M, Northoff H, Wernet D. Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematology-oncologic patients. Transfus Med 1996;2:111-4.
3. Sintnicolaas K, Marwijk Kooij M van, Prooijen HC van, Dijk BA van, Putten WLJ van, Claas FHJ, et al. Leukocyte depletion of random single donor platelet transfusions does not prevent

secondary HLA-alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. Blood 1995;85:824-8.

Literatuur 7.2.12

1. Hay CR, McEvoy P, Duggan-Keen M. Inhibition of lymphocyte IL2-receptor expression by factor VIII concentrate: a possible cause of immunosuppression in haemophiliacs. Br.J.Haematol. 1990 Jun;75(2):278-81.
2. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and recipient immune function. Arch.Pathol.Lab.Med. 1989;113(3):246-53.
3. Nielsen HJ, Hammer JH, Moesgaard F, Kehlet H. Comparison of the effects of SAG-M and whole-blood transfusions on postoperative suppression of delayed hypersensitivity. Can.J.Surg. 1991;34(2):146-50.
4. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, Mortensen J, Moller-Nielsen C, Hanberg-Sorensen F, Hokland M. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br.J.Surg. 1992;79:513-6.
5. Kalechman Y, Gafter U, Sobelman D, Sredni B. The effect of a single whole-blood transfusion on cytokine secretion. J.Clin.Immunol. 1990 Mar;10(2):99-105.
6. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohlein MA, Tarabichi A, Faist E, Jauch KW, Schildberg FW. Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. Shock 1997;8(6):402-8.
7. Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, Pahlplatz P, Eeftinck SM, Wobbes T, de Vries JE, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. Lancet. 1994 Aug 27;344(8922):573-8.
8. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat- poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. Lancet 1996;348(9031):841-5.
9. Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. Am.J.Surg. 1998;176(5):462-6.
10. Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. Results of a double- blinded, randomized study. Int.J.Colorectal.Dis. 2001;16(3):147-53.
11. van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, van de Velde CJ, Kievit J, Brand R, van den Hout WB, Geelkerken RH, Roumen RM, Wesselink RM, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. BMJ 2004 May 29;328(7451):1281.
12. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. Blood Rev. 2007 Nov;21(6):327-48.
13. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. Circulation 1998 Feb 17;97(6):562-8.
14. Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty JR. Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. Transfusion 2002 Sep;42(9):1127-34.
15. Bracey AW, Radovancevic R, Nussmeier NA, Houston S, LaRocco M, Vaughn WK, Cooper JR. Leukocyte-reduced blood in open-heart surgery patients: effects on outcome. Transfusion 2002;42 (Suppl):5S.
16. Boshkov LK, Furnary A, Morris C, Chien G, van Winkle D, Reik R. Prestorage leukoreduction of red cells in elective cardiac surgery: results of a double-blind randomized controlled trial. Blood 2004;104:112a.

17. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijsman L, Versteegh MI, Brand R, van Oers MH, Brand A. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. Circulation 2004 Jun 8;109(22):2755-60.
18. Blumberg N, Zhao H, Wang H, Messing S, Heal JM, Lyman GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. Transfusion 2007 Apr;47(4):573-81.
19. Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis. Vox Sang. 2007 Apr;92(3):224-32.
20. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. Lancet 1981;2(8242):363.
21. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and host defenses against cancer recurrence and infection. Transfusion 1989;29(3):236-45.
22. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005033.
23. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. Identification of unresponsive kidney-transplant recipients. Lancet 1972 Apr 22;1(7756):868-71.
24. Vincenti F, Duca RM, Amend W, Perkins HA, Cochrum KC, Feduska NJ, Salvatierra O, Jr. Immunologic factors determining survival of cadaver-kidney transplants. The effect of HLA serotyping, cytotoxic antibodies and blood transfusions on graft survival. N.Engl.J.Med. 1978 Oct 12;299(15):793-8.
25. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirst G, Gray DW, Horsburgh T, Lachance JG, Largiader F, Lange H, Vujaklija-Stipanovic K, Alvarez-Grande J, Schott W, Hoyer J, Schnuelle P, Descoeudres C, Ruder H, Wujciak T, Schwarz V. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. Transplanatation 1997 april 63;(7):964-967
26. Alexander JW, Light JA, Donaldson LA, Delmonico FL, Diethelm AG, Wilkinson A, Rosenthal JT, Thistlethwaite JR, Hunsicker LG, Matas AJ, First MR, Reinsmoen NL, Rose SM. Evaluation of pre- and posttransplant donor-specific transfusion/cyclosporin a in non-HLA identical living kidney transplant recipients. Trasnplantation 1999;68(8):1117-1124
27. van der Mast BJ, Balk AH. Effect of HLA-DR-shared blood transfusion on the clinical outcome of heart transplantation. Transplantation 1997 May 27;63(10):1514-9.
28. Katz MR, Barnhart GR, Goldman MH, Rider S, Hastillo A, Szentpetery S, Wolfgang TC, Hess ML, Mohanakumar T, Lower RR. Pretransplant transfusions in cardiac allograft recipients. Transplantation 1987 Apr;43(4):499-501.
29. Koneru B, Harrison D, Rizwan M, Holland BK, Ippolito T, Holman MJ, Leevy CB. Blood transfusions in liver recipients: a conundrum or a clear benefit in the cyclosporine/tacrolimus era? Transplantation 1997 Jun 15;63(11):1587-90.
30. Waanders MM, Roelen DL, de Fijter JW, Mallat MJ, Ringers J, Doxiadis II, Brand A, Claas FH. Protocolled blood transfusions in recipients of a simultaneous pancreas-kidney transplant reduce
31. Hjalgrim H, Edgren G, Rostgaard K, Reilly M, Tran TN, Titlestad KE, Shanwell A, Jersild C, Adami J, Wikman A, et al. Cancer incidence in blood transfusion recipients. J.Natl.Cancer Inst. 2007 Dec 19;99(24):1864-74.
32. Cerhan JR, Engels EA, Cozen W, Davis S, Severson RK, Morton LM, Gridley G, Hartge P, Linet M. Blood transfusion, anesthesia, surgery and risk of non-Hodgkin lymphoma in a population-based case-control study. Int.J.Cancer 2008 Aug 15;123(4):888-94.
33. Erber E, Lim U, Maskarinec G, Kolonel LN. Common immune-related risk factors and incident non-Hodgkin lymphoma: The multiethnic cohort. Int.J.Cancer 2009 Mar 25.
34. Houbiers 1991(?)..,Proefschrift Universiteit Leiden

Literatuur 7.3.1

1. Blajchman MA. Bacterial contamination and proliferation during the storage of cellular blood products. Vox Sang. 1998;74 Suppl 2:155-9.
2. de Korte D, Curvers J, de Kort WL, Hoekstra T, van der Poel CL, Beckers EA et al. Effects of skin disinfection method, deviation bag and bacterial screening on the clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. Transfusion 2006; 46:476-485.

3. Rapport bacteriële contaminatie van bloedproducten. Amsterdam: Stichting Sanquin Bloedvoorziening, 2001. P.4-6.
4. TRIP Rapport 2007, TRIP 2008, ISBN 978-90-78631-04-1.5.
5. Schrezenmeier, H., Walther-Wenke, G., Müller, T., Weinauer, F., Younis, A., Holland-Letz, T., Geis, G., Asmus, J., Bauerfeind, U., Burkhart, J., Deitenbeck, R., Förstemann, E., Gebauer, W., Höchsmann, B., Karakassopoulos, A., Liebscher, U.-M., Sänger, W., Schmidt, M., Schunter, F., Sireis, W. and Seifried, E. (2007), Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood–derived platelets and apheresis platelets. Transfusion, 47: 644–652. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01166.x

Literatuur 7.3.2

1. Richtlijn Laboratorium Onderzoek op Infecties, Stichting Sanquin Bloedvoorziening 2009
2. TRIP rapporten 2007, 2008: : zie www.tripnet.nl

Literatuur 7.3.2.1

1. Adler SP. Data that suggest that FFP does not transmit CMV. Transfusion 1988;28:604.
2. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of posttransfusion CMV in the era of universal leukoreduction. Transfus Med Rev 2001;15:1-20.
3. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schnoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995;86:3598-603.
4. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001;357:513-8.
5. Ho M. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. New York: Livingstone, 1995.
6. James DJ, Sikotra S, Sivakumaran M, Wood JK, Revill JA, Bullen V, et al. The presence of free infectious cytomegalovirus (CMV) in the plasma of donated CMV-seropositive blood and platelets. Transfus Med 1997;7:123-6.
7. Kuhn JE. Transfusion-associated infections with cytomegalovirus and other human herpesviruses. Infus Ther Transfus Med 2000;27:138-43.
8. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, et al. Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement [Review]. Transfusion 2001;41:560-9.
9. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-”safe” blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? Transfus Med Rev 2000;14:112-36.
10. Smith KL, Cobain T, Dunstan RA. Removal of cytomegalovirus DNA from donor blood by filtration. Br J Haematol 1993:83:640-2. 7. Roback JD, Bray RA, Hilyer CD. Longitudinal montoring of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. Transfusion 2000;40:500-6.
11. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. Med Microbiol Immunol. 2008 Jun;197(2):65-73

Literatuur 7.3.2.2

1. de Haan TR, de Jong EP, Oepkes D, Vandenbussche FP, Kroes AC, Walther FJ, Infectie met het humaan parvovirus B19 (vijfde ziekte) in de zwangerschap: voor de foetus soms levensbedreigend. Ned. Tijdschr. Geneeskd 2008; 152 (21): 1185-90.
2. Gezondheidsraad. Bloedproducten en Parvovirus B19. Den Haag: Gezondheidsraad 2002; publicatie nr 2002/07. ISBN: 90-5549-432-1.

3. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, Tobler L, Montalvo L, Todd D et al, Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA Levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. Transfusion 2007; 47(10): 1745-50.
4. Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler D, Jilg W en Modrow S, Exposure of hematolgoic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. Transfusion 2005; 45 (11) 1811-5.
5. Schmidt M, Themann A, Drexler C, Bayer M, Lanzer G, Menichetti E, et al, Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. Transfusion 2007; 47(10):1775-82.
6. van Dam IE, Kater AP, Hart W en van den Born BJ, Ernstige anemie door infectie met het humaan Parvovirus B19 bij een patiënt met een auto-autoimmuun hemolytische anemie en een B-cel non-Hodgkin lymfoom. Ned. Tijdschr. Geneeskd 2008; 152(3): 153-7.
7. Zaaijer HL, Koppelman MH en Farrington CP. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. Epidemiol Infect 2004; 132:1161-6.

Literatuur 7.3.2.3

1. Bij van der AK, Coutinho RA, van der Poel CL. Surveillance of risk profiles among new and repeat blood donors with transfusion-transmissible infections from 1995 through 2003 in the Netherlands. Transfusion 2006; 46(10):1729-1736.
2. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. JAMA 2000;284:229-35.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. N Engl J Med 1999;340:438-47.
4. Poel CL van der, Ebeling F. Hepatitis C virus: epidemiology, transmission and prevention. In: Reesink HW (ed). Hepatitis C virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion. Basel: Karger, 1998.no 62, p. 208-36.
5. Richtlijn Laboratorium Onderzoek op Infecties, Stichting Sanquin Bloedvoorziening. 2009
6. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996;334:1685-90.
7. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Report 2007, www.shotuk.org.

Literatuur 7.3.2.4

1. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. JAMA 2000;284:229-35.
2. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. N Engl J Med 1999;340:438-47.
3. Jaaroverzichten Stichting Sanquin Bloedvoorziening 2000-2009
4. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996;334:1685-90.

Literatuur 7.3.3

1. Drukker W, de Vries SI. Entmalaria door bloedtransfusie, 1950. NTVG 94: 3310-3313.
2. Eliades MJ, Shah S, Nquyen-Dinh P, Newman RD, Barber AM, et al. Malaria surveillance--United States, 2003. : Jun 3;54(2):25-40
3. Kitchen AD, Barbara JA, Hewitt PE. Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines.Vox Sanquinis 2005 Aug;89(2):77-80.
4. Nahlen BL, Lobel HO, Cannon SE, Campbell CC. Reassessment of blood donor selection criteria for United States travellers to malarious areas. Transfusion 1991;31:798-804.

Literatuur

1. Aken WG van. Variant van de Ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie; rapport van de Gezondheidsraad [review]. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:1444-7.

2. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 2004;363:51-61.
3. Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, Sullivan M, Kessler D, Notari E 4th et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. Transfusion 2009 Jan 5 (epub).
4. Foster PR. Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products. Vox Sang 2000;78:86-95
5. Health Protection Agency. 2009, informatie juni 2009 gedownload op http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebPrinterFriendly/HPAweb_C/1195733818681?p=1225960597236
6. Hewitt PE, Llewellyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review Study. Vox Sang. 2006; 91:221-30.
7. www.igz.nl

HOOFDSTUK 8: BLOEDBESPARENDE TECHNIEKEN EN GENEESMIDDELEN

Inleiding

In dit hoofdstuk worden technieken en geneesmiddelen beschreven die het gebruik van kort houdbare allogene bloedproducten bij acute anemie met name bij chirurgische ingrepen kunnen verminderen.

Het gebruik van allogene bloedtransfusies bij acute anemie c.q. een operatie kan in principe op drie manieren worden beperkt:

- Preoperatieve behandeling van een eventueel bestaande anemie (zie hiervoor hoofdstuk 4 en voor een recent review: Goodnough 2010)
- Het beperken van het bloedverlies (8.1) door:
  - chirurgische maatregelen (8.1.1)
  - anesthesiologische maatregelen (8.1.2)
  - geneesmiddelen (8.1.3)
  - hemodilutie(8.1.4)
- Het toepassen van autologe bloedtransfusietechnieken (8.2):
  - preoperatieve autologe donatie (8.2.1).
  - per- en postoperatieve autotransfusie (8.2.2)
- Een aparte paragraaf is gewijd aan combinaties van technieken (8.3)
- Voor het eerst is in het kader van de Richtlijn bloedtransfusie een kosteneffectiviteitsanalyse verricht. Gekozen is voor het onderwerp bloedbesparende technieken en geneesmiddelen (Addendum 2)
- Het hoofdstuk wordt afgesloten met een bespreking van het beleid bij Jehova's Getuigen (Addendum 3)

De werkgroep beveelt ook hemovigilantie van bloedbesparende technieken aan: zie Hoofdstuk 7.1.2, Aanbeveling 11

8.1 Technieken om het bloedverlies bij chirurgische ingrepen te beperken

8.1.1 Chirurgische technieken om perioperatief bloedverlies te beperken

Bij chirurgische ingrepen zijn de volgende technieken essentieel om bloedverlies te beperken: anatomische dissectie volgens avasculaire vlakken, zorgvuldige hemostase, het ligeren van bloedvaten voordat ze doorgenomen worden, directe controle van een bloeding, atraumatische weefselbehandeling en perioperatieve tijdsplanning. Bij traumatologische chirurgische ingrepen kan bloedverlies beperkt worden door gefaseerde chirurgie met damage control (Beekley 2008, Spahn 2007).

8.1.1.1 Chirurgische hemostatische instrumenten

Een elektrocauter(elektrochirurgie) is een chirurgisch hemostatisch instrument dat kan bijdragen aan vermindering van bloedverlies tijdens chirurgische ingrepen. De elektrocauter

geeft elektrische stroom die wordt gebruikt om de tip van het gebruikte instrument te verhitten. Hierdoor worden capillaire vaten en arteriolen dichtgebrand.

Argon beam
Met argongas is men in staat een snellere en efficiëntere hemostase te bereiken dan met elektrochirurgie alleen. Voordelen van het gebruik van argongas zijn de minimale weefselschade. Deze techniek kan met name waardevol zijn bij milt-, lever-, en nierchirurgie (Gombotz 1998, Ross 1997, Idowu 1998, Rees 1996).

Laserchirurgie
Een laserbrander werkt volgens dezelfde principes als een elektrocauter, maar gebruikt laserenergie in plaats van elektrische stroom om weefsels te scheiden en gelijktijdig te coaguleren (Wyman 1993, Cornford 1997).

Waterjetdissector
De waterjetdissector is een instrument dat gebruik maakt van water dat onder hoge druk weefsels scheidt en relatief weinig weefselschade induceert (Rau 1995, Baer 1993, Wu 1992).

Ultrasonic dissector
Een ultrasonic dissector is een instrument dat gebruik maakt van de mechanische energie die opgewekt wordt door ultrasone trillingen om precieze chirurgische incisies te maken, waardoor in combinatie met gecontroleerde hemostase de schade aan aangrenzende weefsels tot een minimum beperkt blijft (Hoenig 1996, Epstein 1998).

Lokale hemostatica
Het lokaal aanbrengen van hemostatische farmacologische agentia zoals fibrinelijm (zie 8.1.3.4.) kan het bloedverlies tijdens chirurgische ingrepen beperken.Een andere mogelijkheid om de bloeding lokaal tot stilstand te brengen is het infiltreren met epinefrine (Kuster 1993, Sheridan 1999), fenylefrine of het plaatselijk aanbrengen van cocaine (Berde 2000, Riegle 1992). Door de vasoconstrictieve werking van deze agentia kan de (capillaire) bloeding tot staan komen.

8.1.1.2 Minimaal invasieve chirurgische technieken

Minimaal invasieve chirurgische technieken kunnen het bloedverlies beperken. Hiertoe behoren chirurgische technieken die de grootte van de ingreep beperken, zoals laparoscopie en thoracoscopie en technieken, die een conventionele operatie vervangen of in omvang beperken, zoals endoluminale technieken en interventieradiologie. Laparoscopie en thoracoscopie maken grote incisies en uitgebreide chirurgische dissectie voor een groot deel overbodig, waardoor bloedverlies en weefselschade verminderd worden (O'Reilly 1996, Caprotti 1998, Kerbl 1994). De laatste jaren wordt er toenemend gebruikgemaakt van radiologische interventie om chirurgische ingrepen te vereenvoudigen, te beperken, of vaak zelfs geheel overbodig te maken. Voorbeelden zijn arteriële embolisatie, transjugulaire intrahepatische porto-systemische shunts (TIPS) en stents.
Arteriële embolisatie van de iliacaalvaten kan bijvoorbeeld bij een politraumatisee met een massale verbloedingsshock de bloeding tot staan brengen. Bij stompe letsels van milt en

lever kan het bloedende vat met behulp van selectieve angiografie opgespoord en geëmboliseerd worden (Holting 1992, Ben-Menachem 1991, Agolini 1997, Willmann 2002, Spahn 2007). Door het concept van 'damage control surgery" gecombineerd met radiologische interventie kunnen ernstige traumapatiënten tegenwoordig in een vroeger stadium en sneller gestabiliseerd worden. Definitieve (chirurgische) behandeling kan in een later stadium semi-electief plaatsvinden nadat de patiënt hemodynamisch en pulmonaal gestabiliseerd is en eventuele acidose, elektrolyt- en stollingsstoornissen en hypothermie gecorrigeerd zijn (Beekley 2008, Spahn 2007). Zie ook Hoofdstuk 5.
Arteriële embolisatie kan ook gebruikt worden bij niet-traumatische bloedingen. Bij electieve chirurgie kan preoperatieve embolisatie van een rijk gevasculariseerde tumor de uiteindelijke resectie vaak beperkt houden en het bloedverlies minimaliseren.
Een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) kan worden toegepast bij bloedingen uit oesofagusvarices. Het succespercentage hiervan ligt rond de 90% en het is een methode waarbij het bloedverlies relatief snel onder controle te krijgen is, waardoor het aantal bloedtransfusies beperkt kan worden en chirurgische interventie veelal vermeden kan worden (McCormick 1994, Orloff 1994).
Zowel bij atherosclerotisch stenoserend vaatlijden als bij aneurysmatisch vaatlijden wordt in toenemende mate gebruikgemaakt van radiologische interventie voor het inbrengen van stents (onder andere bij patiënten met een verhoogd cardiopulmonaal risico) en coils (onder andere bij patiënten met aneurysmata van cerebrale vaten).

Cryochirurgie
Hierbij maakt men gebruik van instrumentarium waarbij door lage temperaturen (tot minus 100°C) maligne tumoren bevroren worden en vervolgens verwijderd. Cryotherapie is veel minder invasief dan conventionele chirurgie en wordt met name toegepast bij lever- en prostaatchirurgie.

Radiochirurgie
Door de ontwikkelingen op zowel radiologisch alsook radiotherapeutisch gebied kunnen maligniteiten in sommige gevallen behandeld worden met behulp van plaatselijke radiotherapie. Een voorbeeld hiervan is brachytherapie als aanvullende behandeling bij het mammacarcinoom en bij het rectum- en prostaatcarcinoom om lokaal tumorrecidief te voorkomen (Ragde 1998).

Conclusie 8.1.1

Niveau 4	Er zijn geen studies beschikbaar waarin de effectiviteit van chirurgische technieken ter beperking van peri-operatief bloedverlies wordt aangetoond. *D Mening van de auteurs*

Aanbeveling 8.1.1

Voor elke operatie verdient het overweging een chirurgische strategie, inclusief de daarbij toe te passen chirurgische technieken, vast te stellen ter beperking van het peri-operatief bloedverlies.

8.1.2 Anesthesiologische maatregelen om het peri-operatief bloedverlies te verminderen

Positionering van de patiënt/bloedleegte

Zorgvuldige positionering van de patiënt met als doel veneuze stuwing te voorkomen, is een eenvoudig te nemen maatregel die het bloedverlies kan verminderen. (Simpson 1992). Het gebruik van een tourniquet om bloedleegte in extremiteiten te bewerkstelligen is efficiënt om het bloedverlies in het operatiegebied te beperken (Snyder 1997, Mathru 1996).

Normothermie

Het handhaven van een normale lichaamstemperatuur (normothermie) levert een bijdrage aan het verminderen van het bloedverlies. Hypothermie vermindert de functie van zowel de stollingsfactoren als van de trombocyten (Drummond 2001). Daardoor neemt de bloedingsneiging toe (Corazza 2000, Fries 2002, Spahn 2007, Eastridge 2006).

Neuro-axiale anesthesietechnieken

Neuroaxiale anesthesietechnieken zoals sympathicusblokkade kunnen het peri-operatieve bloedverlies beperken. Een reductie van allogene bloedtransfusies tot 50% is beschreven. Sympaticusblokkade veroorzaakt perifere vasodilatiatie en regionale stroomredistributie (Sharrock 1996, Kleinschmidt 2001, Rodgers 2000).

Gecontroleerde hypotensie door farmacologische methoden

Met farmacologische methoden kan de bloeddruk gecontroleerd worden verlaagd en dit kan bijdragen aan verminderd bloedverlies. De volgende farmaca kunnen hiervoor worden gebruikt: natriumnitroprusside, nitroglycerine, nicardipine en een combinatie van een vaatverwijder en een alfa- of betareceptorblokker (zie tabel 8.1) (Suttner 2001, Hersey 1997, Shapira 1997, Boldt 1999).

Tabel 8.1: Efficiëntie van gecontroleerde hypotensie als bloedtransfusiebesparende methode

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijsklasse
Kleinschmidt[8]	Review van 5 RT's: hypotensie vs geen hypotensie	in 2 studies reductie BT: 12 vs 44%; 9 eenheden vs 0 eenheden	A1
Suttner[10] Radicale prostatectomieën	Gr 1: Na-nitroprusside gemiddeld 50 mm Hg Gr 2: Na-nitro + ANH Gr 3: standaard (n = 42)	Bloedverlies: (p < 0,05) Gr 1: 788 ml Gr 2: 861 ml Gr 3: 1.355 ml Allogogene PC (p < 0,05) Gr 1: 3 eenheden Gr 2: 2 eenheden Gr 3: 17 eenheden	A2

Hersey[11] Scoliose-operaties	Gr 1: Na-nitroprusside Gr 2: nicardipine (n = 20) (niet dubbelblind)	Bloedverlies (p < 0,05) Gr 1: 761 ml Gr 2: 1.297 ml Herstel normale bloeddruk (p < 0,01) Gr 1: 26,8 min Gr 2: 7,3 min	A2
Shapira[12] Grote orthopedische operaties	Gr 1: ANH tot 20% + hypotensie (mean 50 mm Hg) Gr 2: streef mean ± 20% uitgangswaarde n = 16	Allogene BT (p < 0,05) Gr 1: 225 ml Gr 2: 2.650 ml	A2
Boldt[13] Radicale prostatectomieën	Gr 1: ANH Gr 2: hypotensie mean 50 mm Hg met Na-nitroprusside Gr 3: controle (n = 60)	Bloedverlies: + geen BT (p < 0,05) Gr 1: 1.820 ml + 75% Gr 2: 1.260 ml + 55% Gr 3: 1.920 ml + 40%	*A2*

ANH: acute normovolemische hemodilutie (zie Hoofdstuk 8.2.2)

Conclusies 8.1.2

Niveau 4	Zorgvuldige positionering van de patiënt, met als doel veneuze stuwing te voorkomen, kan het peri-operatief bloedverlies beperken. *D Simpson 1992*

Niveau 4	Het handhaven van een normale lichaamstemperatuur (normothermie) levert een bijdrage aan het verminderen van het bloedverlies. *D Corazza 2000, Fries 2002, Spahn 2007, Eastridge 2006*

Niveau 1	Gecontroleerde hypotensie, in combinatie met acute normovolemische hemodilutie (ANH) kan het aantal peri-operatieve allogene bloedtransfusies reduceren. *A1 Kleinschmidt 2001* *A2 Suttner 2001, Hersy 1997, Shapira 1997, Boldt 1999*

Niveau 4	Het gebruik van een tourniquet om bloedleegte in extremiteiten te bewerkstelligen is een efficiënte techniek om het bloedverlies te beperken. *D Snyder 1997*

Niveau 4	Neuroaxiale anesthesietechnieken zoals sympathicusblokkade kunnen het peri-operatieve bloedverlies beperken *D Sharrock 1996, Kleinschmidt 2001, Rodgers 2000*

Aanbevelingen 8.1.2

Ter vermindering van peri-operatief bloedverlies dient/dienen de volgende anesthesiologische techniek(en) te worden toegepast of minstens te worden overwogen:

1. De patiënt zodanig positioneren dat veneuze stuwing van het operatiegebied wordt voorkomen.
2. Afkoeling van de patiënt dient zoveel mogelijk voorkomen te worden.
3. Overweeg gecontroleerde hypotensie, bij voorkeur in combinatie met acute normovolemische hemodilutie (ANH) (zie ook 8.1.4).
4. Indien relevant: toepassing van bloedleegtetechnieken (tourniquet), en neuro-axiale technieken zoals sympaticusblokkade.

8.1.3 Geneesmiddelen

8.1.3.1 Aprotinine

De BART-studie, een gerandomiseerde studie bij cardiochirurgie van patiënten met een hoog operatierisico, toonde bij de interim-analyse een toename in mortaliteit (1,5 x hoger) en complicaties aan in de met aprotinine behandelde groep (Fergusson 2008). De studie werd daarom gestopt. Mede naar aanleiding van een analyse door de FDA van 67.000 files werd daarna besloten aprotinine van de markt te halen (Hiatt 2006, Fergusson 2008). Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft in overleg met de firma Bayer en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) naar aanleiding hiervan in 2007 besloten dat Trasylol (aprotinine) niet meer gebruikt mag worden totdat definitieve analyseresultaten bekend zijn.

Voor overige evidencetekst en conclusies: zie **Addendum 1** bij hoofdstuk 8.

8.1.3.2 Tranexaminezuur (Cyclokapron®)

Eigenschappen en bijwerkingen

Tranexaminezuur is een synthetisch lysine analoog dat een antifibrinolytische werking uitoefent door een reversibele blokkade van lysinebindingsplaatsen op plasminogeen (Dunn 1999, Fraser 2008). Zowel de binding van plasminogeen alsook van plasmine (dat nog wel gevormd kan worden) aan fibrine wordt hierdoor verhinderd. Tranexaminezuur heeft mogelijk ook anti-inflammatoire effecten (Jimenez 2007). Tranexaminezuur is werkzaam na zowel orale als na intraveneuze toediening. Tranexaminezuur wordt uitgescheiden door de nier.

Toepassingen

Perioperatief

Toepassing van tranexaminezuur tijdens cardiochirurgie, orthopedische ingrepen, tijdens levertransplantaties en prostaatchirurgie, reduceert significant zowel het bloedverlies, het aantal bloedtransfusies als het aantal getransfundeerde patiënten (zie tabel 8.1.3.2). In de Cochranedatabase, waarin in 46 van de 53 studies een transfusieprotocol werd gebruikt, werd berekend dat in de interventiearm van alle geïncludeerde studies gemiddeld 1,12 eenheden erytroycytenconcentraat minder werd getransfundeerd. In de interventiearmen van studies die geen transfusieprotocol gebruikten was het aantal allogene transfusies dat gegeven werd hoger dan in de trials waarin de transfusie-indicatie werd gesteld op geleide van een protocol (37 versus 25 %) (Henry 2007).

De toepassing van tranexaminezuur tijdens orthopedie is gebaseerd op het gegeven dat het gebruik van een tourniquet een perioperatief droog operatieveld geeft tijdens knieoperaties, maar het postoperatieve bloedverlies wordt versterkt door lokale fibrinolyse-activering (Engel 2001).

De toepassing van tranexaminezuur tijdens prostaatchirurgie is gebaseerd op het feit dat primaire fibrinolyse door vrijmaking van plasminogeen een van de oorzaken van het perioperatieve bloedverlies is.

Over het gebruik van antifibrinolytica bij leverresecties is niet veel bekend. Mogelijk treedt bij leverresecties verhoogde of versterkte fibrinolyse op. Bij levertransplantaties onderdrukt tranexaminezuur in lage dosis de fibrinolyse zonder dat het aantal bloedtransfusies afneemt, in tegenstelling tot een hoge dosis regiem waarbij het aantal transfusies zelfs zou toenemen (Groenland 2006, Molenaar 2007). Zie ook tabel 8.1.3.2.

Gynaecologie

Tranexaminezuur is effectief bij vrouwen met menorrhagieën op basis van stollingsafwijkingen zoals bij de Ziekte van von Willebrand, draagsterschap van hemofilie en trombocytopenie/-pathie ten gevolge van menorrhagieën bij hormonale therapie of perimenopausaal en andere typen van dysfunctionele menorrhagieën (Fraser 2008, Kadir 2006, Bongers 2004, Duckitt 2007, Phupong 2006, Kriplani 2006). Tranexaminezuur dient niet te worden toegediend bij nefrogene hematurie in verband met het mogelijk ontstaan van

stolsels in de ureteren. Het medicament is ook effectief voor remming van placentabloedingen en bloedingen postpartum, evenals ter vermindering van het bloedverlies bij sectio caesaria en cervixchirurgie (Gai 2004, Martin-Hirsch 1999, Caglar 2008). Zie ook tabel 8.1.3.2.

Neurochirurgie/neurologie
Reductie van recidiefbloedingen (45%) na tranexamine toediening bij subarachnoïdale bloedingen is beschreven (Roos 2008, Liu-DeRyke 2008). Zie ook tabel 8.1.3.2.
De kans op cerebrale ischemie was echter verhoogd in vijf onderzoeken in de met antifibrinolytica behandelde groep, met een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies waarbij maatregelen voor ischemie preventie waren genomen (Roos 2008, Carley 2005).
Tranexaminetherapie verbetert daardoor niet het klinisch resultaat, omdat het voordeel van voorkomen van recidief bloedingen wegvalt tegen de toename van de gevolgen van cerebrale ischemie. Er zijn geen data die routinematig gebruik van tranexaminezuur voor deze indicatie ondersteunen.

Tractus-digestivusbloeding
In oudere studies zou tranexaminezuur de sterfte bij tractus-digestivusbloedingen reduceren. Een meta-analyse uit 1989 van zes studies toonde een reductie van het aantal operaties aan van 40%, een sterftereductie van 40% en afname van het recidiefbloedingen met 20-30% (Henry 1989). Inclusie van een studie waarin een hoge sterfte was door cimetidine-gebruik kan een vertekend beeld hebben gegeven (Gluud 2007). Uit een recente meta-analyse blijkt dat tranexaminezuur de overall mortaliteit (RR 0,61) reduceert, maar niet het bloedverlies, de bloedingsgerelateerde mortaliteit, het aantal transfusies of het aantal operaties (Gluud 2008).
In twee case reports over twee patiënten met GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia) wordt beschreven dat het aantal bloedingsepisodes en het aantal bloedtransfusies verminderde na tranexaminezuurtoediening (Selinger 2008).

<u>Bijwerkingen</u>
Gemelde bijwerkingen van tranexaminezuurgebruik zijn vasospasme, gastro-intestinale symptomen, orthostatische hypotensie en trombose.
Gastrointestinale symptomen (misselijkheid, diarree, buikkramp) zijn alleen beschreven bij orale therapie (Faught 1998).
Zelden wordt een verandering in het waarnemen van verkleuren van de huid gemeld. Behandeling met het medicament dient gestopt te worden indien dit zich voordoet.
In de tot nu toe uitgevoerde gerandomiseerde studies in cardiochirurgie, orthopedie en levertransplantaties, werd er geen significant verschil gezien in de incidentie van myocardinfarct, trombose of cerebrovasculaire accidenten (zie tabel 8.1.3.2). Dit is bevestigd door de grote retrospectieve studies van Mangano en Karkouti en in de BART studie. Toepassing van tranexaminetherapie is ook niet geassocieerd met een verhoogde korte of lange termijn mortaliteit (Mangano 2006 en 2007, Karkouti 2006, Fergusson 2008).

De toediening van tranexaminezuur bij levertransplantaties blijkt in ieder geval veilig te zijn zonder een evident verhoogd risico op trombo-embolische complicaties(Molenaar 2007).

Stolselvorming in de blaas bij trans-urethrale prostatectomieen (TURP) is beschreven, evenals fatale longembolieën tijdens retropubische prostatectomieën. Onduidelijk is of er in deze gevallen sprake was van een adequate tromboseprofylaxe. Hetzelfde geldt voor patiënten met macroscopische hematurie.

Tabel 8.1.3.2: Reductie aantal bloed transfusies en bijwerkingen door tranexaminezuur in meta-analyses and RCT

Auteur (jaar)	Niveau	Studieopzet	Reductie aantal bloedtransfusies[3]	Bijwerkingen
Cardiochirurgie				
Brown (2007)	A1	22 RCT CABG; 1966-2006; n = 2429	RR 0.75	n.s.
Umscheid (2007)	A1	Cardiac surgery 1966-2007 TXA vs placebo; n = 1905;AT vs TXA n = 1825	RR 0.65 vs AT RR 0.98	n.s.
Henry; (Cochrane 2007)	A1	CABG: 1966-1999; 15 RCT; n = 1151	RR 0.69 (EC)	n.s.
Jimenez (2007)	B / A2	CPB inflammatoire respons. Case control n = 165;RCT n = 50		Inflammatoire response ↓; 17 vs 42% (p = 0.047) Significant reductie shock, vasopressoren, artificiële ventilatie, RD, D-dimer.
Orthopedie				
Henry; (Cochrane 2007)	A1	Non-cardiac; 21 RCT orthopedie; n = 993; 2 RCTLT n = 296	Ortho: RR 0.44 LT: n.s.	n.s.
Gynaecologie				
Lethaby; (Cochrane 2000)	A1	Menorrhagieën; 7 RCT 1966-2004. n = 193	Reductie BV: WMD 94%.	n.s.
Martin-Hirsch; (Cochrane 1999)	A1	Chirurgie voor cervicale intra-epitheliale neoplasie;4 RCT 1966-1999. profylactisch TXA. (i.v. en / of oraal); n = 910 P.S.: oudere studies	Reductie secundaire bloeding OR 0.23 Reductie volume BV 1 week: -55,66%	n.s.

Gai (2004)	A2	Sectio Caesarea; RCT TXA oraal vs geen; n = 180	BV tot 2 uur post partum 88 ml minder (p = 0.002)	n.s.
Phupong (2006)	A2	Bleedings in Norplant implantations; RCT TXA oraal vs placebo; dubbelblind; 1 week therapie, daarna stop; n = 68	Irregulaire bloedingen gestopt in week 1: 64,7 vs 35,3% Alleen effect tijdens gebruik TXA	n.s.
Kriplani (2006)	A2	Menorrhagia; RCT TXA oraal vs MPA; n = 100; 6 maanden follow up	BV reductie: 60,3 vs 57,7%	hysterectomie 4 vs 17,8%
Caglar GS (2008)	A2	Myomectomie; RCT TXA i.v. vs Saline; n = 100	n.s.	n.s.
Overig				
Roos (Cochrane 2008)	A1	Subarachnoidale bloeding. 8 RCT TXA 1966-2002; n = 1360	Reductie re-bloeding: OR 0.55	outcome: no benefit OR 1.12 mortality: OR 0.99 risico ischemie toegenomen in 5 trials: OR 1.39, met heterogeniteit in 1 studie met ischemiepreventie (roos 2000) Hydrocephalus: n.s.
Gluud (2008)	A1	Bovenste tr. digestivus bloeding. 7 RCT TXA vs placebo; n = 1754.	n.s.	Mortaliteit 5 vs 8% Tromboboliën: n.s.
Molenaar (2007)	A1	LT: 1966-2005; 23 RCT; n= 306	EC: SMD 0.42 E FFP: SMD 0.30	n.s.

1. AT= Aprotinine Therapy; BV = BloedVerlies; CABG = Coronary Artery Bypass Graft; EC = Erytrocyten Concentraat; FFP = Fresh Frozen Plasma; i.v. = intravenous; LT = Lever Transplantatie; n.s. = niet significant; MPA = MedroxyProgesterone Acetate; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial; RD = Renale Dysfunctie; RR = Relative Risk; SMD = Standardized Mean Difference; WMD = Weighted Mean Difference; U = Unit.
2. Alle resultaten zijn significant, tenzij specifiek vermeld.

TXA versus controle/placebo. Alleen de significante data zijn weergegeven.

Conclusies 8.1.3.2

Niveau 1	Tranexaminezuur is een veilig en effectief medicament om bloedverlies en dientengevolge het aantal allogene bloedtransfusies bij cardiochirurgische en orthopedische operaties en bij levertransplantaties (met uitzondering van de hypofibrinolytische fase) te verminderen *A1 Henry 2007, Brown 2007, Molenaar 2007, Umscheid 2007*

Niveau 1	Tranexaminezuur vermindert bloedverlies bij menometrorragiën, bloedingen post-partum, sectio ceasarea, cervixchirurgie, tractus-digestivus-bloedingen en trans-urethrale prostatectomieën. *A1 Martin-Hirsch 2008, Lethaby 2008, Gluud 2008, Gai 2004, , Phupong 2006* A2 *Kriplani 2006*

Niveau 1	Toepassing van tranexaminezuur bij subarachnoïdale bloedingen leidt tot een verhoogd risico op cerebrale ischemie. *A1 Roos 2008*

Aanbevelingen 8.1.3.2

1. Gebruik van tranexaminezuur peri- en postoperatief ter vermindering van bloedverlies bij cardiochirurgische ingrepen en bij knie- en heupoperaties wordt aanbevolen.
2. Gebruik van tranexaminezuur perioperatief ter vermindering van bloedverlies bij levertransplantaties dient te worden overwogen behalve indien er sprake is van hypercoagulabiliteit.
3. Bij tractus-digestivusbloedingen, menometrorrhagiën en bloedingen post-partum dient toediening van tranexaminezuur ter vermindering van bloedverlies te worden overwogen.
4. Macroscopische hematurie is een contra-indicatie voor tranexaminezuur therapie bij alle genoemde indicaties.
5. Tranexaminezuur toediening wordt niet aanbevolen bij trans-urethrale prostatectomie (TURP) en bij subarachnoïdale bloedingen.

8.1.3.3 Desmopressine

Desmopressine is het synthetische analoog 1-deamino-8-D-arginine vasopressine (DDAVP) van het hormoon vasopressine. Desmopressine verhoogt na intraveneuze toediening de plasmaconcentratie van de Von Willebrand-factor, factor VIII en de weefselplasminogeen-activator door mobilisatie uit de opslagplaatsen. Daarna ontstaat er een depletie van de depots en moeten de stollingsfactoren opnieuw worden aangemaakt. Bovendien heeft desmopressine een antidiuretisch effect zonder vasoactieve bijwerkingen (Hashemi 1990).

Effectiviteit als bloedtransfusiebesparende methode

Uit twee meta-analyses (Laupacis 1997, Levi 1999), een Cochrane-studie (Henry 2001) en twee RCT's (Oliver 2000, Ozkizacik 2001) blijkt dat desmopressine perioperatief toegediend in de cardiochirurgie geen vermindering geeft van het aantal allogene bloedtransfusies.

Conclusies 8.1.3.3

Niveau 1	Desmopressine verhoogt na intraveneuze toediening de plasma-concentratie van de Von Willebrand-factor, factor VIII en de weefsel-plasminogeen-activator. Bovendien heeft het een antidiuretisch effect zonder vasoactieve bijwerkingen. *A1 Hashemi 1990*

Niveau 1	Aangetoond is dat desmopressine geen vermindering geeft van het aantal allogene bloedtransfusies in de cardiochirurgie. *A1 Laupacis 1997, Levi 1999, Henry 2001* *A2 Oliver 2000, Ozkizacik 2001*

Overige overwegingen

Internationale richtlijnen bevelen de toepassing van desmopressine aan om de trombocytenfunctie te verbeteren bij patiënten die medicatie gebruiken die de trombocytenfunctie remt (bijvoorbeeld Clopidrogel en salicylaten), bij patiënten met een uremie, nier- of leverfunctiestoornissen en bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand types 1 en 2A (Ferrari 2007, Anonymous 2006; zie ook Hoofdstuk 6.4.1).

8.1.3.4 Fibrinelijm en Plateletgel

Fibrinelijm

Fibrinelijm is al sinds de zeventiger jaren beschreven als een medicijn dat adhesie van weefsels bevordert en lokaal hemostatische eigenschappen heeft. Door deze laatste eigenschap zou fibrinelijm toegepast kunnen worden als een methode om allogene bloedtransfusies te besparen.

Samenstelling product

Fibrinelijm bestaat uit 2 componenten, te weten cryoprecipitaat en trombine. Het cryoprecipitaat bevat geconcentreerde stollingsfactoren en een hoog gehalte aan fibrinogeen. Door toevoeging van trombine wordt fibrinogeen omgezet in fibrine. De huidige commercieel beschikbare producten bevatten soms antifibrinolytica, zoals aprotinine of tranexaminezuur, om de fibrinolyse te remmen. Ook is er apparatuur op de markt om peroperatief autoloog fibrinelijm te maken. Fibrinelijm bevat geen groeifactoren.

.Momenteel zijn ook materialen op de markt met trombine en fibrinogeen op het oppervlak die op de wond gelegd kunnen worden.Na contact met water of bloed vindt fibrinogeenactivatie plaats en ontstaat fibrine waardoor de bloeding wordt gecontroleerd..

Effectiviteit

Een recente Cochrane-analyse, waarin 18 RCT's betreffende 1406 patiënten zijn beschreven, laat zien dat de locale applicatie van fibrinelijm in het operatiegebied het aantal peri-operatieve allogene bloedtransfusies met 37% significant reduceerde en gemiddeld 161 mL minder bloedverlies gaf (Carless 2009). Echter het aantal studies van goede kwaliteit was klein en slechts 18% van de studies vond geblindeerd plaats. Over bijwerkingen kon geen conclusie worden geformuleerd.

Conclusie 8.1.3.4

Niveau 1	Toepassing van fibrinelijm kan het peri-operatief gebruik van allogene bloedtransfusies reduceren, echter de mate van winst in besparing van allogene bloedtransfusies bij diverse ingrepen is niet in kwalitatief en kwantitatief goede studies onderzocht. *A1 Carless 2009*

Aanbeveling 8.1.3.4.

De locale applicatie van fibrinelijm is een optie ter vermindering van peri-operatief bloedverlies.

Platelet-leucocyte enriched gel (PLG)

Definitie

Platelet-leucocyte enriched gel (PLG) is een gelatineuze massa die binnen 10 seconden ontstaat wanneer autoloog "platelet rich plasma" (PRP) en trombine gemengd worden. PRP wordt bereid uit de buffy coat welke naast trombocyten ook een ruim driemaal verhoogde concentratie aan leukocyten bevat. Door het toevoegen van trombine worden trombocyten in het PRP geactiveerd en komen verschillende trombocyten-groeifactoren (PDGF-ab, VEGF, EGF, TGF-beta) vrij (Marx 2001).

Effectiviteit en toepassing

PLG lijkt behalve o.a. bij wondgenezing ook effectief als hemostaticum, en zou daardoor leiden tot minder allogene bloedtransfusies (Everts Devilee 2006).

Toepassingsgebied

In de beginjaren negentig werd PLG gepositioneerd als alternatief voor fibrinelijm om de hemostase bij hartchirurgische patiënten te verbeteren (Ferrari 1987, Rubens 1998). De effectiviteit van PLG als hemostaticum in de hartchirurgie is echter niet in RCT's onderzocht. Incidentele studies rapporteren dat PLG bij o.a. orthopedische operaties het gebruik van allogene bloedtransfusies reduceerde (Everts Devilee 2006).

Conclusie 8.1.3.4

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat platelet-leucocyte enriched gel (PLG), behalve onder andere een gunstig effect op de wondgenezing, mogelijk ook een hemostatisch effect heeft en daardoor zou leiden tot minder allogene bloedtransfusies. *C Everts, Devilee 2006 , Everts Jakimovitch 2007, Ferrari 1987, Rubens 1998*

Overige overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies over de effectiviteit en bijwerkingen van PLG en andere locale hemostatica zoals bijvoordeeld fibrinelijm.
Het gebruik van bovine trombine ter activatie van PLG is, onder andere in verband met het ontwikkelen van andere antistoffen, niet aan te bevelen (Chouhan 1997).

Aanbeveling 8.1.3.4

Er zijn nog te weinig gegevens voorhanden om een aanbeveling ten aanzien van het gebruik van platelet-leucocyte enriched gel (PLG) als locaal hemostaticum te kunnen formuleren.

8.1.3.5 Erytropoëtine (EPO)

Eigenschappen, dosering en bijwerkingen

Erytropoëse Stimulerende Agentia (ESA's of erytropoëtische groeifactoren) is een soortnaam voor geneesmiddelen die de aanmaak van erytrocyten stimuleren. Verreweg het belangrijkste ESA is erytropoëtine (EPO). Er zijn twee soorten EPO: epoëtine en darbepoëtine alfa, dat een langere halfwaardetijd heeft dan epoëtine. In deze richtlijn zullen wij ESA gebruiken als de betreffende literatuur de term Erythropoiëse Stimulerende Agentia gebruikt en EPO als er over erytropoëtine, epoëtine, darbepoiëtine of EPO wordt gesproken.

Zie hoofdstuk 4 paragraaf 4.3 voor toepassing van EPO bij chronische anemie en hoofdstuk 5 paragaaf 5.9.2 (EPO-gebruik bij IC-patienten) en 5.8 (acuut cq massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus) voor het gebruik bij anemie op de Intensive Care en in de Verloskunde.

In deze paragraaf wordt de peri-operatieve toepassing van EPO behandeld. Toediening van EPO resulteert in een verhoging van het Hb bij patiënten met een preoperatieve anemie of patiënten die preoperatief autoloog bloed doneren.

Er treedt 8-24 uur na subcutane toediening van EPO een piekconcentratie op die lager is maar langer aanhoudt dan na intraveneuze toediening (Muirhead 1995). De halfwaardetijd na intraveneuze toediening is 4-5 uur en na subcutane toediening 19-22 uur. Bij multipele intraveneuze toediening bij proefpersonen neigt de halfwaarde tijd sneller te dalen dan bij een eenmalige hoge intraveneuze dosis, omdat de eliminatie na multipele doses versneld is (Markham 1995, Goldberg 1996, Adamson 1996).

Diverse dosisregimes van EPO worden gehanteerd, variërend van een totale dosis van 300 IE/kg tot 6.400 IE/kg subcutaan of intraveneus gedurende 5-30 dagen in combinatie met orale of intraveneuze ijzersuppletie. De optimale totale dosis voor perioperatief gebruik is niet bekend. Ook de laagst nog effectieve dosis is onvoldoende onderzocht en momenteel niet bekend, alhoewel een dosis van kleiner dan 150 IE/kg minder effectief lijkt te zijn (Laupacis 1998). Verwarrend is dat in de diverse studies de totale dosis gesuppleerd ijzer verschillend is. Vooral bij patiënten met een preëxistente ijzerdeficiëntie of een oncologisch of chronisch ziekteproces moet voldoende ijzer gesuppleerd worden om een Hb-stijging te verkrijgen.

Aangetoond is dat ijzerdepletie het therapeutische effect van EPO vermindert vooral bij patiënten met een anemie van niet-renale origine (Iperen 2000). Gedurende behandeling met EPO moet de transferrinesaturatie ≥ 20% zijn en de ferritineconcentratie ≥ 100 µg/L. Normaliter is hiervoor de inname van 200 mg elementair ijzer per dag voldoende. Wanneer orale ijzertoediening onvoldoende effect heeft of indien de patiënt geen orale medicatie tot zich mag nemen, kan men intraveneuze toediening van ijzer overwegen. Er wordt wel geadviseerd oraal ijzer samen met vitamine C in te nemen, omdat vitamine C de absorptie van ijzer bevordert (Iperen 2000). Of dit ook het effect van exogeen toegediend EPO bevordert, is niet aangetoond. Hetzelfde geldt voor vitamine B12 en foliumzuur.

Bijwerkingen

Hypertensie
EPO kan hypertensie veroorzaken. Het onderliggende mechanisme is niet goed bekend, maar een toegenomen viscositeit van het bloed, het opheffen van de reflectoire hypoxische vasodilatatie of een directe vasoconstrictie zou een verklaring kunnen vormen (Esbach 1991, Faught 1998).
Verergering van preëxistente hypertensie is beschreven tijdens perioperatief gebruik van een hoge dosis EPO (3 van de 200 patiënten) (Laupacis 1998, Faught 1998). In alle overige studies zijn bij deze indicatie geen verschillen in complicaties beschreven tussen de studiegroep en de placebogroep (Faught 1998). (zie ook tabel 8.1.3.5.)

Trombo-embolische complicaties
EPO kan bij patiënten met nierfalen trombo-embolische complicaties veroorzaken (myocardinfarct, CVA, TIA). (Weiss 2005). Bij de diverse toepassingen wordt het vóórkomen van deze complicaties separaat beschreven (zie ook tabel 8.1.3.5).

Contra-indicaties
Allergie voor EPO of een van zijn bestanddelen, ernstige atherosclerose van de kransslagaders of perifere vaten, ongecontroleerde hypertensie, recent myocard-infarct, CVA of cardiovasculaire aandoeningen en situaties waarbij een contra-indicatie voor adequate antitrombotische profylaxe bestaat zijn absolute contra-indicaties voor pre-operatief EPO-gebruik (Weiss 2005). Relatieve contra-indicaties zijn: epilepsie, chronische leverinsufficiëntie en een predispositie voor diepe veneuze trombose.

Toepassingen

Cardiochirurgie
Uit een systematisch review van negen gerandomiseerde studies over het gebruik van EPO bij cardiochirurgische ingrepen, al dan niet in combinatie met peri-operatieve autologe donatie, is gebleken dat toepassing van EPO het aantal afgenomen eenheden autoloog bloed verhoogt en het aantal allogene bloedtransfusies significant verlaagt (Alghmadi 2006, Laupacis 1998).
Er zijn te weinig wetenschappelijke gegevens beschikbaar om definitieve conclusies te trekken met betrekking tot het risico van trombotische of vasculaire complicaties bij gebruik voor deze indicatie. Daarom wordt toepassing bij cardiochirurgische patiënten vaak alleen geadviseerd in combinatie met preoperatieve autologe donatie (PAD).

Orthopedie
Uit een oudere systematische review van 21 gerandomiseerde dubbelblinde studies blijkt dat ook in de orthopedische chirurgie preoperatieve toediening van EPO (soms in combinatie met PAD) een significante stijging veroorzaakt van het aantal autoloog afgenomen eenheden bloed en een daling van het gebruik van allogene bloedtransfusies (Laupacis 1998). Zie ook tabel 8.1.3.4. Daarna is er geen nieuwe meta-analyse verschenen, maar wel enkele RCT's en één grote observationele studie, die de bovenstaande gegevens bevestigen (Moonen 2008, Rosencher 2005, Weber 2005, Karkouti 2005).
Intraveneuze toediening van EPO was niet significant effectiever dan subcutane toediening (odds-ratio 0,52 respectievelijk 0,32). Uit de studies kan geen eenduidig advies worden afgeleid ten aanzien van de dosering (de meest gebruikte dosis is 600 IE/kg éénmaal per week).
Er zijn aanwijzingen dat minder injecties ook effectief zijn (Rosencher 2005, Karkouti 2005), wat kostenbesparend zou kunnen zijn.
In de boven beschreven studies werd er geen significant verhoogd risico op trombo-embolische complicaties vastgesteld.

Oncologische chirurgie
EPO is onderzocht voor diverse typen chirurgie ter voorbereiding van de operatie met als doel om het Hb te verhogen en het aantal bloedtransfusies per-operatief te verlagen. In een recente meta-analyse werd voor colorectale chirurgie aangetoond dat EPO het aantal bloedtransfusies niet significant verlaagt. Er waren geen verschillen in mortaliteit of morbiditeit tussen de twee groepen (Devon). Dit is mogelijk anders voor patiënten die een radicale prostatectomie of een radicale gynaecologische totaalextirpatie ondergaan (Dousias 2005, Gaston 2006). Deze studies zijn echter te klein voor definitieve conclusies.

Mensen die om religieuze redenen transfusies afwijzen
EPO (mits niet in humaan albumine opgelost) wordt door mensen die om religieuze redenen transfusies afwijzen geaccepteerd (Ball 2008). Zie verder 8.4 Jehova's Getuigen.

Postoperatieve anemie
Voor de bestrijding van postoperatieve anemie bleek EPO gecombineerd met intraveneus (i.v.) ijzer niet effectiever te zijn dan i.v. ijzer- of placebotherapie (Karkouti 2006).

Post niertransplantatie
Na niertransplantatie bleek EPO het Hb wel sneller te verhogen, maar na 4 maanden waren er geen verschillen meer met de placebogroep. (Van Biesen 2005). In een andere kleinere studie werd aangetoond dat hiervoor een lage dosis voldoende is (Baltar 2007). Erytropoëtine beïnvloedde niet de nierfunctie van deze patiënten.

Preoperatieve Autologe Donatie (PAD)
In diverse studies is aangetoond dat EPO tijdens PAD het aantal af te nemen eenheden verhoogt en resulteert in een hoger uitgangs-Hb direct pre- en postoperatief (zie PAD en uitgebreide tabel 8.1.3.5 hieronder) (Bovy 2006, Hyllner 2005, Hardwick 2004, Deutsch 2006, Keating 2007).

Tabel 8.1.3.5: Gegevens clinical trials betreffende toepassingen erythropoëtinetherapie met het oogmerk om peri-operatief allogene bloedtransfusies uit te sparen

Auteur (jaar)	**Niveau**	**Studieopzet[1]**	**Resultaat[2]**	**Bijwerkingen[2]**
Orthopedie				
Laupacis 1998	A1	Meta-analyse 1966-1997. Epo + PAD: 16 studies; 5 x cardio; 9 x ortho. Epo + Ortho: 3 studies Epo + cardio: 2 studies	OR BT igv epo + PAD: - Ortho: 0.42 OR epo alleen: - Ortho: 0.36 Geen verschil i.v. of s.c.	Mogelijk meer trombo-embolische complicaties in enkele kleine studies. Niet significant
Moonen 2008	A2	RCT, THP / TKP. Epo (4) vs drainbloed N = 100	THP - BT 7 vs 30% TKP - BT 0 vs 25% Tenminste 1 EC minder	geen
Weber 2005	A2	RCT Epo (4 ; n = 460) vs controle (n=235)	- BT 12 vs 46% - Hb - Geen effect : ligduur, infecties, lopen BT + vs BT -: - Lopen: 3.8 vs 3.1 dag - Ligduur: 12.9 vs 10.2 dag	geen
Karkouti 2005	C	Prospectief THP / TKP 1999-2003. n = 770 met Hb < 7,8 mmol/L: 214 epo vs 556 niet 1-3 x 20.000 E (< 70 kg) resp 40.000 E (> 70 kg) in week voor OK	- BT 16,4 vs 56,1%	

Cardiochirurgie			-	
Alghamdi 2006	A1	Meta-analyse 11 RCT,s n=708	- Epo + PAD BT RR = 0.28 - Epo alleen: BT = 0.58	Niet significant
Laupacis 1998	A1	Meta-analyse 7 RCTs	- Epo + PAD: OR kans op 1 BT: 0.25 - Epo alleen: OR 0.25	
Oncologische chirurgie				
Devon Cochrane 05799	A1	Meta-analyse colorectale chirurgie 1966-2008. 4 RCT's	- Geen verschil BT	Geen verschil mortaliteit, trombotische complicaties.
Dousias 2005	A2	RCT. Gyn. radicaal extripatie. Epo n= 20, controle n=18	- Hb 11.9 vs 10.9 g/dL - BT : 0 vs 3 patiënten	Geen
Gaston 2006	A2	RCT rad prostatectomie epo n=25, controle n=25	- Ht 4% hoger - BT = 4 vs 4%. - QoL: n.s.	Geen
Preoperatieve Autologe Donatie epo vs PAD				
Hardwick 2004	A2	RCT ortho Epo (2 x) n=19 vs PAD n=21 + cell saver introperatief	Totaal BT (allogeen en autoloog) - 16% (90 mLp.p.) vs 52% (340 ml/p.p.) - 11 vs 14 % allogene BT: n.s. - PAD groep 62% meer mL allogene - Hb 14.6 vs 12.6 g/dL - Hb postop dag 1: 11.5 vs 9,.8 g/dL (andere dagen ook hoger)	Geen
Deutsch 2006	A2	RCT Ortho Epo (2 x) (n=25) vs PAD (n = 25)	- Hb 13 vs 11 g/dL - BT 8 vs 28% n.s.	Geen
Keating 2007	A2	RCT Ortho Epo (4 x 600 E/kg) (n=130) vs PAD (n=121) BT-trigger 8 g/dL ook voor autoloog	- Hb 14,2 vs 12,1 g/dL - Allogene BT 3 vs 17% - Vigorscore epogroep groter - Handgreepstrekte: n.s. - BT-trigger 8.13 vs 8.97 g/dL n.s. - 31% autoloog bloed weggegooid (49 E)	Geen

Rosencher 2005	A2	RCT Epo (tot Ht = 40%) vs PAD (tot Ht < 33%) N = 93	- 65% had na 2 inj. Ht = 40% - 45% 2 PAD - BT 6 vs 12% (allogeen); n.s. - Epo: Ht postop ↑ - Energiescore: epo ↑	geen
Epo + PAD vs PAD				
Bovy 2006	A2	RCT orthopedie Epo (3 x 600 E/kg) + PAD n=11 vs epo + PAD (3x 300 E/kg) n=11 vs placebo + PAD n=10	- 4.6 eenheden PAD vs 4.1 vs 3.6 (4.6 vs 3.6 is significant)	Geen
Hyllner 2005	A2	RCT radicale hysterectomie PAD + epo (n=15) vs PAD – epo (n=15)	- Hb preop: 11.8 vs 10.6 g/dL - Hb dag 1 postop: 10.1 vs 9.2 g/dL - IL-6 en IL-8: n.s.	
Aksoy 2001	A2	RCT, gedbindeerd. ortho PAD + Epo (n=20) PAD + placbo (n=20)	- 48 vs 49 eenheden afgenomen - Allogene EC 7 vs 13 eenheden	
Overig				
Post-nier-transplantatie				
Van Biesen 2005	A2	RCT. Na niertransplantatie Epo (100 IE/kg, 3 x week tot Hb 12,5 g/dL) (n =22) vs controle (n=18)	- Target bereikt: 52,6 vs 66,5 dagen - Na 3 maanden geen verschil - Vanuit kostenoogpunt niet efficient.	
Baltar 2007	C	Open label; na niertransplantatie. Epo tot Hb 11 g/dL. N=24	- Hb correctie in 86%. Graft survival: 71% had baat bij epo; geen graft survival: 50% had baat bij epo. - Epo geen invloed op nierfunctie.	
Anemie postoperatief				
Karkouti 2006	A2	RCT, geblindeerd. Postop Hb bij cardio en ortho met Hb 7-9 g/dL. i.v. Fe (200 mg dag 1,2,3; n=11) vs i.v. Fe + epo (n=10; dag 1 en 3 postop) vs placebo (i.v. en s.c. n=10)	- Geen significante daling anemie	

Ferraro 2004	C	CT, Plastische chirurgie, randomisatie niet zuiver. Epo (3 x) (n=15) vs controle (n=15)	- Hb preop 14.9 vs 12.9 g/dL - Hb dag 1 postop: 11.7 vs 9.6 g/dL - BT: 0 vs 1,6 eenheid (gemiddelde)	

BT = Bloed Transfusies; C = Controle groep; EC = Erytrocyten Concentraat; Epo = erytropoëtine, die als diverse preparaten op de markt zijn; Hb – haemoglobinegehalte in g/dL, omrekenen naar mmol/l is x 0.6206; HF = Heart Falen; Ht = haematocriet; n = aantal patiënten; n.s. = niet significant; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized Controlled Trial; RR = Relative Risk; SMD = Standardized Mean Difference;
De resultaten zijn significant, tenzij specifiek vermeld. Erytropoetine versus controle.

Conclusies 8.1.3.5

Niveau 1	Preoperatieve therapie met EPO verhoogt zowel het aantal af te nemen autologe donaties bij preoperatieve autologe bloeddonatie (PABD) als het peri-operatieve Hb. *A1 Laupacis 1998* *A2 Bovy 2006*

Niveau 1	Toediening van EPO reduceert het aantal peri-operatief toegediende allogene bloedtransfusies bij orthopedie, mits tijdig voldoende ijzersuppletie wordt gegeven. *A1 Laupacis 1998* *A2 Moonen 2008, Weber 2005* *C Karkouti 2005*

Niveau 1	Toediening van EPO in de cardiochirurgie met of zonder preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD), reduceert het aantal toegediende allogene bloedtransfusies, mits tijdig met ijzertherapie wordt gestart. *A1 Laupacis 1998, Alghamdi 2006*

Niveau 1	Toediening van EPO bij colorectale chirurgie reduceert niet het aantal allogene bloedtransfusies. Er zijn aanwijzingen dat dit wel het geval is bij prostatectomie, radicale hysterectomie, plastische chirurgie of niertransplantatie. *A1 Devon 2008* *A2 Dousias 2005, Baltar 2007*

Aanbevelingen 8.1.3.5

1.	EPO kan preoperatief worden toegediend om de opbrengst van preoperatieve autologe donatie te verhogen of om bij majeure orthopedische ingrepen bij patiënten met matig bloedverlies het gebruik van allogene bloedtransfusie te reduceren.
2.	Bij patiënten die om principiële redenen transfusies afwijzen, kan epoëtine in de peri-operatieve fase worden toegediend.
3.	EPO dient te worden gecombineerd met zo vroeg mogelijk gestarte ijzertherapie.
4.	Gezien het risico van complicaties (vooral trombo-embolische) dienen EPO injecties in ieder geval gestopt te worden zodra het Hb > 9,4 mmol/L is.

8.1.3.6 Recombinant factor VIIa (rFVIIa) in de perioperatieve fase

Op basis van nieuwe inzichten in de werking van de bloedstolling in vivo, is recombinant factor VIIa (rFVIIa, Eptacog alfa, NovoSeven) ontwikkeld als prohemostatisch geneesmiddel. Verbetering van de bloedstolling door middel van farmacotherapeutische interventie met rFVIIa is een geregistreerde therapie voor bloedingen bij hemofiliepatiënten met antistoffen tegen factor VIII of factor IX. De effectiviteit bij bovengenoemde stollingsstoornissen heeft tot de hypothese geleid dat ook bij patiënten met een normaal bloedstollingssysteem en ernstig bloedverlies als gevolg van ernstig trauma of een grote chirurgische ingreep, toediening van rFVIIa tot een reductie van bloedverlies en bloedtransfusie zou kunnen leiden. De off-label toepassing van rFVIIa is grotendeels gebaseerd op case-reports en kleinere studies (Kenet 1999, Vlot 2000, White 1999, Ejlersen 2001, Martinowitz 2001, Hardy 2005, Hoyt 2004, Lynn, Spahn 2005, ASA Task force on blood component therapy 1996, Levi 2005, Diprose 2005).

In een recente review van 17 RCT's voor diverse indicaties is aangetoond dat bij routinematige toediening van rFVIIa het bloedbesparende effect in drie van de pilot studies aantoonbaar was, maar niet bevestigd is in grote gerandomiseerde studies (Boffard 2005). Zie ook tabel 8.1.3.6. Bij een stomp trauma lijkt rFVII effectiever dan bij een scherp trauma en zou 2-6 eenheden allogeen bloed besparen. Er werd geen significant verschil in trombo-embolische complicaties gevonden, behalve bij patiënten met een intracraniële bloeding. Bij deze patiënten werd een afname van het intracraniële bloedvolume aangetroffen, maar dat ging gepaard met een significante toename van arteriële en veneuze trombo-embolische complicaties. Bij patiënten met een normale bloedstolling was routinematig gebruik van rFVIIa in de perioperatieve fase mogelijk geassocieerd met een toename van trombo-embolische complicaties (Johansson 2008).

In negen van de 17 studies werd een transfusieprotocol beschreven, echter in drie daarvan werden alleen richtlijnen gegeven voor de transfusie van erytrocyten. Voor wat betreft de transfusie van plasma en trombocyten werden, met uitzondering van één studie, grotendeels traditionele parameters gebruikt. Een ander punt van commentaar is dat er verschil was in de trombocytentransfusietrigger. Voorwaarden voor een optimaal effect van rFVIIa zijn echter een voldoende aantal trombocyten en fibrinogeen gehalte (Boffard 2005).

rFVIIa heeft een plaats als rescue medicatie bij behandeling van massaal bloedverlies (zie hoofdstuk 5), indien aan alle andere voorwaarden is voldaan en indien er voldoende mogelijkheden aanwezig zijn om een stolsel te kunnen vormen (trombocyten > 100 x 10^9/L en fibrinogeen > 1.0 g/L). De optimale dosis voor deze indicatie is niet bekend. Een lage

dosis (20-90 μg/kg) lijkt al effectief (Vincent 2006). Europese richtlijnen (ESA en ESICM) bevelen een dosis van 200 μg/kg, gevolgd door 100 μg/kg, 1 en 3 uur na het trauma, aan. Indien de toegediende dosis effectief is kan de dosis één keer herhaald worden. Indien toediening niet tot effect leidt, heeft een tweede dosis geen zin.

Tabel 8.1.3.6: Resultaten RCT's betreffende rFVIIa voor diverse indicaties

Auteur	Search	Resultaten BT	Bijwerkingen	Niveau
Johansson 2008	1966-2007 RCT's toepassing rFVIIa: 17 RCT	BT = bloedtransfusie BV = bloedverlies	TE = trombo-embolie ATE: arteriele trombotische complicaties	A1
	Stamcel transplantatie	N = 100, 73 rFVIIa. Geen verschil	TE 3. in elke rFVII groep 1	
	Intracereberale bloeding	2 studies; N = 48 + 399 Afname haematoom	TE 6/48 en 19/21 ATE: 16/16 Alleen in rFVIIa groepen	
	Dengue Fever	N = 25, 16 rFVIIa. Geen verschil		
	Cirrhosis	N = 245, geen verschil		
	Prostatectomie	N = 36. geen verschil in bloedverlies. BV in controlegroep extreem hoog.		
	Bekkentrauma	N = 48. geen verschil		
	Levertransplantatie	N = 172 + 82. geen verschil.	TE: 27/172 en 12/48 gelijk verdeeld over beide groepen	
	Leverresectie	N = 185 + 221. geen verschil	TE: 9 / 185 en 2 / 221 gelijk verdeeld over beide groepen	
	Cardiovasculaire chirurgie	N = 20. geen verschil	4 / 20 Gelijk verdeeld over beide groepen	
	Congenitale hartoperaties	N = 76. geen verschil		
	Brandwonden	N = 18. 50% minder BT in rFVIIA groep		
	Operaties wervelkolom	N = 49. minder BV	TE 2/49 in rFVIIA groep	
	Trauma	Stomp: N = 143 Scherp: N = 134 Aanvankelijk geen verschil. Planned na 48 uur post hoc stomp: 2-6 E minder.	TE: 5/143 en 7/134. Gelijk verdeeld over beide groepen.	

Mayer toonde daarbij in een RCT aan dat ondanks afname van het intracerebrale haematoom de outcome niet verbeterde.

Conclusies 8.1.3.6

Niveau 1	Het gebruik van recombinantfactor VIIa (rFVIIa) bij patiënten met een bloeding toonde een afname van de bloeding aan, maar ging gepaard met een significante toename van arteriële en veneuze trombo-embolische complicaties. *A1 Johansson 2008, Levi 2010, Mayer 2008 (A2)*

Niveau 1	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat routinematig gebruik van recombinantfactor VIIa (rFVIIa) bij patiënten met een trauma het perioperatief gebruik van allogene bloedtransfusies vermindert. *A1 Johansson 2008*

Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van rFVII in een lage dosis het bloedverlies bij een stomp trauma kan beperken en dat het een plaats zou kunnen hebben als rescue medicatie bij groot bloedverlies. Dit geldt alleen als voldaan wordt aan het corrigeren van afwijkende bloedstolling, er gezorgd wordt voor een trombocyten aantal > 100 x 10^9/L, een fibrinogeengehalte > 1,0 g/L en voor correctie van acidose en hypothermie. Meer onderzoek is gewenst, evenals het opzetten van een landelijke registratie van rFVII gebruik voor niet-geregistreerde indicaties.

Aanbevelingen 8.1.3.6

1.	Overwogen kan worden om recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescue-medicatie bij massaal bloedverlies toe te passen mits het trombocyten aantal > 100 x 10^9/L en het fibrinogeen gehalte > 1,0 g/L zijn en eventuele acidose en hypothermie gecorrigeerd.
2.	De aanbevolen dosis recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescue-medicatie bij aanbeveling 1 is 90-120 μg/kg. De toediening mag maximaal 1 keer herhaald worden in het geval er een effect is.
3.	Indien er geen effect is na toediening van recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescue-medicatie zoals genoemd onder aanbeveling 1 wordt herhaling niet aanbevolen.
4.	Bij off-label (rFVIIa is niet geregistreerd voor rescue medicatie) toepassing van recombinantfactor VIIa dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op het voorkomen van trombo-embolische complicaties.

8.1.4 Hemodilutie

(Intentionele) hemodilutie wordt gedefiniëerd als het kunstmatig laten dalen van het erytrocytenaantal in het bloed door verdunning met kristallijne of colloïdale vloeistoffen. De behandeling beoogt het bloedverlies te verminderen.

8.1.4.1 Acute normovolemische hemodilutie (ANH)

Bij acute normovolemische hemodilutie (ANH) wordt bij de patiënt direct pre- of peri-operatief een aantal eenheden bloed afgenomen uit een grote vene, tot het gewenste Hb is bereikt (Ferrari 2008, Anonymous 2006, Wolowczyk 2005). Deze techniek wordt al vele jaren toegepast in de orthopedie, urologie en algemene chirurgie, maar vooral in de hartchirurgie.
Voor niet-cardiochirurgische ingrepen wordt ANH toegepast met het doel door verdunning de hoeveelheid circulerende erytrocyten te verlagen met als gevolg netto minder verlies van erytrocyten (Bennet 2006). Voor cardiochirurgische ingrepen geldt dit ook terwijl tevens wordt voorkomen dat het afgenomen bloed blootstaat aan activatie door het gebruik van de hart-longmachine (Reents 1999).
De hoeveelheid bloed die kan worden afgenomen hangt samen met de uitgangs-Ht van de patiënt en het geschatte bloedvolume. De nomogrammen van Zetterstrom kunnen hierbij als richtlijn worden gebruikt (Zetterstrom 1985). Het steriel afgenomen bloed is op kamertemperatuur maximaal 6 uur houdbaar en bij 4°C gedurende 24 uur (AABB 1997). Bij laatstgenoemde temperatuur gaat de trombocytenfunctie van het afgenomen bloed verloren. Wanneer dit bloed niet getest is (op dezelfde wijze als bloed van random donoren), dient dit in een aparte koelkast bewaard te worden. Een dergelijke praktijk verdient echter geen aanbeveling. Teruggave van het bloed vindt in omgekeerde volgorde plaats, omdat de eerst afgenomen eenheid het hoogste aantal erytrocyten, trombocyten en stollingsfactoren bevat (‘last out, first in’).

Effectiviteit en indicaties ANH

De effectiviteit van ANH neemt toe naarmate het “uitgangs-Hb” hoger en het “ANH target Hb” lager is (Weiskopf 2001, Matot 2002). Betreffende niet-cardiochirurgische ingrepen zoals leverchirurgie (Matot 2002, Jamagin 2008), urologie (Monk 1999) en orthopedie (Goodnough 2000, Goodnough 1999) is middels gerandomiseerde trials de effectiviteit van ANH aangetoond en worden er ongeveer 30% minder allogene transfusies gegeven, maar de resultaten zijn wisselend (onder andere Hohn 2002, Ramnath 2003, zie Tabel 8.1.4.1). Wat betreft de effectiviteit van ANH bij cardiochirurgische ingrepen zijn er tegengestelde onderzoeksresultaten (Bryson 1998, Carless 2004). Zie ook tabel 8.1.4.1. Licker (2004, 2004, 2005, 2007) toonde aan dat patiënten die hemodilutie ondergingen postoperatief minder complicaties hadden, mogelijk ten gevolge van een betere weefselperfusie en dientengevolge betere oxygenatie. Zie ook tabel 8.1.4.2. De recent ontwikkelde Amerikaanse Clinical Practical Guideline voor bloedbesparing oordeelt dat ANH effectief gebruikt kan worden in de cardiochirurgie en adviseert ANH te combineren met andere bloedbesparende technieken zoals peroperatieve autotransfusie (Ferrari 2007).

Veiligheid ANH

Door vermindering van viscositeit treedt vasodilatatie op en neemt de cardiac output toe (Suttner 2001, Jamnicki 2003). Aanbevolen wordt om patiënten met cardiale aandoeningen zorgvuldig te monitoren met behulp van de echodoppler of via cardiac output monitoring (Suttner 2001, Jamnicki 2003, Licker 2004, Licker 2004). Tevens kan ANH resulteren in een verlenging van het neuromusculaire blok bij gebruik van rocuronium maar niet bij cisatracurium (Dahaba 2006).

Door verdunning kan de concentratie van stollingsfactoren afnemen. Gebruik van grote hoeveelheden plasma-expanders kan, separaat van het verdunningseffect en afhankelijk van het gebruikte product, stollingsstoornissen veroorzaken (Levi 2007). Recent onderzoek heeft aangetoond dat bij geprotocolleerde infusie van colloïden dit aspect van ondergeschikt belang is (Hobisch-Hagen 1999, Ickx 2003, Jalali 2008). Bij toepassing van ANH tijdens partiële leverresecties werd dit effect van plasma-expanders in het geheel niet waargenomen (Matot 2002). Metingen van het plasmavolume en erytrocytenvolume middels geavanceerde technieken heeft aangetoond dat een deel van het geïnfundeerde plasmavervangmiddel of van de gebruikte eiwitoplossing verdwijnt, deels door verkleining van de “endothelial surface plasma layer” (Glycocalix) en deels door extravasatie. Dit verklaart het feit dat ongeveer 15% meer plasmavervangmiddel nodig is om de afgenomen hoeveelheid bloed op te vangen (Rehm 2001, Jacob 2005). Zie ook tabel 8.1.4.2.

ANH is een goedkope en gemakkelijk toepasbare techniek (Haynes 2002, Davies 2006).

Contra-indicaties ANH

Voor niet-cardiochirugische ingrepen zijn de contra-indicaties: preoperatieve anemie, sepsis, hartfalen of ischemische hartziekte en ernstig longlijden. Dezelfde contra-indicaties bestaan eveneens voor cardiochirurgische ingrepen, bovendien is bij hartchirurgische ingrepen ANH gecontraïndiceerd indien patiënten instabiele klachten of een acuut myocardinfarct hebben of in cardiogene shock zijn (Licker 2005).

8.1.4.2 Hypervolemische hemodilutie (HVH)

Bij hypervolemische hemodilutie (HVH) wordt het hematocriet kunstmatig verlaagd door infusie van plasmavervangmiddelen/kristalloïden waarmee het circulerend volume vergroot wordt. Hiervan is zeer weinig onderzoek bekend. Eén studie wijst op een vergelijkbaar resultaat met HVH als met ANH. Singbartl en Saricaoglu toonden recentelijk aan dat HVH een alternatieve bloedbesparende techniek kan zijn voor patiënten die minder dan 40% van hun circulerend volume verliezen; bij een groter verwacht bloedverlies krijgt ANH de voorkeur (Saricaoglu 2005, Singbartl 2000).

Tabel 8.1.4.1: Efficiëntie van acute normovolemische hemodilutie (ANH)

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijs klasse
Algemeen			
Bryson 1998	Meta-analyse RT's 1966-aug 1996	Kans op BT verlaagd OR = 0,31 Kans op aantal eenheden verlaagd: - 2,2 E Studies met strict BT-protocol bevestigen dit niet Resultaten mogelijk geflateerd door studieopzet	A1
Carless 2004	Meta-analyse 1966-2002 68 RCT's en 812 observationele studies N = 34.000	BT –effect: PAD: 63% ↓ CS: 42% ↓ ANH: 31% ↓	A1
Orthopedie			
Olsfanger 1997	RCT TKP ANH tot Ht = 28-30% vs geen. In ANH-groep gerandomiseerd op 2 of 6 uur postoperatieve reïnfusie autoloog bloed (n = 30)	21 eenheden PC vs 5-7 in ANH-groep. Geen verschil of ANH-bloed 2 of 6 uur postoperatief wordt teruggegeven. (p < 0,024)	A2
Saricaoglu 2005	RCT THP ANH + 6% HES (10) vs HHD + HES (n=10) vs controle (N=10)	BT 20 vs 40 vs 100%	A2
Bennett J 2006	RCT Ortho THP ANH (n=78) vs Controle (n=77) BT-trigger: Hb < 8 g/dL	19 vs 29% BT n.s.; 33 vs 63 EC n.s. OR 0.60 (p = 0.23) Complicaties: 18 vs 38% (p = 0.009)	A2
(Cardio)Vasculaire chirurgie			
Kahraman 1997	RCT CABG ANH 500 mL vs 1.000 mL vs geen (n = 42)	Minder allogene BT (p = 0,01) 2,3 vs 2,1 vs 3,1 eenheden	A2
Höhn 2002	RCT CABGANH + CS + aprotinine (n=40) vs CS + aprotinine (n=40)	Geen verschil in besparing BT Dus ANH geen meerwaarde	A2
McGill 2002	RCT Cardiac surgery CS (n=75) vs CS +_ ANH (n=74) vs controle (N=88)	BT : 26 vs 43 patienten EC: gemiddeld 0.68 vs 1.07/pp ANH geen meerwaarde	A2
Ramnath 2003	RCT CABG ANH (in heparine) (n=50) vs ANH (in citraat) (n=48) vs controle (n=46)	geen besparing BT	A2

Wolowczyk 2003 en 2005	RCT AAA ANH + CS (n=16) vs controle + CS (n=18)	Geen verschil in BT Inflammatoire respons gelijk	A2
Jalali 2008	Case control, prospectief CABG; controle stolling ANH + NaCl substutitie (n=50) vs controle (n=50)	EC 17 vs 46 FFP 10 vs 47 Geen verschil in stollingsparameters	B
Ramnarine 2006	Cardio 2006 ANH in citraat (n=14) vs ANH na heparinizatie (n=13)	Trombocytenfunctie beter in gehepariniseerd afgenomen bloed	A2
Overige chirurgie			
Hans 2000	craniosynostosis kinderen ANH tot Ht 0,25 vs geen (n = 34)	Geen verschil in BT	A2
Suttner 2001	RCT prostatectomie Controlled Hypotension + ANH (n=14) vs ANH (n=14) vs controle (n=14)	BT effect ANH + CN gelijk aan ANH alleen. EC: 2 vs 2 vs 7 eenheden	A2
Matot 2002	RCT leverkwabresectie ANH (n=39) vs controle (n=39). BT-trigger: Ht = 0,20 L/L	BT: 10 vs 36% Geen bijwerkingen	A2
Ickx 2003	RCT abdominaal ANH + HES 130/0,4 (n=20) vs ANH + HES 200/0.5 (n=20)	Beide even effectief.	A2
Sanders 2004	RCT: gastro-intestinale chirurgie ANH : 3 eenheden (n=78) vs controle (n=82)	ANH: toename anesthesietijd mediaan 55 vs 40 minuten Oliguria: 47 vs 67% BT: geen verschil	A2
Jarnagin 2008	RCT leverkwabresectie (≥ 3 segmenten) ANH (n=63) vs controle (n=67) BT-trigger < 8 gdL	EC totaal: 12,7 vs 25,4% EC intraop: 1,16 vs 10.4% BV > 800 ml: FFP: 21.1 vs 48,3%	A2

Tabel 8.1.4.2: Fysiologie en farmacologie ANH

Fysiologie en farmacologie			
Rehm 2001	cervixcarcinoom ANH + albumine vs ANH + 6% HES (n = 20)	Na afname van 1.500 mL 15% meer colloïden nodig om verlies aan CV op te vangen.	
Licker 2004	RCT: patienten met ernstige aortastenose ANH Ht 28% (n=14) vs controle (n=12)	ANH: verbeterde veneuze return, hogere preload, toename slagvolume, significante afname LV stroke work	A2
Licker 2004	RCT: patienten met ernstige coronair aandoeningen ANH tot Hb = 8.6 gr/dL/Ht 27% (n=12) vs controle (n=10)	ANH: slagvolume, CVD significant gestegen; HF significant gedaald. Conclusie: ANH tot Hb 8,6 gr/dL goed getolereerd.	A2
Licker 2005	RCT CABG ANH Ht 28% (n=41) vs controle (n=39)	Troponine-i 1,4 vs 3,8 ng/mL CK 29 vs 71 U/L Inotropiebehoefte 7/41 vs 15/39 Cadiale complicaties 12/41 vs 26/39	
Dahaba 2006	ANH + rocuronium (n=28) matched met controle (n=28).	Rocuronium dosis 26% lager in ANH groep. Verdelingsvolume vergroot, T1/2 langer.	
Dabaha 2006	RCT ANH + cisatracurium (n=30) vs controle (n=30)	Geen significante verlenging blok	
Licker 2007	RCT aorta klep vervanging ANH (n=20) vs controle (n=20)	Epospiegels: 13.6 vs 7.3 mU/mL HF: - 11% ANH vs controlegroep Troponine-i: 1.7 vs 3.7 ng/mL CK: 22 vs 45 U/L Significant minder inotropie nodig in ANHgroep: 43 vs 96 mg ANHgroep minder cardiale complicaties: 4 vs 13	
Dahaba 2008	RCT ANH + BIS + extra O2 (n=15) ANH + BIS + lucht (n=15) Controle (n=15) Allen TCI propofol	ANH: korte daling BIS voor inductie ANH: bij inleiding minder propofol nodig O2 geen extra effect	A2

Tabel 8.1.4.3: Vergelijking efficiëntie ANH met andere techieken of combinaties

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijs klasse
Orthopedie			
Oishi 1997	RCT. THP Gr 1 ANH + PAD + Cell Saving (CS) Gr 2 PAD + CS (n = 33)	% PAD-bloed dat gebruikt is: Gr 1: 41% Gr 2: 75% (p < 0,05)	A2
Xenakis 1997	RCT, THP en TKP Groep 1 CS Groep 2 CS + PAD Groep 3 controle (n = 208)	Allogene BT Groep 1 - 2,7 E (Geen p-waarde) Groep 2 - 1,7 E Groep 3 - 4,2 E	A2
Goodnough 1999	RCT THP PAD vs ANH TOT 28% (n = 32)	Geen verschil in BT tussen beide groepen (p = 0,45)	A2
Goodnough 2000	RCT THP PAD vs ANH tot 28% (n = 48)	Geen verschil in BT tussen beide groepen (p = 0,30)	A2
Gombotz 2000	RCT THP Groep 1 EPO Groep 2 EPO + ANH Groep 3 PAD (n = 60)	Allog BT nodig: groep 1 - groep 2 - groep 3: 6 - 4 - 8 patiënten (ns)	A2
Urologie			
Boldt 1999	RCT, prostatectomie Groep 1 = ANH Groep 2 = gecontroleerde hypotensie (MAP = 50 mm HG) Groep 3 =Controle (n = 60)	Bloedverlies in groep 2 < groep 3: -1.260 vs 1.920 mL (p < 0,05) PC groep 1 vs groep 3: - 21 - 14 - 28 E Conclusie: groep 2 effectiefst (p < 0,05)	A2
Monk 1999	RCT, prostatectomie Groep 1 = PAD Groep 2 = EPO + ANH Groep 3 = ANH + placebo (n = 79)	Geen BT groep 1 - groep 2 – groep 3 85 - 81 - 96% no	A2

Conclusies 8.1.4

Niveau 1	Acute normovolemische hemodilutie (ANH) is een veilige en goedkope techniek waarmee allogene bloedtransfusies kunnen worden bespaard indien het te verwachten bloedverlies tenminste 40% van het circulerend volume is. De effectiviteit neemt toe naarmate het preoperatieve Hb hoger is. *A1 Ferrari 2007, Bryson 1998* *A2 Matot 2002*

Niveau 2	Hypervolemische hemodilutie (HVH) is een techniek waarmee het aantal allogene transfusies kan worden verminderd bij een bloedverlies minder dan 40% van circulerend volume. Bij een groter verwacht bloedverlies heeft acute normovolemische hemodilutie (ANH) de voorkeur. *A2 Saricaoglu 2005* *B Singbartl 2000*

Overige overwegingen

ANH is een techniek die eenvoudig toepasbaar is. Voor het behalen van een optimaal effect dient men zich te realiseren dat vers bloed wordt afgenomen waarin stollingsfactoren en trombocyten aanwezig zijn. Om de trombocytenfunctie te behouden, dient het afgenomen bloed zo mogelijk bij kamertemperatuur bewaard te worden.

Indien het bloed in de directe nabijheid van de patiënt blijft op de operatiekamer is de kans op verwisseling gering. Het afgenomen bloed is niet getest voor diverse via bloed overdraagbare infecties en men dient dienovereenkomstige voorzorgmaatregelen te nemen onder andere ter bescherming van het op de operatiekamer aanwezige (para-)medische personeel (The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists 2007).

Zoals bij ANH zijn voor niet-cardiochirugische ingrepen de contra-indicaties voor HVH: pre-operatieve anemie, sepsis, hartfalen of ischemische hartziekte en ernstig longlijden.

Dezelfde contra-indicaties bestaan eveneens voor cardiochirurgische ingrepen. Bovendien is bij hartchirurgische ingrepen HVH gecontraïndiceerd indien patiënten instabiele klachten of een acuut myocardinfarct hebben of in cardiogene shock zijn. Complicaties van HVH kunnen zijn: longoedeem en hartfalen (mening van experts).

Bij ANH wordt het afgenomen bloed niet getest op bloed-overdraagbare micro-organismen.

Aanbevelingen 8.1.4

1.	Overweeg acute normovolemische hemodilutie (ANH) bij operaties met een verwacht fors bloedverlies en zeker van >40% van het totale bloedvolume van de patiënt.
2.	Bij een (verwacht) peri-operatief bloedverlies < 40% van het bloedvolume kan ook hypervolemische hemodilutie (HVH) worden overwogen.
3.	Vermeld bij afname bij acute normovolemische hemodilutie (ANH) zorgvuldig de naam en geboortedatum van de patiënt, het volgnummer van afname (zak I, II etc.) en het tijdstip van afname.
4.	Bewaar autoloog bloed zo mogelijk (< 6 uur houdbaar) bij kamertemperatuur in verband met de trombocytenfunctie.
5.	Monitor bij cardiaal belaste patiënten de cardiac-output tijdens acute normovolemische hemodilutie (ANH).
6.	Monitor bij hypervolemische hemodilutie (HVH) altijd zorgvuldig de cardiac output en let op tekenen van overvulling.
7.	Acute normovolemische hemodilutie (ANH)-techniek niet toepassen bij patiënten waarvan bekend is dat zij drager zijn van hepatitis B of C of HIV.

8.2 Pre- en perioperatieve autologe bloedtransfusietechnieken

8.2.1 Preoperatieve autologe (bloed) donatie (PAD)

Bij preoperatieve autologe (bloed) donatie (PAD) is de patiënt zijn eigen donor en staat hij/zij een of meer eenheden bloed af. De hieruit bereide producten worden perioperatief getransfundeerd.
PAD wordt relatief weinig toegepast in Nederland. In het buitenland wordt PAD vooral toegepast voorafgaande aan electieve orthopedische, vaatchirurgische en cardio-chirurgische ingrepen.

Veiligheid
In Nederland worden PAD-patiënten gescreend volgens de standaard donorcriteria, wat mogelijk verklaart waarom bijwerkingen na autologe donatie weinig worden waargenomen, dit in tegenstelling tot het buitenland (Torella 2001, Freedman 2008, Davies 2006). Van elke afgenomen eenheid dient de bloedgroep en Rhesusfactor bepaald te worden om voor toediening van het autologe bloed vergeleken te worden met die van de ontvanger. Dit kan geschieden door middel van een korte kruisproef of door middel van de computermethode, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

Efficiëntie
Toepassing van PAD vermindert het aantal allogeen toegediende eenheden met 64% (Carless 2004). Vergeleken met ANH is PAD even efficient maar duurder (Goodnough 2000). Recent onderzoek wijst uit dat de effectiviteit van PAD kan toenemen indien de donatie plaatsvindt tenminste meer dan een maand voorafgaande aan een geplande operatie zodat het Hb weer tot normaal niveau kan toenemen (Singbartl deel I 2007). Bloedafname dient gecombineerd te worden met ijzersuppletie (Bovy 2006, Singbartl part I

2007). Bij voorkeur dient men de totale hoeveelheid autoloog bloed tijdens een eenmalige sessie af te nemen (Singbarlt deel II 2007). Indien PAD gecombineerd wordt met EPO therapie (zie paragraaf 8.1.3.5) neemt het aantal eenheden dat zonder problemen kan worden afgenomen toe en is het Hb direct preoperatief hoger (zie tabellen 8.2.1 en 8.2.2) (Bovy 2006, Hyllner 2002, Hyllner 2005, Aksoy 2001, Bouchard 2008). Van belang is een goede indicatiestelling en logistiek (Freedman 2008, Dietrich 2005). Vaak worden niet alle eenheden terug gegeven. Geschat wordt grofweg dat 25% van de eenheden niet worden gebruikt en dat anderzijds 25% van de patiënten alsnog een allogene bloedtransfusie nodig hebben (Henry 2008). Recent onderzoek toonde nog meer verspilling aan bij totale knie arthroplastie: slechts 11,3% van de afgenomen eenheden werd getransfundeerd en 1,9% ontving een allogene bloedtransfusie (Regis 2008).
Er zijn onvoldoende data bekend om conclusies te trekken over de invloed van PAD op mortaliteit, infecties, CVA, trombose of longembolieën. Een PAD donor ontvangt relatief meer bloedtransfusies (autoloog en allogeen maar merendeels autoloog) vaak door ruimere indicatiestelling, waardoor de risico's, bijvoorbeeld het risico op verwisseling, hoger zijn (Henry 2008, Carless 2004).
Er zijn anderzijds aanwijzingen dat het aantal infectieuze complicaties PAD minder is dan bij allogene transfusies (Heiss 1997, Innherhof 2005).

PAD kan ook geïndiceerd zijn bij de behandeling van risicopatiënten zoals:
- in situaties waarin compatibel donorbloed niet of nauwelijks voorhanden is;
- in geval van een eerdere aangetoonde hemolytische transfusiereactie zonder aantoonbare oorzaak.

Zie hiervoor ook Hoofdstuk 2

Een alternatief voor de preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) is een preoperatieve erytrocytoferese (Rubens 1998, Shulman 1998).

Tabel 8.2.1: Efficiëntie van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) als bloedtransfusie-besparende techniek

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijsklasse
Forgie 1998	Meta-analyse van 6 RT's en 9 cohort-controlestudies	Kans op allogene bloedtransfusie sterk verminderd: RT-arm: OR = 0,17 (is kans op een allogene BT) Cohort-arm: OR = 0,19	A1
Carless 2004	Meta-analyse 1966-2002 68 RCT's en 812 observationele studies N = 34.000	BT –effect: PAD: 63% ↓ CS: 42% ↓ ANH: 31% ↓	A1
Henry CD 003602	Cochrane-analyse van alle RT's t/m january 2004	PABD reduceert de kans op transfusie allogene bloed met 64% (RR = 0,36) Kans op krijgen van een transfusie (dus ook autoloog) is groter RR = 1,33 Hb PAD-donor 0,7 mmol/L < niet donor A1	
Bouchard 2008	RCT cardiochirurgie PAD (n=25) vs contrôle (n=23) Allen + aprotinin en cell saver	8% (n=2) AP, derhalve PAD gestopt Allogene BT : 16 (1 x FFP, 3 x TC) vs 39,1% (6 x EC, 5 x FFP, 4 x TC, 1 x cryo) PAD groep: 47,8% BT vs 39,1% n.s. Fibrinogeen in PAD preop en dag 1 postop hoger (1 gr)	A2
Dietrich 2005	Observationeel cardiochirurgie PAD (n=84) vs controle (n=3476)	BT allogeen : 13 vs 48% 1 PAD: kans op BT 24% 2 PAD: kans op BT 14% 3 PAD: kans op BT 9% Bij 2 eenheden kosten-baat	B
PAD vs ANH			
Goodnough 2000	RCT Ortho PAD 3 E (n=25) vs ANH 3 E of Ht = 0.28 (n=23)	Ht preop 39,7 vs 41,8% n.s. BT 0 vs 17% p = 0.30 ANH goedkoper	A2

Tabel 8.2.2: Combinatie preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) met epoëtine (EPO)

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijsklasse
Bovy 2006	RCT Placebo (n=10), Epo 330 IU/kg (n=11), Epo 600 IU/kg (n=11) + Oraal ijzertherapie	EC collected: 4.5 vs 4.1 vs 3.5 E Orale ijzerabsorptie gecorreleerd met erythropoiesis	A2
Hyllner 2005	RCT radicale hysterectomie PAD + epo (n=15) vs PAD – epo (n=15) 3 E per patient	- Hb preop: 11.8 vs 10.6 g/dl - Hb dag 1 postop: 10.1 vs 9.2 g/dL - IL-6 en IL-8: n.s.	A2
Hyllner 2002	RCT rad hysterectomie PAD + epo (19) vs PAD – epo (n-18)	PAD niet gelukt gedaald van 17,8 naar 3,4%	A2
Aksoy 2001	RCT Ortho Gr 1 PABD +EPO Gr 2 PABD+placebo (n = 40)	Aantal allogene BT: Gr 1: 7 EH Gr 2: 13 EH P niet gegeven	A2
Overig			
Innerhof 2005	Orthopedie, prospectief observationeel PAD (n=85) vs leukoreductie allogeen (n=100) vs geen BT (n=101)	Infecties: 1,2 vs 12 vs 6,9% Allogene BT voorspellend infectie: OR 23.65	B2

Tabel 8.2.3: Erytrocytaferese als alternatief voor PAD

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijsklasse
Rubens[1] Openhart-chirurgie	Meta-analyse aferese plaatjesrijk plasma t/m aug 1997 17 artikelen: Groep 1 aferese (n = 694) Groep 2 controle (n = 675)	Bloedverlies: Groep 1 102 mL < groep 1 (p < 0,0001) Groep 0,33 E PC < groep 2 (p < 0,0001) Effect in studies van marginale kwaliteit groter (OR = 0,33) dan in studies met optimale studieopzet (OR = 0,83) !!	A1
Shulman[2] Spon-dylodese	Groep 1 Haemaferese: plaatjesrijk plasma en erytrocyten + CS Groep 2 CS Transfusietrigger Ht= 24% (n = 160)	Groep 1 0,7 allogene erytrocyten-concentraat/patiënt (p < 0,001) 0,3 E allogene FFP/patiënten (p < 0,05) 0 trombocytenconcentraat Groep 2 3,2allogene PC/patiënt 1,6 E allogene FFP/patiënten 24 trombocytenconcentraat (totaal) Ligduur in groep 1 23% korter dan in	A2

		groep 2 (6,3 vs 8,4 dagen p < 0,04)	

Conclusies 8.2.1

Niveau 2	Het is aannemelijk dat toepassing van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) het aantal allogeen toegediende eenheden met 64% vermindert. *A2 Carless 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de effectiviteit van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) kan toenemen bij donatie tenminste meer dan een maand voorafgaande aan de operatie zodat het aantal rode bloedcellen weer tot normaal niveau kan toenemen. *A2 Singbartl deel I 2007*

Niveau 1	Het is aangetoond dat preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) gecombineerd met ijzersuppletie minstens een maand voor de ingreep gestart resulteert in het toedienen van minder allogene transfusies dan PAD zonder ijzersuppletie. *A2 Bovy 2006, Singbartl deel I 2007*

Niveau 1	Preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) leidt tot een hoger aantal toegediende bloedtransfusies (autoloog plus allogeen samen) per patiënt en daarmee tot een groter transfusierisico. *A1 Henry 2008, Carless 2004, Forgy1998*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het aantal infectieuze complicaties bij PAD minder is dan bij allogene transfusies. *C Heiss 1997, Innherhof 2005*

Niveau 1	Preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) gecombineerd met EPO verhoogt het aantal eenheden dat afgenomen kan worden en verhoogt het preoperatieve uitgangs-Hb. *A2 Bovy 2006, Hyllner 2002/2005, Aksoy 2001*

Niveau 1	Preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) vereist een goede indicatie-stelling om verspilling van bloed te voorkomen. *A1 Henry 2008, Carless 2004* *B Regis 2008, Dietrich 2005* *C Freedman 2008*

Niveau 1	Een alternatief voor preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) is pre-operatieve erytrocytaferese. *A1 Rubens 1998* *A2 Shulman 1998*

Overige overwegingen

PAD is een efficiënte manier van besparen van allogene bloedtransfusies, mits bij een goede indicatiestelling. Voor het optimale effect zou een transfusietrigger vergelijkbaar met die voor allogene bloedtransfusies gehanteerd moeten worden. Vanwege een complexere logistiek van PAD en het feit dat het afgenomen plasma meestal niet gebruikt wordt, is de techniek duurder en niet veiliger (ook gedocumenteerd door TRIP: zie jaarrapporten) dan eventuele allogene bloedtransfusies en bovendien leidend tot verspilling van plasma.

Aanbevelingen 8.2.1

1. Toepassen van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) als bloedbesparende techniek vereist een goede indicatiestelling om verspilling van afgenomen eenheden te voorkomen.
2. Vanwege de complexe logistiek, de relatief hoge kosten, het ontbreken van veiligheidswinst en de verspilling van plasma beveelt de werkgroep een restrictief beleid ten aanzien van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) als bloedbesparende techniek aan.
3. Overige Indicaties voor preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD): situaties waarin compatibel donorbloed niet of nauwelijks voorhanden is en in geval van een erytrocytentransfusie-indicatie bij aangetoonde hemolytische transfusiereactie zonder aantoonbare oorzaak.
4. Indien besloten wordt tot preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) wordt aanbevolen de PAD te combineren met ijzersuppletie. Deze dient tenminste een maand vóór de ingreep gestart te worden.
5. Indien besloten wordt tot preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) verdient het ook overweging deze niet alleen met ijzersuppletie maar ook met EPO therapie te combineren om de efficiëntie nog verder te verhogen.
6. Van elke preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD)-eenheid moet de bloedgroep/rhesus factor bepaald worden. Controle voor transfusie is conform de regels die gelden voor een allogene bloedtransfusie.

8.2.2 Perioperatieve autotransfusie

Techniek

Perioperatieve autotransfusie is een vorm van autologe bloedtransfusie waarbij het peri-operatief verloren bloed gedurende of direct na de operatie aan de patiënt wordt terug gegeven.
Perioperatieve autotransfusie is een veilige en effectieve manier om donorbloed te besparen waarbij de besparing variëert tussen de 33-58%, afhankelijk van het type operatie (Carless 2006).

Er zijn twee methoden van perioperatieve autotransfusie:

1. Onbewerkte autotransfusie.
Het bloed wordt meestal wel gefiltreerd, maar ongewassen gereïnfundeerd. Op dit moment wordt autotransfusie van ongewassen bloed bijna alleen postoperatief gebruikt. Het betreft dan reïnfusie van drainbloed. Dit kan gedaan worden tot 6 uur postoperatief (na aansluiten van de drain en exclusief één uur de tijd nodig voor het re-transfunderen (Faught 1998, Huët 1999). Hoewel er geen studies naar zijn verricht, wordt voor postoperatieve onbewerkte autotransfusie voor volwassenen een grens van maximaal 15% van het circulerend bloedvolume aangehouden, met een maximum van 1500 ml.
Reïnfusie van ongewassen peroperatief opgevangen bloed heeft in het verleden geleid tot ernstige complicaties (zie paragraaf Kwaliteit en veiligheid hieronder). Momenteel is er weer een product op de markt dat ongewassen peroperatief opgevangen bloed gebruikt. De veiligheid en de daarmee samenhangende maximale dosis hiervan is nog niet voldoende onderzocht en er is reeds een ernstige complicatie mee beschreven (TRIP-rapport 2009: www.tripnet.nl, Stachura 2010).

2. Bewerkte autotransfusie
Bewerkte autotransfusie is een methode waarbij het perioperatief verzamelde bloed machinaal wordt gewassen en gescheiden.Het eindproduct bestaat uit geconcentreerde erytrocyten in NaCl 0,9%. De methode kan postoperatief worden voortgezet tot 6 uur na het aansluiten van de wonddrain. Onder bepaalde omstandigheden is verlenging van de termijn tot 18 uur postoperatief mogelijk. De temperatuur waarbij het bloed bewaard wordt is hierbij van belang. (Guidelines AABB 1997, British committee for standards in haematology 1998, Ferrari 2007).

Kwaliteit en veiligheid
Wanneer bloed de bloedbaan verlaat en in contact komt met andere weefsels worden de bloedstolling en het complementsysteem geactiveerd. Dit is ook het geval bij reïnfusie van ongewassen peroperatief opgevangen bloed (Stachura 2010). Leukocyten en erytrocyten gaan daarbij kapot. Het opzuigen van bloed vergroot celbeschadigingen door contact met lucht (schuimen) en door turbulentie. Reïnfusie van onbewerkt bloed kan ernstige orgaanbeschadiging tot gevolg hebben (Faught 1998). Complicaties na reïnfusie zijn: ARDS, DIS, nierfunctiestoornissen, multi-orgaanfalen (‘blood salvage’-syndroom), lucht-embolieën en stollingsstoornissen. In het verleden heeft dit geleid tot technieken waarbij gewassen erytrocytenconcentraten worden geproduceerd. Deze complicaties treden niet op als het

bloed machinaal gereinigd wordt (bewerkte autotransfusie). De kwaliteit en de overleving van erytrocyten na bewerking is normaal. (Thorley 1990, Kent 1991, Wixson 1994).
Tijdens het wassen wordt vrij Hb en toegevoegd heparine voor meer dan 95 respectievelijk 98% verwijderd (Koopman-van Gemert 1993). De efficiëntie van de wasprocedure blijft stabiel, ook bij meerdere procedures met dezelfde set (Vermeijden 2008).
Patiënten met een disfunctionerende metalen heupprothese hebben een hogere plasmaspiegel van kobalt en chroom, hetgeen bij het wassen voor ongeveer 80% verwijderd wordt (Reijngoud 2008). Bij orthopedische operaties wordt ook vet opgezogen. Vast vet wordt uitgefiltreerd of blijft vastzitten aan de slangen. Vloeibaar vet wordt bij het wassen niet volledig verwijderd. Filtratie van het gewassen bloed door een 40 μ microfilter verwijdert het vet. Filtratie door een surface filter (leukocytenfilter) of vetfilter is effectiever dan door een screenfilter (Ramirez 2002). Een leukocytenfilter is daarbij effectiever dan een vetfilter (de Vries 2003, 2006).

Drainbloed
Drainbloed bevat vrij Hb, geactiveerde stollingsfactoren, geactiveerde leukocyten, vet en diverse mediatoren zoals interleukinen Er is bijna geen fibrinogeen aanwezig. Bij het opvangen van dergelijk bloed is derhalve geen anticoagulans nodig. Het is aangetoond dat na lang contact van erytrocyten met leukocyten in het drainbloed, de erytrocyten beschadigd worden. Verwijderen van leukocyten door filtratie aan het begin van de collectie van drainbloed kan dit voorkomen (Dalen 1999).
Er is veel onderzoek verricht naar de gevolgen van reïnfusie van het opgevangen drainbloed (zie tabel 8.2.2.2). Over de veiligheid van drainbloed is veel discussie geweest. Momenteel is bewerkte autotransfusie in de cardiochirurgie en orthopedie een veel toegepaste techniek. Voor meer details zie bij de specifieke indicatiegebieden. Bij normaal gebruik hoeft men niet bang te zijn voor bacteriële contaminatie van de gebruikte apparatuur (Wollinsky 2007, Bowley 2006).
In een Nederlandse studie van 1819 patiënten die een heup- of knievervangende operatie ondergingen, werd gemiddeld 460 ml autoloog gefilterd drainbloed getransfundeerd. Bij 9 patiënten (0,5%) was het volume > 1500 ml (1550-1900). Bijwerkingen ontstond bij 65 patiënten (3,6%, waarvan 17 heup- en 48 knieoperaties). In de meeste gevallen betrof het minder ernstige reacties zoals koorts (> 38,5 ^{o}C) of koude rillingen. Bij 2 patiënten ontstond een ernstige bijwerking (0,1%), eenmaal een kortdurende asystolie en eenmaal een atriumfibrilleren met respiratoire insufficiëntie (longembolie; voorgeschiedenis van o.a. diep veneuze trombose) tijdens het inlopen van 30 respectievelijk 50 ml autoloog bloed. In 0,3% ontstonden er stolsels in het verzamelde bloed en bij 1% kon de reïnfusie niet plaatsvinden vanwege een technisch probleem. Allogene bloedtransfusie vond plaats bij 18% van de patiënten bij heupoperaties en 9% bij knieoperaties (Horstmann 2009).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de maximale hoeveelheid drainbloed die veilig gereïnfundeerd kan worden. In de meeste klinische studies wordt niet meer dan 1,5 liter onbewerkt bloed gereïnfundeerd. Anderen adviseren maximaal 15% van het circulerend bloedvolume (Krohn 2001, Sinardi 2005). Voor kinderen zijn er geen gegevens beschikbaar en wordt deze methode niet geadviseerd.

Indicaties

In principe vormen alle operaties die gepaard gaan met groot bloedverlies een indicatie voor perioperatieve autotransfusie. Het rendement van de verschillende vormen van autotransfusie met betrekking tot het verminderen van allogene transfusie hangt af van het type chirurgie. Bekende indicatiegebieden zijn cardiochirurgische ingrepen, vaatchirurgie, orthopedie, leverchirurgie, traumachirurgie en chirurgische ingrepen bij Jehovah's Getuigen. (zie ook addendum 3 bij hoofdstuk 8).

Toepassingen

Cardiochirurgie

Reïnfusie van het peroperatief opgezogen bloed en het postoperatief verloren drainbloed is een efficiënte manier om donorbloed te besparen (Ferrari 2007, Klein 2008). Het toepassen van een techniek waarbij gewassen wordt lijkt efficiënter te zijn dan een ongewassen techniek (RR gewassen units getransfundeerd 0.61 versus ongewassen 0.87) (Huët 1999, Carless 2006). Drainbloed reïnfusie wordt veel gebruikt in de cardiochirurgie.

Gebleken is dat dit bloed, indien het ongewassen wordt gereïnfundeerd:

- meer cognitieve dysfunctie geeft (15 versus 6 % (Djaiani 2007);
- hemodynamische instabiliteit veroorzaakt, waarschijnlijk door infusie van cytokines (Marcheix , Boodwhani 2008);
- complementactivatie veroorzaakt (Marcheix , Boodwhani 2008);
- functietesten, bijvoorbeeld voor het aantonen van een myocardinfarct, kan verstoren (Pleym 2005);
- laboratoriumafwijkingen passend bij versterkte fibrinolyse of DIS geeft (Krohn 2001, Sinardi 2005). Deze zijn meestal zonder klinische relevantie (Krohn 2001, Sinardi 2005), maar sommige auteurs toonden een toename van het postoperatieve bloedverlies aan (Schönbergen 1992, Wiefferink 2007). Andere auteurs kunnen dit niet bevestigen (Schroeder 2007, Sirvinskas 2007).

Wassen van het verzamelde bloed, dat deze complicaties significant vermindert, moet zeker worden gedaan indien het bloed peroperatief is opgezogen (Carrier 2006, Westerberg 2005, Djaiani 2007, Svenmarker 2004).

Orthopedie

Reïnfusie van peroperatief opgezogen gewassen bloed en (on)gewassen postoperatief verloren bloed is in de meeste studies een efficiënte manier om donorbloed te besparen (Huët 1999,Tylman 2001, Jones 2004, Carless 2006, Tsumara 2006, Smith 2007, Zacharopoulos 2007, Amin 2008, Tripkovic 2008; Muňoz 2010, zie tabel 8.2.2.2).

Ongeveer 75% van postoperatief bloedverlies vindt plaats in de eerste 6 uur postoperatief. (Wood 2008). Dit komt overeen met de tijd die normaliter gehanteerd wordt voor het interval waarbinnen het drainbloed kan worden gereïnfundeerd. Er zijn aanwijzingen dat een 6-uurstermijn een betere wondgenezing geeft dan indien er een langer termijn wordt gehanteerd (Wood 2008). Het Hb van het opgevangen bloed ligt rond de 5 mmol/L.

Reïnfusie van het ongewassen bloed veroorzaakt volgens sommigen een lichte koortsreactie (So-Osman 2006, Kirkos 2006, Hendrych 2006), hoewel andere auteurs dat niet

vinden (Moonen 2008). Mogelijk hangt deze koortsreactie samen met een stijging van de IL-6 spiegel. In de eerste 6 uur is de spiegel in het opgevangen bloed verhoogd, en in de periode van de volgende 6 uur stijgt de spiegel zelfs 7-voudig (Handel 2006). Filtratie van het ongewassen bloed met een leukocytenfilter vermindert de hoeveelheid interleukines (IL-8 en TNF-α), maar veroorzaakt complementactivatie (Dalen 1998).
Reïnfusie van ongewassen bloed geeft geen wijziging in de longperfusie (Altinel 2007). Er treedt een lichte daling van het aantal trombocyten op (de Jong 2007).
In een studie van 120 patiënten die orthopedische implantatiechirurgie ondergingen is gekeken naar de immunologische respons op: geen bloedtransfusie (BT), BT (niet leukocytengereduceerd), BT (leukocytengereduceerd), PAD bloed en van ongewassen autotransfusiebloed. Door een operatie en door bloedverlies daalden het aantal Natural Killer (NK) cellen en de interferon gammaspiegel, behalve in de autotransfusie groep, waar de concentraties juist hoger waren. De IL-10 spiegel bleef gelijk. De hogere concentratie interferon gamma zou mogelijk wijzen op een betere afweer na reïnfusie van ongewassen drainbloed (Gharehbaghian 2004).

Vaatchirurgie
Autotransfusie van gewassen bloed wordt frequent toegepast tijdens grote vaatoperaties. Het is een efficiënte methode om donorbloed transfusies te verminderen (RR 0.55) (Hüet 1999, Carless 2006). Desondanks zijn er maar weinig gerandomiseerde studies gepubliceerd, onder andere Wong 2002, Takagi 2007; (zie tabel 8.2.2.2).

Obstetrie
Autotransfusie van gewassen bloed wordt toegepast bij buiten-baarmoederlijke zwangerschappen en bij sectio's (Thomas 2005, Selo-Ojeme 2007). Zie ook tabel 8.2.2.2.
Het opgezogen vruchtwater bevat stoffen die DIS of vruchtwaterembolie kunnen veroorzaken. Gebleken is dat tijdens het wassen deze schadelijke stoffen verwijderd worden (Thomas 2005). Wel moet men zich realiseren dat ook erytrocyten van het kind worden teruggewonnen. Infusie van kinderlijke erytrocyten kan antistofvorming bij de moeder bevorderen. Bij de meeste sectio's wordt zo weinig bloed verloren dat routine inzet niet geïndiceerd is. Bij grote bloedingen kan een cell saver echter levensreddend zijn.

Urologie
Autotransfusie van gewassen bloed wordt vaak gebruikt tijdens radicale cystectomieën en prostatectomieën, zonder dat het bloed bestraald wordt. In diverse studies is aangetoond dat de overleving gelijk is aan operatiepatiënten waarbij geen autotransfusie werd toegepast (Nieder 2004, 2007, Davis 2003, Ford 2007, Gallina 2007, Stoffel 2005, Waters 2004). In het opgezogen bloed werden PSA-expressing cellen aangetoond (Stoffel 2005). Geen enkele studie was gerandomiseerd.

Traumatologie
Autotransfusie van gewassen bloed wordt vaak toegepast in de traumatologie. Zeker in geval van lever- of miltrupturen. Er zijn hierover geen gerandomiseerde studies verschenen.
Een darmperforatie is hierbij over het algemeen een relatieve contra-indicatie. In een recente gerandomiseerde studie van patiënten met een abdominaal trauma met perforatie van de darm werd gevonden dat bij toepassing van autotransfusie er significant minder

bloedtransfusies (6,47 E versus 11,17 E) nodig waren in de autotransfusiegroep terwijl er geen verschil was in morbiditeit en mortaliteit (Bowley 2006). Alle operaties werden onder antibiotica-profylaxe verricht. Zichtbaar fecaal verontreinigd bloed werd in een andere opzuigpot opgevangen. Dit betekent dat in noodgevallen autotransfusie onder deze condities kan worden toegepast (Bowley 2006).

Contra-indicaties
Contra-indicaties voor perioperatieve autotransfusie zijn: spoelingen met toxische stoffen, lokaal toegepaste hemostatica, bacteriële contaminatie (kan relatief zijn), tumorchirurgie (kan relatief zijn) en sikkelcelanemie. Bacteriën worden onvolledig weggewassen (Thomas 1999). In noodsituaties kunnen bij bacteriele contamimatie antibiotica gegeven worden.

Tumorchirurgie vormt in principe een contra-indicatie voor autotransfusie vanwege het risico op hematogene uitzaaiing van tumorcellen. Centrifugeren en wassen leidt niet tot verwijdering van alle tumorcellen en geeft minder dan 1 log reductie van het aantal cellen (Hanssen 2002, 2004, 2004, 2006, Thomas 1999, Stoffel 2005). Zie ook tabel 8.2.2.4. De tumorload in perioperatief opgezogen bloed kan tot 10^7 cellen per liter (Hanssen 2002, 2006) bedragen. Leukocytenfiltratie geeft 1 log reductie (Thomas 1999, Hanssen 2004,' 2006). maar bestraling van gewassen bloed met 50 Gy leidt tot tenminste een 10 log reductie van het aantal tumorcellen (Thomas 1999, Hansen 2002). Een combinatie van leukocytenfiltratie en daarna bestraling schakelt effectief actieve tumorcellen uit (Poli 2008).
Inmiddels zijn ervaringen van perioperatieve autotransfusie (inclusief de veiligheid) bij ruim 700 tumorchirurgische ingrepen beschreven (Hanssen 2004, Valbonesi 1999).
Bij Jehovah's Getuige kan autotransfusie tijdens oncologische chirurgie levensreddend zijn (Nieder 2004). Er moet tevoren overleg met de patiënt plaatsvinden om de risico's af te wegen. Indien geen bestralingsunit aanwezig is, dient een leukocytenfilter te worden gebruikt.

Tabel 8.2.2.1: Meta-analyse autotransfusie

Auteur	**Studieopzet**	**Resultaten**	**Opmerkingen**	**Bewijs klasse**
Carless Cochrane CD 001888	Meta-analyse 1966 – 2009 75 RCT, n=3857 Ortho: n = 36 Cardio: n= 33 Vasc: n = 6 Gewassen: n = 27 Ongewassen:n= 40 Overig: n = 8 60 met BT protocol (wv 59 trigger): - 55 postoperatief, -21ook intraoperatief	Overall: RR = 0. 62 Ortho: RR = 0.46 Cardio: RR = 0.77 Vasc: RR = 0.63 n.s. 0.68 eenheid EC minder Ortho gewassen RR 0,48 vs ongewassen RR = 0.47 icm andere technieken RR = 0.63 Cardio gewassen RR 0.66 vs ongewassen 0.85	Mortaliteit, re-operatie, wondinfectie, trombose, stroke, infarct, ligduur n.s. Infectie : trend lager in autotranf. groep RR 0.68, n.s. (wondinfectie gelijk) Any Infectie, non-fatal myocard infarct in controle groep trend lager in autotransf. groep	A1

	15 zonder BT protocol	Combinatie (6) in + postop: RR 0.n.s. Met BT-protocol: RR = 0.61 Zonder BT protocol: RR = 0.56;	(5,1 en 4,8%)	

RR = Relative Risk voor allogene bloed transfusie

Tabel 8.2.2.2: Efficiëntie autotransfusie bij de diverse indicatiegebieden

Auteur	Studieopzet	Resultaten	Opmerkingen	Bewijs klasse
Cardio				
Huët 1999	Meta-analyse Ongewassen ; 12 RCT. totaal 984 patiënten;	RR = 0,85	In 11 studies vermeld In 1 studie mediaan van 750 mL, overige studie gemiddelde < 400 mL	A1
Svenmarker 2004	RCT peroperatief cardio CS (n=30) vs ongewassen (n=30) proteine S100B als marker van hersen-beschadiging en 3 geheugentesten	Ongewassen sign stijging S100B (1.42 vs 0.25)	Klinische geen verschil in geheugentesten aangetoond	A2
Pleym 2005	RCT cardio 2005 postoperatief. Onge-wassen (n=23) vs geen (n=24). 8 uur Invloed op bioche-mische parameters myocardschade	CK-MB significant hoger direct postop. Rest trend.		A2
Westerberg 2005	RCT peroperatief gewassen (n=15) vs ongewassen (n=15) Immunologische gevolgen	SVR 12 vs 28% daling TBF-α.C3a na wassen significant gedaald IL-6 tendens lager in gewassen bloed	Wassen reduceert de schadelijke vaso-actieve stoffen. Dit uit zich in een stabielere haemodynamiek	A2
Carrier 2006	RCT cardio CS (n=20) vs ongewassen (n-20)	S100B 0.51 vs 1.48 Geen verschil in CVA		A2
Allen 2007	RCT peroperatief Gewassen (n=18) vs ongewassen (n=19) en immunologische respons	Cytokines, TNF significant lager in gewassen groep		A2

Djaiani 2007	RCT cardio peroperatief CS (n=112) vs ongewassen (n=114) 12 uur Onderzoek naar cog dysfuntie en embolieën	BT EC en TC n.s. FFP: 25 vs 12% Cognitieve dysfunctie 6 wkn p.o.6 vs 15% Emboli count:90 vs 133 n.s. INR 1.59 vs 1.47 Tromob's 120 vs 130		A2

Sirvinskas 2007	RCT cadio ongewassen (n=41) vs controle (n=49)	Procalc. 33,3 vs 58,3% CRP 71,74 vs 93,5. BT 14, 6 vs 38,8% Infecties 2,4 vs 16,3% opname 9,3 vs 16,45 dgn	Geen aanwijzingen voor toename complciaties, juist tegendeel	A2
Wiefferink 2007	RCT per- en postoperatief Gewassen (n=15) vs ongewassen (n=15)	FDP hoger in ongewassen groep: 279 vs 4131 ng/mL Postop bloedverlies significant hoger in de ongewassen groep ≥ 2 PC 13 vs 47%		A2
Marcheix 2008	RCT controle (n=25) vs VACPB (n=25) vs CS (n=25) vs CS + VACPB (n=25) Effecten op immuno-logie Allen aprotinine	Wassen van het bloed vermindert inflammatoire respons en complementactivatie		A2
Klein 2008	RCT Gewassen (n=102) vs controle (n=111)	BT 32% in beide groepen reoperaties ivm nabloeding niet meegerekend: kans BT RR 0.71		A2

Boodhwani 2008	RCT peroperatief gewassen (n=132) vs ongewassen (n=134) + hemodynamiek	In gewassen groep: betere hemodynamiek; CI 2.6 vs 2.3 p = 0.004. Verslechtering correlatie met hoeveelheid ongewassen bloed Trend tot kortere ventilatie in gewassen groep 11 vs 13.9 p=0.12		A2

Orthopedie				
Huët1999	Meta-analyse Orthopedie 16 RT's: n= 478.	RR = 0,35 voor de ongewassen techniek en RR = 0,39 voor de gewassen	In 10 studies protocol Maximale gemiddelde	A1

	7 gewassen techniek, 9 ongewassen techniek	techniek	hoeveelheid ongewassen bloed 946 mL; alle overige < gemiddeld 700 mL	
Handel 2001	Prospectief n=81 TKP IL-6 metingen Ongewassen, 6 + 6 uur (2 keer reinfusie met dezelfde set)	IL-6: spiegel stijgt tot gemiddeld 6.5 ng/mL eerste 6 uur Daarna tot 47 ng/mL	3 koortsreactie: IL-6 11 ng/mL	B

Tylman 2001	RCT ongewassen (n=7) vs gewassen (n=7) vs geen BT (BV < 400 ml) interleukines	Gewassen bloed leidt tot lagere spiegels bij patient		A2
Dalén 1999	RCT ongewassen met leukocytenfilter (n=11) vs ongewassen zonder (n=12) immunologie	IL-8, TNF-α, leukocytenaantal lager in leukocytenfiltergroep. Leukocytenfilter triggert complementactivatie		A2
Jones 2004	Prospective CT ongewassen (n=94) vs controle (n=92)	BT 21 vs 45,7% Ligduur: 11 vs 12,6 dagen (p=0.0248)	Transfusie kosten vergelijkbaar 182,70 vs 196,75 pond	B
De Jong 2006	Ongewassen (n=12) vs no (n=12). Immunologische gevolgen	Plaatjesactivatie in drainbloed. Na reinfusie geen meetbaar effect. Wel daling trombocytengetal: 14,2 vs 2,5% En stijging prothrombinefragmenten F1 + 2: 24,3 vs 3,7 nmol/L		A2

Hendrych 2006	Ongewassen (n=88) vs controle (n=44) Trigger: reinfusie maximaal 800 ml	BT 31 vs 100% 2% temp > 38,5 ^{o}C in ongewassen groep		A2 of B (niet na te gaan ivm taal)
Kirkos 2006	RCT ongewassen (n=78) (subgroep + corticosteroiden 53 vs niet 25) vs controle (n=77).	BT EC: Perop: 0 vs 0.57 Postop: 0.54 vs 1.06 E Koorts: 50 vs 61% In groep ongewassen + cort. vs niet: 47 vs 56%	Complicaties: Allogene BT: 4 x (1 x seurmreactie, 2 x allergische reactie, 1 x embolie) Autotransfusie: 4 x (3 x stolsel, dus geen reinfusie mogelijk;	A2

			1 x hemolyse door te kleine drain)	
So 2006	RCT ortho ongewassen (n= 23 systeem A en 24 system B) vs geen (n=22)	Geen verschil in BT	30% autotransfusiegroep lichte koortsreactie na reinfusie	A2

Tsumara 2006	RCT ortho ongewassen (n=106) vs NaCl met adrenaline via drain en 1 uur afklemmen zonder reinfusie	BV postop 352 vs 662 ml BT 1 vs 3 patienten n.s.	geen	A2
Abuzakuk 2007	RCT ongewassen (n=52) vs controle (n=52)	Geen reductie BT		A2
Altinel 2007	RCT ongewassen (n=16) vs controle (n=16) + onderzoek longschade	BT 300 vs 685 mL Geen verschil in longperfusie		A2
Tripcovic 2008	RCT ortho ongewassen (n=30) vs controle (n=30) BT trigger Hb < 100 g/L	BT 12 vs 80%	geen	A2
Moonen 2007	Ongewassen (n= 80) vs niet (n=80) BT trigger 8,1-8,9, 9,7gr/dL regel	BT 6 vs 19% TKP 2 vs 16% p = 0.04 THP 11 vs 21% n.s. Koortsreactie 18 vs 20% n.s.		A2
Smith 2007	RCT ongewassen (n=76) vs controle (n=82)	14 vs 44 E BT Patienten: 8 vs 21% Postop Hb< 9 gr/dL: 8 vs 20%		A2

Zacharopoulos 2007	RCT ongewassen (n=30) vs controle (n=30) BT trigger < 9 gr/dl of symptomen	Allogene BT 80% ↓	Kosten 36% ↓	A2
Amin 2008	RCT ongewassen (n=92) vs controle (n=86)	Geen verschil in BT		A2
Wood 2008	RCT ongewassen drain verwijderd 6 uur postop (n=40)	BV geen verschil 75% van ht BV vindt plaats in eerste 6 uur		A2

	vs 24 uur (n=40) BT trigger < 8 gr/dl of symptomen	Allogene BT 17,5 vs 5% . Volume autotransfusie THP 250 ml, TKP 500 ml. THP (15%) meer BT dan TKP (7,5%) ondanks autotransfusie. Hb gelijk in beide groepen. 6 uursgroep neigt tot betere wondgenezing		

Vaatchirurgie				
Wong 2002	RCT AAA: ANH + gewassen (n = 74) vs controlegroep: (n = 71) BT trigger < 8 g/dL of ischemie op ECG	BT 43 vs 56%	Geen	A2
Takagi 2007	Meta-analyse AAA 1966 – 2005 4 RCT's; n=292	RR 0.63		A1
Obstetrie				
Thomas 2005	Report debates about controversie	- markers van amnoin fluid, zoals tissue factor, compleet verwijderd gedurende wassen. - Lammellar bodies verwijderd door leukocytenfilter	Bij routine sectio Cell Saver niet nodig	C
Selo 2007	EUG RCT cs (n=56) vs geen (n=56)	Ht 0.29 vs 0.26 L/L Met CS 3x hogere kans op ontslag Ht ≥ 027 L/L		A2

Tabel 8.2.2.3: Kwaliteit autotransfusie bloed

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaten	Opmerkingen	Bewijs klasse
Thorley 1990 Kent 1991	RCT AAA: gewassen (n = 6) vs ongewassen (n = 6) vs controlegroep: (n = 6) gezonde proefpersonen Overleving erytrocyten	*Geen verschil in overleving*		A2
Wixson 1994	Ongewassen: 28 THP 22 TKP: overleving erytrocyten (^{111}In:^{51}Cr ratio) stollingsstoornissen	Geen verschil in overleving Geen klinische tekenen van DIS, ondanks aantoonbare verhoging van stollingsafbraakproducten en hemolyseparameters	Gemiddeld 450 ± 261 mL autoloog bloed gereïnfundeerd	C
Wollinsky 1997	RCT TPH n=40 Geen AB profylaxe (n=20) vs wel (n=20)	Operatieveld en wonddrainagebloed geen bact. contaminatie. Sommige zuigtips wel (6 vs 3). Collection bag (8 vs 0) Reinfusiezakken (8 vs 3; 3 vs 0; 0 vs 0) Laag pathogeen	Antibioticaprofylaxe vermindert contaminatie zuigtips en collection bags.	A2
Krohn 2001	Orthopedie n=9 stollingsfactoren	α2-antiplasmine 31% vn preop waarde, Plasmine-antiplasmine concentratie verhoogd, D-dimer verhoogd in opgevangen bloed en na reïnfusie in plasma patient.	Cave nabloeding door overload plasmine	C
Ramirez 2002	Orthopedie 8 filters getest op vetfiltratie	Vet, leukcoyten, en microaggregaten verwijderd met surfacefilters en niet effectief met screenfilters.		C
Reijngoud 2009	Revisie metal-on-metal prothese. Verwijdering Cr en Cobalt.	Cr 76,3 % en Co 78,6% verwijderd	Patienten hebben een hoge plasmaspeigels van Cr en Co door resorptie van metaaldeeltjes in de circulatie.	
Vermeijden 2008	Cardiochirurgie Wasefficientie bij meerdere runs n=42	Gebaseerd op IL-6 en vrij Hb wasefficëntie constant ook bij meerdere runs		B

Tabel 8.2.2.4: Autotransfusie en tumorchirurgie of gecontamineerd operatieveld

Eerste auteur	Verricht onderzoek	Resultaat	Opmer-kingen	Bewijs klasse
Thomas 1999	Systematische review van 84 artikelen die hierover verschenen zijn	Sommige auteurs claimen 100% verwijderen door middel van filtratie Echter gevoeligheid van de meetmethoden van deze auteurs in twijfel Filtratie duurt 40 minuten Bestraling met 50 Gy lijkt effectief en veilig Er zijn weinig klinische onderzoeken verricht		A1
Hansen	Kan 1 tumorcel aantonen temidden van 108 mononucleaire cellen Oftewel 10 tumorcellen in 500 mL bloed	In opgezogen bloed van oncologische operaties varieert het aantal tumorcellen van $10\text{-}10^7$ cellen. De cellen zijn levensvatbaar. Slechts 21% van de patiënten had ciculerende tumorcellen in veneus monster. Centrifugeren en wassen van het bloed verwijdert de cellen niet	…	
Hansen[34]	Proef met 10 cellijnen en met 14 tumorpreparaten Bestralen bloed met 50 Gy	Tenminste ^{10}log reductie tumorcellen Geen DNA-metabolisme	…	
Hansen Valbonesi	Ervaringen bij > 700 patiënten	Geen uitzaaiingen of toename lokaal recidief Nadeel: kost 6-15 minuten afhankelijk van plaats bestralingseenheid	…	
Hansen[36]	9 verschillende leukocytenfilters getest	4-5 log reductie voor tumorcellijnen en 3 log reductie voor cellen afkomstig van solide tumoren	…	
Stoffel 2005	Analyse bloedmonsters 112 CS procedures bij rad prostatectomie. 48 CS en 64 niet	PCR: PSA-expressing cellen in 88% van het CS reservoir and 13% van de preoperative bloed samples. Geen PSA expressing cellen in perifere bloed 3-5 weken postop. (19 vs 28 follow up). 16 vs 4% PSA in bloed direct postop. n.s.	Autotransfusie geen relatie met overleving. 40 maanden follow up	
Nieder 2007	Rad cystectomie retrospectief 1 chirurg; CS gebruikt igv BV > 700 ml CS (n=65) vs niet (n=313)	Follow-up mediaan: 19.1 vs 20.7 maanden Overleving 72,2 vs 73% n.s.		B

Eerste auteur	Verricht onderzoek	Resultaat	Opmer-kingen	Bewijs klasse
Waters 2008	Rad prostatectomie prospect. cohort Gewassen (n=26) vs PAD (n=26)	Allogene BT geen verschil BV 1134 vs 891 mL (dus verschil in beide groepen)		B
Contaminatie				
Bowley 2006	RCT abdominaal trauma met perforatie. CS (n=21) vs controle (n=23) Allen antibioticaprofylaxe	EC : 6.47 vs 11.17. Survival : 35 vs 33% n.s. Darmletsel 85 vs 75%	Grof verontreinigd bloed werd niet opgezogen.	

Conclusies 8.2.2

Niveau 1	Perioperatieve autotransfusie is een veilige en effectieve techniek om transfusie van allogeen bloed te verminderen waarbij de besparing varieert tussen 33 en 58%, afhankelijk van het type operatie. *A1 Carless 2006*

Niveau 1	Peroperatief kan een techniek waarbij bloed machinaal wordt gewassen veilig en onbeperkt gebruikt worden. *A2 Carrier 2006, Westerberg 2005, Djaiani 2007, Svenmarker 2004*

Niveau 1	Postoperatief kan zowel een techniek, waarbij het bloed vóór teruggave wordt gewassen, als een techniek waarbij dit niet gebeurt, veilig gebruikt worden tot 6 uur na aansluiten van de drain (exclusief 1uur de tijd nodig voor infusie). *A1 Moonen 2008*

Niveau 1	Peroperatief opgezogen bloed bij cardiochirurgie dient gewassen te worden voor reïnfusie om complicaties te voorkomen. *A2 Djaiani 2007, Westerberg 2005* *A2 Carrier 2006*

Niveau 3	Autotransfusie van gewassen bloed kan bij obstetrische bloedingen veilig worden toegepast. Bij het wassen worden de schadelijke stoffen die DIS of vruchtwaterembolie kunnen veroorzaken namelijk verwijderd. *C Thomas 2005*

Niveau 3	Autotransfusie van gewassen bloed tijdens tumorchirurgie kan veilig worden toegepast mits het bloed voor reinfusie wordt bestraald met 50 gy, al dan niet in combinatie met een leukocytenfilter. *C Hansen 2004, Poli 2008*

Overige overwegingen

Autotransfusie van perioperatief verloren bloed is de meest gebruikte bloedtransfusie besparende techniek in Nederland. Voordeel van deze techniek is dat men eerst het bloed kan opvangen en later kan besluiten of men het gaat bewerken cq. teruggeven aan de patiënt. Dit vermindert de kosten aanzienlijk.
De bediening van de apparatuur is in Nederland meestal in handen van anesthesie-medewerkers of, in geval van postoperatief gebruik, verkoeverkamerverpleegkundigen/ afdelingsverpleegkundigen en vereist dan geen extra inzet van personeel.

De veiligheid van reïnfusie van peroperatieve opgevangen ongewassen bloed is niet in grote series aangetoond en gepubliceerd. Op dit moment kan dit dan ook niet als standaard techniek worden aanbevolen.

Aanbevelingen 8.2.2

1. Overweeg het toepassen van perioperatieve autotransfusietechnieken bij verwacht groot bloedverlies.
2. Bacteriële contaminatie vormt een contra-indicatie voor gebruik van perioperatieve autotransfusie. In noodgevallen is dit relatief, toediening van antibioticaprofylaxe is dan geïndiceerd.
3. Oncologische chirurgie is een relatieve contra-indicatie voor het toepassen van peri-operatieve autotransfusie. De techniek kan eventueel worden ingezet mits het bloed vóór reïnfusie wordt bestraald met 50 Gy, al dan niet in combinatie met een leukocytenfilter.
4. Bij Jehovah's Getuigen kan perioperatieve autotransfusie ook tijdens oncologische chirurgie levensreddend zijn. Er moet dan van tevoren overleg met de patiënt plaatsvinden om de risico's af te wegen. Zie ook aanbeveling 3.
5. Vooralsnog wordt aanbevolen om peroperatief opgevangen bloed te wassen.
6. Postoperatieve reïnfusie van ongewassen drainbloed in de cardiochirurgie en orthopedie dient bij volwassenen te worden beperkt tot 15% van het circulerend bloedvolume met een maximum van 1500 mL. Bij reïnfusie wordt een filter van 40 µ aanbevolen.
7. Toepassen van de ongewassen perioperatieve autotransfusietechniek bij kinderen wordt niet aanbevolen.

8.3 Combinatie van bloedbesparende technieken

Door een combinatie van verschillende transfusiebesparende technieken neemt het totale rendement toe: zie tabel 8.3. Zo kan men het aantal eenheden preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) vergroten door EPO injecties toe te dienen (zie ook paragraaf 8.2.1, tabel 8.2.2). Acute normovolemische hemodilutie (ANH) wordt ook vaak gecombineerd met

andere technieken en medicatie (zie ook paragraaf 8.1.4, tabel 8.1.4.3). Welke combinatie de voorkeur verdient is afhankelijk van de te verwachten hoeveelheid bloedverlies, het uitgangs-Hb van de patiënt, de conditie van de patiënt en de aard van de ingreep. Voor bijvoorbeeld een orthopedische ingreep wordt de combinatie EPO/PAD/tranexaminezuur en perioperatieve autotransfusie vaak gebruikt. Voor hartoperaties wordt de combinatie acute normovolemische hemodilutie en perioperatieve autotransfusie met tranexaminezuur vaak gebruikt. Zie voor een overzicht van de studies op dit gebied tabel 8.3.
Voor alle combinaties geldt dat de perioperatief gebruikte transfusietrigger een groot deel van het te verwachten rendement bepaalt (Weber 2000).

Tabel 8.3: Combinatie van technieken

Eerste auteur	**Studieopzet**	**Resultaat**	Bewijsklasse
Tempe[4] CABG	Groep 1 ANH + CS Groep 2 ANH Groep 3 geen (n = 150)	Allogene BT nodig Groep 1 - groep 2 - groep 3: 15 E – 90 E – 102 Geen transfusie nodig: groep 1 78%, overige groepen 14%	A2
Price[5] Orthopedie	Groep 1: EPO/PAD Groep 2 Placebo/PAD n = 173	PAD verzameld Groep 1: 4,5 E Groep 2: 3.0 E Geen transfusie Groep 1 80% (p = 0,09) Groep 2 69%	A2
Oishi[6] Prim THP	Groep 1 ANH + PAD + CS Groep 2 PAD + CS (n = 33)	% PABD-bloed dat gebruikt is: groep 41% Groep 2 75%	A2
Xenakis[7] Prim THP of TKP	Groep 1 CS Groep 2 CS + PAD Groep 3 controle (n = 208)	Allogene BT Groep 1 – 2,7 E Groep 2 – 1,7 E Groep 3 – 4,2 E	A2
Shapira[8] Grote orthopedische operaties	Groep 1: ANH tot 20% + hypotensie (mean 50 mm Hg) Groep 2: streefmean +/- 20% uitgangswaarde	Allogenen BT Groep 1: 225 ml Groep 2: 2.650 ML	A2
Boldt[9] Radicale prostatectomieën	Groep 1: ANH Groep 2: hypotensie mean 50 mm Hg met Na-nitroprusside Groep 3: controle n = 60	Bloedverlies: + geen BT Groep 1: 1.820 ml + 75% Groep 2: 1.260 ml + 55% Groep 3: 1.920 ml + 40% Geen BT	A2

Eerste auteur	Studieopzet	Resultaat	Bewijsklasse
Borghi[10] THP, TKP, primair en revisie	Combinatie PAD en CS Transfusietrigger: klinisch of Hb < 6 g/dL (n = 2.303)	89,9% PAD mogelijk (2-3 E) 82,3% intra-op CS (228 mL gemidd.) 96,7% postop CS (421 mL gemidd.) 92% geen transfusie	C
Goodnough[11] TKP	PAD vs ANH TOT 28% (n = 32)	Geen verschil in BT tussen beide groepen	A2
Vd Jagt[12] Doelgroep Hb ≥ 6,2 mmol/L Hb < 8,2 mmol/L Of volstaan kan worden met 2 injecties	Studiegroep (n = 51- 43 en 48) 300 IE/kg vs 600 IE/kg vs 750 IE/kg; 2 injecties + Fe oraal Controlegroep (n = 55) Placebo + Fe oraal 1 x autotransfusie peroperatief; 8 x hemodilutie; 9 x autotransfusie postoperatief	Studie over EPO, echter combinatie van technieken gebruikt In studie niet duidelijk welke de invloed hiervan op de resultaten is geweest	A2
Monk[13] Radicale prostatectomie	Groep 1 = PAD Groep 2 = EPO + ANH Groep 3 = ANH + placebo (n = 79)	Geen BT groep 1 – groep 2 – groep 3 85 – 81 – 96%	A2
Goodnough[14] Prim THP	PAD vs ANH tot 28% (n = 48)	Geen verschil in BT tussen beide groepen	A2
Gombotz[15] Prim THP	Groep 1 EPO Groep 2 EPO + ANH Groep 3 PAD (n = 60)	Allog BT ndog Groep 1 – groep 2 – groep 3: 6 – 4 – 8 patiënten (ns)	A2
Aksoy[16] TPH	Groep 1 PABD + EPO Groep 2 PABD+ placebo (n = 40)	PAD verzameld Groep 1: 48 E Groep 2: 49 E Allogene transfusies Groep 1 7 E Groep 2 13 E	A2
Stover[17] Openhartchirurgie	Groep 1 epsilonamino capronzer + plaatjesrijk plasma Groep 2 epsilonaminocapronzuur (n = 55)	Groep 1 O% trombocytenconc (p < 0,01) 31% PC = 0,7 E/pat (p = 0,35) Groep 2 28% trombocytenconcentraat 45% erytrocytenconcentraat = 1,2 E/patiënt	A2
Suttner[18] Radicale prostatectomieën	Groep 1: Na-nitroprusside mean 50 mm Hg Groep 2: Na-nitro + ANH Groep 3: standaard (n = 42)	Bloedverlies: Groep 1: 788 mL Groep 2: 861 mL Groep 3: 1.355 mL Allogogene PC Groep 1: 3 eenheden Groep 2: 2 eenheden Groep 3: 17 eenheden	A2

CS: cell saving

Conclusies 8.3

Niveau 1	Toepassing van een combinatie van bloedbesparende technieken is in de regel efficiënter dan toepassing van een enkele techniek. *Voor referenties en bewijskracht (14 x A2 en 1x C): zie Tabel 8.3*

Niveau 3	Voor alle combinaties van bloedbesparende technieken geldt dat de perioperatief gebruikte transfusietrigger een groot deel van het te verwachten rendement bepaalt. *C Weber 2000*

Overige overwegingen

Elke techniek heeft zijn eigen bijdrage om een allogene bloedtransfusie te voorkomen. Gebruikmakend van elk specifiek effect en door zorgvuldige planning, is het mogelijk gebleken om bloedverliezen tot meer dan 5 liter op te vangen, zonder één allogene bloedtransfusie**.**

Voor een optimaal rendement is het belangrijk van tevoren een strategie te bepalen, die rekening houdt met de aard van de ingreep, het Hb en het te verwachten bloedverlies.

De werkgroep is van mening dat een specifieke aanbeveling per ingreep te ver zou gaan voor de Richtlijn bloedtransfusie.

Aanbevelingen 8.3

1.	Gebruik waar mogelijk een combinatie van technieken om het aantal allogene bloedtransfusies te verminderen.
2.	Voor een optimaal rendement van een eventuele combinatie van bloedbesparende technieken en geneesmiddelen bij chirurgische ingrepen wordt aanbevolen van tevoren een strategie te bepalen, die rekening houdt met de aard van de ingreep, het Hb en het te verwachten bloedverlies.

Literatuur 8.1.3.2

1. Bongers MY, Mol BW, Brölmann HA.Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. Maturitas. 2004 Mar 15;47(3):159-74.
2. Brown JR, Birkmeyer NJO and Oçonnor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007; 115: 2801-2813.
3. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Apr;137(2):227-31.
4. Carley S, Sen A. Best evidence topic report. Antifibrinolytics for the initial management of subarachnoid haemorrhage. Emerg Med J. 2005 Apr;22(4):274-5.
5. Duckitt K. Medical management of perimenopausal menorrhagia: an evidence-based approach. Menopause Int. 2007 Mar;13(1):14-8.
6. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid. A review of its use in surgery and other indications. Drugs 1999;57:1005-32.
7. Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R, Menges T, Jurgensen I, Hempelmann G. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. Anesth Analg 2001;92:775-80.

8. Faught C, Wells P, Fergusson D and Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperatiev allogeneic transfusion: a critical review of the literature. Transf Medicine Reviews 1998; 12 (3): 206-225.
9. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM et. al.. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2319-31.
10. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. Drug Saf. 2008;31(4):275-82.
11. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. Drug Saf. 2008;31(3):217-30.
12. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Feb 10;112(2):154-7.
13. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2008 May;27(9):752-8.
14. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. (Protocol) Cochrane Database of Systematic. Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006640. DOI: 10.1002/14651858.CD006640.
15. Groenland THN and Porte RJ.Antifibrinolytics in liver transplantation. Int Anesthesiol Clinics 2006; 44(3): 83-97.
16. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. BMJ 1989; 298: 1142-6.
17. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2.
18. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I et al.. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery trhough blockade if fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blinded controlled trial. Crit Care 2007; 11 (6): R117
19. Kadir RA, Chi C. Women and von Willebrand disease: controversies in diagnosis and management. Semin Thromb Hemost. 2006 Sep;32(6):605-15.
20. Kang HM, Kalnoski MH, Frederick M and Chandler WL. The kinetics of plasmin inhibition by aprotinin in vivo. Thromb Res 2005; 115(4):327-40.
21. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A et. al.. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 2006; 46: 327-338.
22. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. J Obstet Gynaecol. 2006 Oct;26(7):673-8.
23. Liu-DeRyke X, Rhoney D. Hemostatic therapy for the treatment of intracranial hemorrhage. Pharmacotherapy. 2008 Apr;28(4):485-95.
24. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D et. al.. Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007; 7;297(5):471-9
25. Mangano DT, Tudor IC and Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006; 26;354(4):353-65
26. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001421. DOI: 10.1002/14651858.CD001421.
27. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ.Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-anhalysis. Am J of Transpl 2007; 7: 185-194

28. Phupong V, Sophonsritsuk A, Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. Contraception. 2006 Mar;73(3):253-6.
29. Roos YB, Rinkel GJE, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD001245. DOI: 10.1002/14651858.CD001245. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2008
30. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. Digestion. 2008;77(2):131-7.
31. Umscheid CA, Kohl BA and Williams K. Antifibrinolytic use in adult cardiac surgery. Curr Opinion Hematol 2007; 14(5): 455-67.

Literatuur 8.1.3.3

31. Anonymous. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208
32. Ferrari VA e.a. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007; 83: S27-86.
33. Henry DA, Mozey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KW, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusions. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD001884.
34. Laupacis A, Fergusson D, ISPOT Investigators. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. Anesth Analg 1997;85:1258-67.
35. Levi M, Cromheecke ME, Jonge E de, Prins MH, Mol BJM de, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. Lancet 1999;354:1940-7.
36. Oliver WC, Santrach PJ, Danielson GK, Nuttall GA, Schroeder DR. Desmopressin does not reduce bleeding and transfusion requirement in heart operations. Ann Thorac Surg 2000;70:1923-30.
37. Ozkizacik E, Islamoglu F, Posacioglu H, Yagdi T, Basarir S, Omay SB. Desmopressin usage in elective cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 2001;42:741-7.

Literatuur 8.1.3.4.1

1. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database of Systemic Reviews, 2010, issue 4, No CD 001888. DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub4

Literatuur 8.1.3.4.2

1. Chouhan VD, De La Cadena RA, Nagawani GC, Weisel JW, Kajani M, Rao AK. Simultaneous occurrence of human antibodies directed against fibrinogen, thrombin and Factor V following exposure to bovine thrombin: effects on blood coagulation, protein C activation and platelet function. Thrombo Haemost 1997; 77:343-9.
2. Everts P, Devilee RJL, Brown Mahoney Ch, Eeftinck Schattenkerk, M, Box H, Knape, J, van Zundert A. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogenic blood transfusions and incidence of infections in total knee arthroplasty. Acta Anaesth Scand 2006;50:593-9.
3. Everts PAM, Jakimowicz JJ, van Beek M, Schönberger JPAM ,Devilee RJJ, Overdevest EP, Knape JTA , van Zundert A. Reviewing the structural features of autologous platelet-leukocyte gel and suggestions for use in surgery. European Surgical Research 2007; 39:199-207
4. Ferrari M, Zia S, VAlbonesi M, Henriquet F, Venere G. Spagnolo S, Grasso M, Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. Int J Art Org 1987;10: 47-50
5. Marx RE. Platelet rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent 2001;10: 225-8

6. Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, Huang M, McGowan J. Laupacis A. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 641-7

Literatuur 8.1.3.5

1. Adamson JW. Regulation of red blood cell production. Am J Med 1996;101(2A):S4-6.
2. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. J Card Surg. 2006 May-Jun;21(3):320-6.
3. Ball AM, Winstead PS. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. Pharmacotherapy. 2008 Nov;28(11):1383-90.
4. Baltar J, Moran N, Ortega F, Ortega T, Rebollo P, Cofan F, Campistol JM. Erythropoietin safety and efficacy in chronic allograft nephropathy. Transplant Proc. 2007 Sep;39(7):2245-7.
5. Bovy C, Baudoux E, Salmon JP, Beguin Y. Increased iron absorption during autologous blood donation supported by recombinant human erythropoietin therapy. Transfusion. 2006 Sep;46(9):1616-23.
6. Devon, Karen M; McLeod, Robin S. Pre and peri-operative erythropoeitin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery.. Cochrane Database Accession Number 00075320-100000000-05799
7. Deutsch A, Spaulding J, Marcus RE. Preoperative epoetin alfa vs autologous blood donation in primary total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2006 Aug;21(5):628-35.
8. Dousias V, Stefos T, Navrozoglou I, Staikos I, Ditto A, Paraskevaidis E. Administration of recombinant human erythropoietin in patients with gynecological cancer before radical surgery. Clin Exp Obstet Gynecol. 2005;32(2):129-31.
9. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. The safety of epoetin-alpha: results of clinical trials in the United States. Contrib Nephrol 1991;88:72-80.
10. Gaston KE, Kouba E, Moore DT, Pruthi RS. The use of erythropoietin in patients undergoing radical prostatectomy: effects on hematocrit, transfusion rates and quality of life. Urol Int. 2006;77(3):211-5.
11. Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R, et al. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoietin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. Am J Orthop 1996;25:544-52.
12. Hardwick ME, Morris BM, Colwell CW Jr. Two-dose epoetin alfa reduces blood transfusions compared with autologous donation. Clin Orthop Relat Res. 2004 Jun;(423):240-4.
13. Hyllner M, Avall A, Bengtson JP, Bengtsson A. IL-6 and IL-8 response to erythropoietin therapy in radical hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Jan;49(1):47-51.
14. Iperen CE van, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Wiel A van de. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. Crit Care Med 2000;28:2773-8.
15. Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M and Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. Can J Anesth 2005; 52 (4): 362-368.
16. Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, Bhirangi K, Ranawat CS. A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: effect on postoperative vigor and handgrip strength. J Arthroplasty. 2007 Apr;22(3):325-33.
17. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators (A.W.M.M. Koopman-van Gemert for the Netherlands).Transfus Med. 1998 Dec;8(4):309-1.
18. Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. Drugs 1995;49:232-54.
19. Moonen AF, Thomassen BJ, Knoors NT, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Pre-operative injections of epoetin-alpha versus post-operative retransfusion of autologous shed blood in

total hip and knee replacement: a prospective randomised clinical trial. J Bone Joint Surg Br. 2008 Aug;90(8):1079-83.
20. Muirhead N, Bargman J, Brugess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995;26(2 Suppl):S1-24.
21. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama CM. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. Can J Anaesth. 2005 Feb;52(2):160-5.
22. Weber EW, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dalén T, Rouwet E, van Os J, Vosmaer A, van der Ark P. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). Eur J Anaesthesiol. 2005 Apr;22(4):249-57.
23. Weiss G and Goodnough L. Anemia of the chronic disease. NEJM 2005; 352 (10): 1011-1023.

Literatuur 8.1.3.6

1. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated Factor VIIa (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. Scand J Gastroenterol 2001;10:1081-5.
2. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong P, Rizoll S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y. Recombinant factor VIIa as adjuncitve therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controllerd, double-blind clinical trials. J Trauma 2005; 59: 8-15. Discussion 15-8.
3. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. British Journal of Anaesthesia 2005 95(5):596-602.
4. Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. Vox Sang 2005; 8: 123-127.
5. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, Moris J, Ierardi R, Sugerman HJ, Shackford SR, Landercasper J, Winchell RJ, Jurkovich G. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. J Trauma 1004; 37: 426-32.
6. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999;354:1879.
7. Levi M, Levy JH, Andersen HF, David Truloff D. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials NEJM 2010; 363: 1791-1799.
8. Levi M, Pepeters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. Crit Care Med 2005; 33: 8883-90.
9. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. Intens
10. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. J Trauma 2001;51:431-8.
11. Mayer SA et al for the FAST Trial Investigators Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage NEJM 2008; 358: 2127-2137
12. P.I. Johansson. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. Vox Sang 2008; 95: 1-7.
13. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
14. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. Br J Anaesth
15. Vincent 2006
16. Vlot AJ, Ton E, Mackaay AJ, Kramer MH, Gaillard CA. Treatment of severely bleeding patiënt without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. Am J Med 2000;108:421-3.

17. White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, Stephens R, Moriarty J, et al. Successful use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal hemorrhage. Br J Hematol 1999;107:677-8.

Literatuur 8.1.4

1. AABB Association bulletin. To proposed standards for perioperative collection and transfusion. 1st edition. New York, 1997.
2. Anonymous. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006; 105: 198-208
3. Bennett J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. Transfusion 2006: 46,1097-1103
4. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysisThe International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg 1998;86:9-15.
5. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy.Transfus Med. 2004 Apr;14(2):123-44. Review.
6. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.
7. Dahaba A. A., S. I. Perelman, D. M. Moskowitz, H. L. Bennett, A. Shander, K. Oettl, G. Reibnegger, and H. Metzler. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose–response relationship, time-course of action and pharmacokinetics of rocuronium bromide. Br. J. Anaesth. 2006 97: 482-488
8. Ferrari VA e.a. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007; 83: S27-86.
9. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total knee arthroplasty. Vox Sang 1999;77:11-6.
10. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. Transfusion 2000;40:1054-7.
11. Hobisch-Hagen P, Wirleitner B, Mair J, Luz G, Innerhofer P, Frischhut B, Ulmer H, Schobersberger W. Consequences of acute normovolaemic haemodilution on haemostasis during major orthopaedic surgery. Br J Anaesth. 1999 Apr;82(4):503-9.
12. Haynes SL, Torella F, Wong JC, Dalrymple K, James M, McCollum CN. Economic evaluation of a randomized clinical trial of haemodilution with cell salvage in aortic surgery. Br J Surg. 2002 jun;89(6):731-6.
13. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery Anesthesiology 2002;96:276-282
14. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Van der Linden PJ. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. Br J Anaesth. 2003 Aug;91(2):196-202.
15. Jacob M, Bruegger D, Conzen P, Becker BF, Finsterer U, Rehm M. Development and validation of a mathematical algorithm for quantifying preoperative blood volume by means of the decrease in hematocrit resulting from acute normovolemic hemodilution. Transfusion. 2005 Apr;45(4):562-71.
16. Jalali A, Naseri MH, Chalian M, Dolatabadi HL.Acute normovolaemic haemodilution with crystalloids in coronary artery bypass graft surgery: a preliminary survey of haemostatic markers. Acta Cardiol. 2008 Jun;63(3):335-9.

17. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use J Cardiothorac Vasc Anesth 2003;17:747-754
18. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, Fong Y, D'Angelica MI, Dematteo RP, Grant F, Wuest D, Kundu K, Blumgart LH, Fischer M. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. Ann Surg. 2008 Sep;248(3):360-9.
19. Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation.Semin Thromb Hemost. 2007 Nov;33(8):810-5.
20. Licker M, Ellenberger C, Murith N, Tassaux D, Sierra J, Diaper J, Morel DR. Cardiovascular response to acute normovolaemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. Anaesthesia. 2004 Dec;59(12):1170-7.
21. Licker M, Sierra J, Tassaux D, Diaper J. Continuous haemodynamic monitoring using transoesophageal Doppler during acute normovolaemic haemodilution in patients with coronary artery disease. Anaesthesia. 2004 Feb;59(2):108-15.
22. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Kalangos A, Diaper J and Morel D. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Chest 2005; 128: 838-47.
23. Licker M, Sierra J, Kalangos A, Panos A, Diaper J and Ellenberger C. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. Transfusion 2007; 47: 341-50.
24. Matot I,Scheinin O,Jurim O, et al. Effectiveness of AHHN to minimize allogenic blood transfusion in major liver resections. Anesthesiology 2002; 97:794-800
25. McGill N, O'Shaughnessy D, Pickering R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomized controlled trial. BMJ. 2002 Jun 1;324(7349):1299. Erratum in: BMJ 2002 Jul 20;325(7356):142.
26. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy Anesthesiology 1999;91:24-33.
27. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline* Ann Thorac Surg 2007;83:S27-S86.
28. Ramnath AN, Naber HR, de Boer A, Leusink JA. No benefit of intraoperative whole blood sequestration and autotransfusion during coronary artery bypass grafting: results of a randomized clinical trial J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1432-1437.
29. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood Ann Thorac Surg 1999;68:58-62.
30. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. Anesthesiology. 2001 Oct;95(4):849-56.
31. Saricaoglu F, Akinci SB, Celiker V, Aypar U. The effect of acute normovolemic hemodilution and acute hypervolemic hemodilution on coagulation and allogeneic transfusion. Saudi Med J. 2005 May;26(5):792-8.
32. Singbartl K, Schleinzer W, Singbartl G. Hypervolemic hemodilution: an alternative to acute normovolemic hemodilution? A mathematical analysis. J Surg Res. 1999 Oct;86(2):206-12. Erratum in: J Surg Res 2000 Feb;88(2):215.
33. Suttner SW, Piper SN, Lang K, Hüttner I, Kumle B, Boldt J. Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside-induced hypotension alone and in combination with acute normovolaemic haemodilution. Br J Anaesth. 2001 Nov;87(5):699-705.
34. Weiskopf R, Feiner J, Hopf HW, Viele M, Watson J, Kramer JH, Ho R, Toy P: Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. A nesthesiology 2002; 96: 871-7.

35. Wolowczyk L, Nevin M, Day A, Smith FC, Baird RN, Lamont PM. The effect of acute normovolaemic haemodilution on the inflammatory response and clinical outcome in abdominal aortic aneurysm repair--results of a pilot trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Jul;30(1):12-9.
36. Zetterstrom H, Wiklund L. A new nomogram facilitating adequate haemodilution. Acta Anaesth Scand 1985;(Suppl 80):29-71.

Literatuur 8.2.1

1. Aksoy MC, Tokgozoglu AM. Erythropoietin for autologous blood donation in total hip arthroplasty patients. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121:162-5.
2. Bouchard D, MD;* Bertrand Marcheix, MD;* Sfoug Al-Shamary, MD;* Frédéric Vanden Eynden, MD;* Philippe Demers, MD;* Danielle. Preoperative autologous blood donation reduces the need for allogeneic blood products: a prospective randomized study. J can chir 2008:51 (6): 422-427.
3. Bovy C, Baudoux E, Salmon JP, Beguin Y. Increased iron absorption during autologous blood donation supported by recombinant human erythropoietin therapy. Transfusion. 2006 Sep;46(9):1616-23.
4. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. Transfus Med. 2004 Apr;14(2):123-44.
5. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.
6. Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, Busley R, Berger K. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005 Oct;19(5):589-96.
7. Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Arch Intern Med. 1998 Mar 23;158(6):610-6.
8. Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). Transfusion. 2008 Feb;48(2):237-50.
9. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty.Transfusion. 2000 Sep;40(9):1054-7.
10. Heiss MM, Fasol-Merten K, Allgayer H, Ströhlein MA, Tarabichi A, Wallner S, Eissner HI, Jauch KW, Schildberg FW. Influence of autologous blood transfusion on natural killer and lymphokine-activated killer cell activities in cancer surgery. Vox Sang. 1997;73(4):237-45.
11. Henry DA, Carless PA, Moxey AE, O'Çonnell D, Forgey MA, Wells PS, Fergusson DA. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogenic bloodtransfusions (Review) The Cochrane Library CD003602.:1-30, laatste update 2004.
12. Hyllner M, Avall A, Swolin B, Bengtson JP, Bengtsson A. Autologous blood transfusion in radical hysterectomy with and without erythropoietin therapy. Obstet Gynecol. 2002 May;99(5 Pt 1):757-62.
13. Hyllner M, Avall A, Bengtson JP, Bengtsson A. IL-6 and IL-8 response to erythropoietin therapy in radical hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Jan;49(1):47-51.
14. Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. Transfusion. 2005 Jan;45(1):103-10.
15. Regis D, Corallo F, Franchini M, Rosa R, Ricci M, Bartolozzi P. Preoperative autologous blood donation in primary total knee arthroplasty: critical review of current indications. Chir Organi Mov. 2008 Jan;91(1):41-4.

16. Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, Huang M, McGowan JL, Laupacis A. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:641-7.
17. Shulman G, Solanski DR, Hadjipavlou A. Augmented autologous transfusion in major reconstructive spine surgery. J Clin Apheresis 1998;13:62-8.
18. Singbartl G. Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. Minerva Anestesiol. 2007 Mar;73(3):143-51
19. Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A. Preoperative autologous blood donation - part II. Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its efficacy. Minerva Anestesiol. 2007 Mar;73(3):153-60.
20. Torella F, Haynes SL, Lardi A, O'Dwyer ST, McCollum CN. Unchanging attitudes to autologous transfusion in the UK. Transfus Med. 2001 Feb;11(1):15-9.

Literatuur 8.2.2

1. AABB. Guidelines to proposed standards for perioperative collection and transfusion. 1st edition. AABB Association Bulletin 1997.
2. Abuzakuk T, V Senthil Kumar, Y Shenava, C Bulstrode, J A Skinner, S R Cannon, T W Briggs. Autotransfusion drains in total knee replacement. Are they alternatives to homologous transfusion? International orthopaedics. 2007; 31(2):235-9.
3. Altinel L, Kaya E, Kose KC, Fidan F, Ergan V, Fidan H. Effect of shed blood retransfusion on pulmonary perfusion after total knee arthroplasty: a prospective controlled study. Int Orthop. 2007 Dec;31(6):837-44.
4. Amin A, Watson A, Mangwani J, Nawabi D, Ahluwalia R, Loeffler M. A prospective randomised controlled trial of autologous retransfusion in total knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2008 Apr;90(4):451-4.
5. Boodhwani M, Nathan HJ, Mesana TG, Rubens FD; Cardiotomy Investigators. Effects of shed mediastinal blood on cardiovascular and pulmonary function: a randomized, double-blind study. Ann Thorac Surg. 2008 Oct;86(4):1167-73.
6. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomised, controlled trial. World J Surg. 2006 Jun;30(6):1074-80.
7. British. Guidelines for the clinical use of blood cell separators. Prepared by a joint working party of the transfusion and clinical haematology task forces of the British committee for standards in haematology. Clin Lab Haem 1998;20:265-78.
8. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD001888. DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub2.
9. Carrier M, Denault A, Lavoie J, Perrault LP. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg. 2006 Jul;82(1):51-5.
10. Dalen T, Engstrom KG. Microrheology of filtered autotransfusion drain blood with and without leukocyte reduction. Clin Hemorheol Microcirc 1999;21:113-23.
11. Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O, Bruck D, Soloway MS.The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? BJU Int. 2003 Apr;91(6):474-6.
12. Djaiani G, Fedorko L, Borger MA, Green R, Carroll J, Marcon M, Karski J. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. Circulation. 2007 Oct 23;116(17):1888-95.
13. Faught C, Wells P, Fergussion D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. Transfus Med Rev 1998;12:206-25.
14. Ferrari VA e.a. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007; 83: S27-86.

15. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H, Huben RS, Mohler JL. Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. Urol Oncol. 2008 Jul-Aug;26(4):364-7. Epub 2007 Nov 7.
16. Gallina A, Briganti A, Chun FK, Walz J, Hutterer GC, Erbersdobler A, Eichelberg C, Schlomm T, Ahyai SA, Perrotte P, Saad F, Montorsi F, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI.Effect of autologous blood transfusion on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2007 Dec;100(6):1249-53. Epub 2007 Sep 10.
17. Gharehbaghian A, Haque KM, Truman C, Evans R, Morse R, Newman J, Bannister G, Rogers C, Bradley BA. Effect of autologous salvaged blood on postoperative natural killer cell precursor frequency. Lancet. 2004 Mar 27;363(9414):1025-30.
18. Handel M, Boluki D, Loibl O, Schaumburger J, Kalteis T, Matussek J, Grifka J. Postoperative autologous retransfusion of collected shed blood after total knee arthroplasty with the cell saver. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2006 Jan-Feb;144(1):97-101.
19. Hansen E, Bechmann V, Altmeppen J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? Transfus Apher Sci. 2002 Oct;27(2):153-7.
20. Hansen E, Bechmann V, Altmeppen J, Wille J, Roth G. Quality assurance in blood salvage and variables affecting quality. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2004 Sep;39(9):569-75.
21. Hansen E, Pawlik M, Altmeppen J, Bechmann V. Autologous transfusion -- from euphoria to reason: clinical practice based on scientific knowledge (Part II). Intraoperative blood salvage with blood irradiation -- from an anaesthesiological point of view. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2004 Nov;39(11):676-82.
22. Hansen E. Failed evidence of tumour cell removal from salvaged blood after leucocyte depletion. Transfus Med. 2006 Jun;16(3):213-4; author reply 215-6.
23. Hendrych J. Use of post-operative drainage and auto-transfusion sets in total knee arthroplasty. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2006;73(1):34-8.
24. Horstmann WG, Slappendel R, Hellemondt van GG, Castelein RM, Verheyne CCPM. Safety of retransfusion of filtered shed blood in 1819 patients after total hip or knee arthroplasty. TATM 2009; 10: 174-81.
25. Hüet C, Salmi LR, Fergussion D, Koopman-van Gemert AWMM, Rubens F, Laupacis A, ISPOT investigators. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. Anesth Analg 1999;89:861-9.
26. Jones HW, Savage L, White C, Goddard R, Lumley H, Kashif F, Gurusany K. Postoperative autologous blood salvage drains--are they useful in primary uncemented hip and knee arthroplasty? A prospective study of 186 cases. Acta Orthop Belg. 2004 Oct;70(5):466-73.
27. Jong de M, Ray M, Crawford S, Whitehouse SL, Crawford RW. Platelet and leukocyte activation in salvaged blood and the effect of its reinfusion on the circulating blood. Clin Orthop Relat Res. 2007 Mar;456:238-42.
28. Kent P, Ashley S, Thorley PJ, Shaw A, Parkin A, Kester RC. 24-hour survival of autotransfused red cells in elective aortic surgery: a comparison of two intraoperative autotransfusion systems. Br J Surg 1991;78:1473-5.
29. Kirkos JM, Krystallis CT, Konstantinidis PA, Papavasiliou KA, Kyrkos MJ, Ikonomidis LG. Postoperative re-perfusion of drained blood in patients undergoing total knee arthroplasty: is it effective and cost-efficient? Acta Orthop Belg. 2006 Jan;72(1):18-23.
30. Klein AA, Nashef SA, Sharples L, Bottrill F, Dyer M, Armstrong J, Vuylsteke A. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. Anesth Analg. 2008 Nov;107(5):1487-95.
31. Koopman-van Gemert AWMM. Peri-operative autotransfusion by means of a blood cell separator [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1993.
32. Krohn CD, Reikerås O, Bjørnsen S, Brosstad F. Fibrinolytic activity and postoperative salvaged untreated blood for autologous transfusion in major orthopaedic surgery. Eur J Surg. 2001 Mar;167(3):168-72.

33. Marcheix B, Carrier M, Martel C, Cossette M, Pellerin M, Bouchard D, Perrault LP. Effect of pericardial blood processing on postoperative inflammation and the complement pathways. Ann Thorac Surg. 2008 Feb;85(2):530-5.
34. Moonen AF, Knoors NT, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Retransfusion of filtered shed blood in primary total hip and knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. Transfusion. 2007 Mar;47(3):379-84.
35. Moonen AF, Thomassen BJ, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Retransfusion of filtered shed blood in everyday orthopaedic practice. Transfus Med. 2008 Dec;18(6):355-9.
36. Muñoz M, Slappendel R, Thomas D. Laboratory characteristics and clinical utility of post-operative cell salvage: washed or unwashed Blood Transfus? Blood Transfus. 2010 Sep 14. doi: 10.2450/2010.0063-10. [Epub ahead of print]
37. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy: a safe technique for Jehovah's Witnesses. Int Braz J Urol. 2004 Sep-Oct;30(5):377-9.
38. Nieder AM, Carmack AJ, Sved PD, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. Urology. 2005 Apr;65(4):730-4.
39. Nieder AM, Manoharan M, Yang Y, Soloway MS. Intraoperative cell salvage during radical cystectomy does not affect long-term survival. Urology. 2007 May;69(5):881-4.
40. Pleym H, Tjomsland O, Asberg A, Lydersen S, Wahba A, Bjella L, Dale O, Stenseth R. Effects of autotransfusion of mediastinal shed blood on biochemical markers of myocardial damage in coronary surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Oct;49(9):1248-54.
41. Poli M, Camargo A, Villa L, Moura R, Colella R, Deheinzelin D. Intraoperative autologous blood recovery in prostate cancer surgery: in vivo validation using a tumour marker. Vox Sang. 2008 Nov;95(4):308-12.
42. Ramírez G, Romero A, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Detection and removal of fat particles from postoperative salvaged blood in orthopedic surgery. Transfusion. 2002 Jan;42(1):66-75.
43. Reijngoud LWP, Pattyn C, De Haan R, De Somer F, Campbell PA, Harinderjit S. Gil HS, De Smet KA. Does Intraoperative Cell Salvage Remove Cobalt and Chromium from Reinfused Blood? The Journal of Arthroplasty DOI: 0.1016/j.arth.2008.06.019
44. Schönberger JP, Everts PA, Bredee JJ, Jansen E, Goedkoop R, Bavinck JH, et al. The effect of postoperative normovolaemic anaemia and autotransfusion on blood saving after internal mammary artery bypass surgery. Perfusion 1992;7:257-62.
45. Schroeder S, von Spiegel T, Stuber F, Hoeft A, Preusse CJ, Welz A, Kampe S, Lier H. Interleukin-6 enhancement after direct autologous retransfusion of shed thoracic blood does not influence haemodynamic stability following coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Mar;55(2):68-72.
46. Selo-Ojeme DO, Feyi-Waboso PA. Salvage autotransfusion versus homologous blood transfusion for ruptured ectopic pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Feb;96(2):108-11. Epub 2007 Jan 19.
47. Sinardi D, Marino A, Chillemi S, Irrera M, Labruto G, Mondello E. Composition of the blood sampled from surgical drainage after joint arthroplasty: quality of return. Transfusion. 2005 Feb;45(2):202-7.
48. Sirvinskas E, Veikutiene A, Benetis R, Grybauskas P, Andrejaitiene J, Veikutis V, Surkus J. Influence of early re-infusion of autologous shed mediastinal blood on clinical outcome after cardiac surgery. Perfusion. 2007 Sep;22(5):345-52.
49. So-Osman C, Nelissen RG, Eikenboom HC, Brand A. Efficacy, safety and user-friendliness of two devices for postoperative autologous shed red blood cell re-infusion in elective orthopaedic surgery patients: A randomized pilot study. Transfus Med. 2006 Oct;16(5):321-8.
50. Smith LK, Williams DH, Langkamer VG. Post-operative blood salvage with autologous retransfusion in primary total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 2007 Aug;89(8):1092-7.
51. Stachura A, Krol R, Poplawski T e.a. Transfusion of intra-operative autologous whole blood: influence on complement activation and interleukin formation. Vox Sanguinis 2010; 2; 239-46.
52. Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA. Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous transfusion given during radical prostatectomy. BJU Int. 2005 Aug;96(3):313-5.

53. Svenmarker S, Engström KG, Karlsson T, Jansson E, Lindholm R, Aberg T. Influence of pericardial suction blood retransfusion on memory function and release of protein S100B. Perfusion. 2004 Nov;19(6):337-43.
54. Takagi H, Sekino S, Kato T, Matsuno Y, Umemoto T. Intraoperative autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Surg. 2007 Nov;142(11):1098-101.
55. Thomas D. Facilities for blood salvage (cell saver technique) must be available in every obstetric theatre. Int J Obstet Anesth. 2005 Jan;14(1):48-50.
56. Thomas MJG. Infected and malignant fields are an absolute contraindication to intraoperative cell salvage: fact or fiction? Transfus Med 1999;9:269-78.
57. Thorley PJ, Shaw A, Kent P, Ashley S, Parkin A, Kester RC. Dual tracer technique to measure salvaged red cell survival following autotransfusion in aortic surgery. Nucl Med Commun 1990;11:369-74.
58. Tripković B, Buković D, Sakić K, Sakić S, Buković N, Radaković B. Quality of the blood sampled from surgical drainage after total hip arthroplasty. Coll Antropol. 2008 Mar;32(1):153-60.
59. Tsumara N, Yoshiya S, Chin T, Shiba R, Kohso K, Doita M. A prospective comparison of clamping the drain or post-operative salvage of blood in reducing blood loss after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2006 Jan;88(1):49-53.
60. Tylman M, Bengtson JP, Avall A, Hyllner M, Bengtsson A. Release of interleukin-10 by reinfusion of salvaged blood after knee arthroplasty.Intensive Care Med. 2001 Aug;27(8):1379-84.
61. Valbonesi M, Bruni R, Lercari G, Florio G, Carlier P, Morelli F. Autoapheresis and intraoperative blood salvage in oncologic surgery. Transfus Sci 1999;21:129-39.
62. Vermeijden WJ, Hagenaars A, van Oeveren W, de Vries AJ. Do repeated runs of a cell saver device increase the pro-inflammatory properties of washed blood? Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Aug;34(2):350-3. Epub 2008 Jun 9.
63. de Vries AJ, Gu YJ, Post WJ, Vos P, Stokroos I, Lip H, van Oeveren W. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies. Perfusion. 2003 Mar;18(1):31-8.
64. de Vries AJ, Vermeijden WJ, Gu YJ, Hagenaars JA, van Oeveren W. Clinical efficacy and biocompatibility of three different leukocyte and fat removal filters during cardiac surgery. Artif Organs. 2006 Jun;30(6):452-7.
65. Waters JH, ShinJung Lee J, Klein E, O'Hara J, Zippe C and Potter PS . Preoperative Autologous Donation Versus Cell Salvage in the Avoidance of Allogeneic Transfusion in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy. Anesth Analg 2004;98:537–42.
66. Westerberg M, Gäbel J, Bengtsson A, Sellgren J, Eidem O, Jeppsson A. Hemodynamic effects of cardiotomy suction blood. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Jun;131(6):1352-7.
67. Wiefferink A, Weerwind PW, van Heerde W, Teerenstra S, Noyez L, de Pauw BE, Brouwer RM. Autotransfusion management during and after cardiopulmonary bypass alters fibrin degradation and transfusion requirements. J Extra Corpor Technol. 2007 Jun;39(2):66-70.
68. Wixson RL, Kwaan HC, Spies SM, Zimmer AM. Reinfusion of postoperative wound drainage in total joint arthroplasty: Red blood cell survival and coagulopathy risk. J Arthroplasty 1994;9:351-7.
69. Wollinsky KH, Oethinger M, Buchele M, Kluger P, Puhl W, Hinrich-Mehrkens H. Autotransfusion bacterial contamination during hip arthroplasty and efficacy of cefurocime prophylaxis: a randomized controlled study of 40 patients. Acta Orthop Scand 1997;68:225-30.
70. Wong JCL, Torella F, Haynes SL, Dalrymple K, Mortimer AJ, McCollum CN, ATIS Investigators. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery. Ann Surg 2002;235:145-51.
71. Wood GC, Kapoor A, Javed A. Autologous drains in arthroplasty a randomized control trial. J Arthroplasty. 2008 Sep;23(6):808-13. Epub 2008 Feb 13.

72. Zacharopoulos A, Apostolopoulos A,Kyriakidis A . The effectiveness of reinfusion after total knee replacement. A prospective randomised controlled study. International orthopaedics. 01/07/200707/2007; 31(3):303-8.
73. Allen 2007 (zie Tabel 8.14).

Literatuur 8.3

1. Aksoy MC, Tokgozoglu AM. Erythropoietin for autologous blood donation in total hip arthroplasty patients. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121:162-5.
2. Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. Br J Anaesth 1999;82:170-4.
3. Borghi B, Ganelli G, Celleno D, Rizzoli study group on orthopaedic anesthesia. Autotransfusion with predeposithaemodilution and perioperative blood salvage: 20 years of experience. Int J Artif Organs 1999;22:230-4.
4. Gombotz H, Gries M, Sipurzynski S, Fruhwald S, Rehak P. Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin or predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:737-42.
5. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. Transfusion 2000;40:1054-7.
6. Goodnough LT, Monk TG, Despotis GJ, Merkel K. A randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total knee arthroplasty. Vox Sang 1999;77:11-6.
7. Jagt C van der, Trip D, Dekker M, Gassmann-Mayer C, Vercammen E, Hayes-Licitra S. Effectiviteit en veiligheid van epoëtine alfa bij grote electieve orthopedische operaties: een gerandomiseerde, placebogecontroleerde doseringsstudie. Ned Tijdschr Orthopaedie 2000;8:12-20.
8. Koopman-van Gemert AWMM. How to save blood: alternative approaches in Anaesthesiology and Surgery. In Alternative Approaches to Human Blood Resources in Clinical Pratice 1997. Editor C.Th. Smit Sibinga, P.C. Das, J.C. Fratantoni.. pag 161-167.
9. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. Anesthesiology 1999;91:24-33.
10. Oishi CS, D'Lima DD, Morris BA, Hardwick ME, Berkowitz SD, Colwell CW Jr. Hemodilution with other blood reinfusion techniques in total hip arthroplasty. Clin Orthop 1997;339:132-9.
11. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF, et al. Improving the efficacy of peroperative autologous blood donation in patients with low hematocrit: a randomized, double-blind, comtrolled trial of recombinant human erythropoietin. Am J Med 1996;101(2A):S22-7.
12. Shapira Y, Vurman G, Artru AA, Ousyscher IE, Lam AM, Kollender Y, et al. Combined hemodilution and hypotension monitored with jugular bulb oxygen saturation, EEG and ECG decreases transfusion volume and length of ICU stay for major orthopedic surgery. J Clin Anesth 1997;9:643-9.
12. Stover EP, Siegel LC, Hood PA, O'Riordan GE, McKenna TR. Platelet-rich plasma sequestration, with therapeutic platelet yields, reduces allogeneic transfusion in complex cardiac surgery. Anesth Analg 2000;90:509-16.
13. Suttner SW, Piper SN, Lang K, Huttner I, Kumie B, Boldt J. Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. Anesth Analg 1997;84:1239-44.
14. Tempe D, Bajwa R, Cooper A, Nag B, Tomar AS, Khanna SK, et al. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:502-6.
15. Weber EWG, Slappendel R, Schaaf DB van der, Oosting JD. Halvering van de toediening van packed cells bij geprotocolleeerde indicatiestelling. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:10-2.
16. Xenakis TA, Malizos KN, Dailiana Z, Koukoubis T, Zervou E, Golegou C, et al. Blood salvage after total hip and total knee arthroplasty. Acta Orthop Scand 1997;68(Suppl 275):135-8.

Literatuur Inleiding

1. Goodnough LT,Maniatis A,Earnshaw P and the NATA Consensus Development Working Group. ISBT Science Series 2010;5: 120-124.

Literatuur 8.1.1

1. Agolini SF, Shah K, Jaffe J, Newcomb J, Rhodes M, Reed JF 3rd. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. J Trauma 1997l;43:395-9.
2. Baer HU, Stain SC, Guastella T, Maddern GJ, Blumgart LH. Hepatic resection using a water jet dissector. HPB Surg 1993;6:189-98.
3. Beard NA, Beard CR, Camprubi A. Alternative techniques and treatments to transfusion. Second of two parts. Literature review. Arch Surg 1999;143:1-14.
4. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. Crit Care med 2008; 36: S26774.
5. Ben-Menachem Y, Coldwell DM, Young JW, Burgess AR. Hemorrhage associated with pelvic fractures: causes, diagnosis, and emergent management. Am J Roentgenol 1991;157:1005-14.
6. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD (ed). Anesthesia. 5th edition. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 491-521.
7. Caprotti R, Porta G, Franciosi C, Codecasa G, Romano F, Musco F, et al. Laparoscopic splenectomy for hematological disorders. Our experience in adult and pediatric patients. Int Surg 1998;83:303-7.
8. Clinical strategies for avoiding and controlling hemorrhage and anemia without blood transfusion in surgical patients. In: brochure distributed by hospital information services for Jehovah's witnesses. New York, 2001.
9. Cohn SM, Cross JH, Ivy ME, Feinstein AJ, Samotowka MA. Fibrin glue terminates massive bleeding after complex hepatic injury. J Trauma 1998;45:666-72.
10. Cornford PA, Biyani CS, Brough SJ, Powell CS. Daycase transurethral incision of the prostate using the holmium: YAG laser: initial experience. Br J Urol 1997;79:383-4.
11. Epstein MR, Mayer JE Jr, Duncan BW. Use of an ultrasonic scalpel as an alternative to electrocautery in patients with pacemakers. Ann Thorac Surg 1998;65:1802-4.
12. Gombotz H, Metzler H, List WF. Methods for reduction of perioperative bleeding. Br J Anaesth 1998;81(Suppl 1):62-6.
13. Hirshberg A, Mattox KL. Planned reoperation for severe trauma. Ann Surg 1995;222:3-8.
14. Hoenig DM, Chrostek CA, Amaral JF. Laparosonic coagulating shears: alternative method of hemostatic control of unsupported tissue. J Endourol 1996;10:431-3.
15. Holting T, Buhr HJ, Richter GM, Roeren T, Friedl W, Herfarth C. Diagnosis and treatment of retroperitoneal hematoma in multiple trauma patients. Arch Orthop Trauma Surg 1992;111:323-6.
16. Idowu O, Hayes-Jordan A. Partial splenectomy in children under 4 years of age with hemoglobinopathy. J Pediatr Surg 1998;33:1251-3.
17. Kerbl K, Clayman RV. Acute hemostasis during laparoscopic procedures: method for intraoperative application of hemostatic material. J Urol 1994;151:109-10.
18. Kram HB, Shoemaker WC, Clark SR, Macabee JR, Yamaguchi MA. Spraying of aerosolized fibrin glue in the treatment of nonsuturable hemorrhage. Am Surg 1991;57:381-4.
19. Kuster GG, Fischer B. Pharmacologic hemostasis in laparoscopy: topical epinephrine facilitates cholecystectomy. Am Surg 1993;59:281-4.
20. McCarthy PM. Fibrin glue in cardiothoracic surgery. Transfus Med Rev 1993;7:173-9.
21. McCormick PA, Dick R, Burrooughs AK. Review article: the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of portal hypertension. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:273-82.
22. O'Reilly MJ, Saye WB, Mullins SG, Pinto SE, Falkner PT. Technique of hand-assisted laparoscopic surgery. J Laparoendosc Surg 1996;6:239-44.

23. Ochsner MG. Fibrin solutions to control hemorrhage in the trauma patiënt. J Long Term Eff Med Implants 1998;8:161-73.
24. Orloff MJ, Bell RH Jr, Orloff MS, Hardison WG, Greenburg AG. Prospective randomized trial of emergency portacaval shunt and emergency medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices. Hepatology 1994;20(4 Pt 1):863-72.
25. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. Cancer 1998;83:989-1001.
26. Rau HG, Meyer G, Cohnert TU, Schardey HM, Jauch K, Schildberg FW. Laparoscopic liver resection with the water-jet dissector. Surg Endosc 1995;9:1009-12.
27. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S. One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. Br J Surg 1996;83:1526-9.
28. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, Muntz HR, Weiss KL. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. Laryngoscope 1992;102:820-3.
29. Ross JH, Kay R, Alexander F. Management of bilateral Wilms' tumors in the daughter of Jehovah's Witnesses. J Pediatr Surg 1997;32:1759-60.
30. Sheridan RL, Szyfelbein SK. Staged high-dose epinephrine clysis is safe and effective in extensive tangential burn excisions in children. Burns 1999;25:745-8.
31. Spahn DR e.a. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care 2007; 11: R17
32. Willmann JK, Roos JE, Platz A, Pfammatter T, Hilfiker PR, Marincek B, et al. Multidetector CT: detection of active hemorrage in patients with blunt abdominal trauma. Am J Roentgenol 2002;179:437-44.
33. Wu CC, Yang MD, Liu TJ. Improvements in hepatocellular carcinoma resection by intraoperative ultrasonography and intermittent hepatic inflow blood occlusion. Jpn J Clin Oncol 1992;22:107-12.
34. Wyman A, Rogers K. Randomized trial of laser scalpel for modified radical mastectomy. Br J Surg 1993;80:871-3.

Literatuur 8.1.2

1. Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy. Br J Anaesth 1999;82:170-4.
2. Corazza ML, Hranchook AM. Massive blood transfusion therapy. AANA J 2000;68:311-4.
3. Drummond JC, Petrocitch CT. The massively bleeding patiënt. Anesthesiol Clin North America 2001;19:633-49.
4. Eastridge BJ e.a. Early predictors of transfusion and mortality after injury: a review of the data-based literature. J of Trauma 2006; 60: S20-25.
5. Fries D, Innerhoefer P, Schobersberger W. Coagulation management in trauma patiens. Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:217-23.
6. Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, Rasmussen G, Tobias JD, Deshpande JK, et al. Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. Anesth Analg 1997;84:1239-44.
7. Kleinschmidt S. Hat die kontrollierte Hypotension einen Stellenwert im Rahmen fremdblutsparender Verfahren? Anaesthesist 2001;50(Suppl 1):S39-42.
8. Mathru M, Dries DJ, Barnes L, Tonino P, Sukhani R, Rooney MW. Tourniquet-induced exsanguination in patients requiring lower limb surgery. An ischemia-reperfusion model of oxidant and antioxidant metabolism. Anesthesiology 1996;84:14-22.
9. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Zundert A van, Sage D, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trial. BMJ 2000;321:1493-7.
10. Shapira Y, Vurman G, Artru AA, Ousyscher IE, Lam AM, Kollender Y, et al. Combined hemodilution and hypotension monitored with jugular bulb ocygen saturation, EEG, and ECG

decreases transfusion volume and length of ICU stay for major orthopedic surgery. J Clin Anesth 1997;9:643-9.
11. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. Acta Orthop Scand 1996;67:91-107.
12. Simpson P. Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist. Review article. Br J Anaesth 1992;69:498-507.
13. Snyder SO Jr. The pneumatic tourniquet: a useful adjunct in lower extremity distal bypass. Semin Vasc Surg 1997;10:31-3.
14. Spahn DR e.a. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care 2007; 11: R17.
15. Suttner SW, Piper SN, Lang K, Huttner I, Kumle B, Boldt J. Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside-induced hypotension alone and in combination with acute normovolemic haemodilution. Br J Anasth 2001;87:699-705.

ADDENDUM 1 (HOOFDSTUK 8)

Aprotinine

Eigenschappen

Aprotinine is een natuurlijk voorkomend polypeptide en een serine protease inhibitor, die gevonden wordt in mestcellen van onder andere zoogdieren (Roystone 2007, Fraser 2008). Aprotinine wordt meestal geïsoleerd uit runder- (95%) of varkenslongen (5%). Afhankelijk van de dosis vormt aprotinine preferentieel complexen met (chymo)trypsine, plasmine, plasma- en weefselkallikreïne, en in een mindere mate met urokinase, geactiveerd proteïne C en trombine. Aprotinine verbetert de balans tussen stolselvorming en stolsel lysis, waardoor behoud van stollingsfactoren en trombocytenfunctie wordt verkregen en de inflammatoire respons wordt afgevlakt. Aprotinine zou ook de vasculaire tonus behouden door vermindering van de NO productie. Aprotinine is momenteel in Nederland niet meer op de markt.

Toepassing in cardiochirurgie, orthopedie en leverchirurgie

Bijna alle studies tonen aan dat aprotinine het perioperatieve bloedverlies vermindert, het totaal aantal bloedtransfusies reduceert, evenals het aantal patiënten dat een transfusie van erytrocyten of andere bloedproducten nodig heeft (tabel 8.2). Een hogere dosis in cardiale chirurgie lijkt niet effectiever te zijn dan een lagere, maar de gegevens zijn tegenstrijdig (tabel 8.3). (Brown 2007, Henry 2007). Eenmalig gebruik is minder efficiënt (zogenaamde prime dosis) (Henry 2007). Aprotinine interfereert met de ACT-stollingstest (Jones 2004).

Tijdens gebruik van aprotinine in de orthopedie is bloedbesparing gemeld (Henry 2007).

In leverchirurgie is sprake van een hypercoagulabiliteit in de reperfusiefase, dat mogelijk een contra-indicatie vormt voor toepassing van aprotinine in deze fase van de operatie (Lerner 2005, Lerner 2006, Groenland 2006). Toepassing tijdens leverchirurgie bespaart bloedtransfusies (Molenaar 2007, Henry 2007).

Bijwerkingen

Aprotinine heeft het risico van een ernstige allergische reactie, vooral na een 2de dosis binnen een half jaar na de 1ste dosis (Beierlein 2005, Dietrich 2007).

Twee recent uitgevoerde retrospectieve studies toonden een toename in nierinsufficiëntie, cardiale complicaties, cerebrale complicaties en een verhoogde korte en lange termijn mortaliteit aan (tabel 8.3) (Mangano 2006, 2007, Karkouti 2006). Dit in contrast met studies die aantoonden dat aprotininetherapie onder andere minder cognitieve dysfunctie en cerebrale complicaties gaf (tabel 8.2 en 8.3) (Harmon 2004, Umscheid 2007). De bevindingen veroorzaakten een explosie aan vergelijkbare observationele en retrospectieve studies en een aantal meta-analyses hiervan is inmiddels uitgevoerd. (tabel 8.3) (Harmon

2004, Augustides 2006, Karkouti 2006, Mangano 2006, 2007, Furnary 2007, Kertai 2007, Ott 2007, Ferguson 2008). Gesuggereerd werd dat er sprake was van een bias in de studies van Mangano en Karkouti; de keuze voor aprotinine zou ongemotiveerd zijn geweest (Brown 2007, Hiatt 2006, Roystone 2007) en er was veel uitval. Er zou geen rekening zijn gehouden met hypothermie of co-medicatie zoals ACE-remmers (Augoustides 2006).
De BART studie, een gerandomiseerde studie bij cardiochirurgie van patiënten met een hoog operatierisico, toonde bij de interimanalyse een toename in mortaliteit (1,5 x hoger) en complicaties aan (Fergusson 2008). De studie werd daarom gestopt. Mede naar aanleiding van een analyse door de FDA van 67.000 files, werd daarna besloten aprotinine van de markt te halen (Hiatt 2006, Fergusson 2008). Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft in overleg met de firma Bayer en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) naar aanleiding hiervan in 2007 besloten dat Trasylol (aprotinine) niet meer gebruikt mag worden totdat definitieve analyseresultaten bekend zijn.

Tabel 8.2: Reductie van bloed transfusies en bijwerkingen van Aprotininetherapie in meta-analyses

Auteur (jaar)	Niveau	Studie-opzet	Reductie BT[3]	Bijwerkingen[3]
Henry Cochrane (2008)	A1	78 RCT + BT protocol: n = 8962 20 RCT – BT protocol: n = 1182 (chirurgie niet gesplitst)	RR 0.64 igv BT protocol RR 0.73 igv geen BT protocol	
Molenaar (2007)	A1	LT; 1966-2005; 23 RCT vs. placebo of TXA; n = 1407	EC: - 0.42 (SMD) FFP: - 0.40 (SMD)	n.s.
Umscheid (2007)	A1	CABG; 1966-2007 Efficiëntie, veiligheid en kosten	Alle doses: RR 0.69	□ CVA ↓: RR 0.57 □ CD ↓: RR 0.62 □ CD after 6 weeks ↓: RR 0.42 □ Rethoracotomie ↓: RR 0.40

Tabel 8.3: Bijwerkingen van Aprotinine therapie gepubliceerd in overzichtsartikelen of RCT (aprotinin versus placebo/control) vanaf 2004

Auteur (jaar)	Niveau	Studieopzet[2]	Bijwerkingen[3]
Harmon (25) (2004)	A2	CABG; RCT; geblindeerd; n = 36	□ CD ↓ 4 dagen p.o.: 58 vs 94% □ CD ↓ 6 weken p.o.: 23 vs 55%
Augustides (10) (2006)	B	CPB + DHCBA retrospectief AT vs. ACA; n = 144	□ RD ↑: 43.2 vs 28.6%; relatie met: - sepsis (OR 9.7) - AT (OR 5.9) - HT (OR 4.5) - leeftijd (OR 1.06) - BT (OR 1.03) □ AF: 31.6 vs 38.8 □ CVA: 10.5 vs 4.1% □ Mortaliteit: 11.6 vs 10.2%
Karkouti (28) (2006)	B	CABG n=449 AT gematched met 449 TXA	RD ↑: 24 vs. 17% ; Subgroep pre-RF: 31 vs 18%
Mangano (33, 34) (2006; 2007)	B	CABG; Observationeel en propensity; n=4347: 1295 AT; 822 TXA; 833 ACA; 1374 C	□ RF: - Primaire operatie: OR 2.34 - Complexe operatie: OR 2.59 - LD 7%; HD 18% □ CV complicaties: 22 vs 16% □ CVA: primaire operatie: OR 2.15 □ Mortaliteit: - Primaire operatie: 2.8 vs 1.3% - 5 jaars overleving: OR 1.48
Dietrich (15) (2007)	B	Prospectieve cardiale chirurgie n = 13.315: 12.403 AT	□ Allergie: - 1e dosis: 0.09%; geen ernstig - 2de dosis: 1.5%; 5 ernstig - < 3 dagen: geen - < 6 maanden 4.1 % - 6-12 maanden 1.9% - > 12 maanden 0.4%

Auteur (jaar)	Niveau	Studieopzet[2]	Bijwerkingen[3]
Furnary (21) (2007)	B	Prospectieve data of 12 centra: 2000-Feb 2006 CABG n = 15.174, waarvan 11.198 BT; en 2757 AT	RD: 1.6 vs 1.3%: - AT + BT: OR 1.23/eenheid EC
Kertai (29) (2007)	B	Cardiale chirurgie; retrospectief; n = 674; 550 AT	n.s.
Ott (38) (2007)	B	CABG prosp. observ. internationaal;n = 5065; 3180 geselecteerd uit 4 landen (GB; Can; US; Germ) ; Complicaties geanalyseerd door geblindeerde onderzoekers.	Significante verschillen in mortaliteit/outcome gerelateerd aan: - Aprotinin; FFP and TC; Postoperatief gebruik van heparine of late start aspirin postoperatief
Fergusson (51) (2008)	A2	Cardiale chirurgie: hoog risico patiënt - 781 AT - 770 TXA - 780 EACA	Massale bloeding: - AT: 9.5%; TXA: 12,1%; EACA: 12.1% RR AT vs andere 2 therapieën: 0.79 Mortaliteit 30 dagen p.o.: - AT: 6%; TXA: 3.9%; EACA: 4 % RR AT vs andere 2 therapieën: 1.53

1. ACA: AminoCaproic Acid; AF = Atrium Fibrillatie; AT = Aprotinine Therapie; ACEI = Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; BT = Bloed Transfusies; C = Controle groep; CABG = Coronary Artery Bypass Graft; Can. = Canada; CD = Cognitieve Dysfunctie; CPB = Cardio Pulmonary Bypass; CVA = Cerebro Vasculair Accident; DHCBA = Deep Hypothermic Cardiopulmonary Bypass Arrest; EACA = Epsilon Amino Caproic Acid; EC = Erytrocyten Concentraat; GB = Great Britain; Germ. = Germany; HD = Hoge Dosis; HF = Heart Falen; Ht = haematocrit; HT = Hypertensie; FFP = Fresh Frozen Plasma; LT = Lever Transplantatie; GA = Geen Aprotinin; n.s. = niet significant; OR = Odds Ratio; TC = Trombocyten Concentraat; RCT = Randomized Controlled Trial; RC = Renale Clearance; RD = Renale Dysfunctie; RF = Renaal Falen; RR = Relative Risk; SMD = Standardized Mean Difference; TXA = Tranexaminezuur; US = United States.
2. De resultaten zijn significant, tenzij specifiek vermeld.

Aprotinine versus controle. Alleen de significante resultaten zijn vermeld.

Conclusies

Niveau 1	Aprotinine verlaagt het bloedverlies en het aantal transfusies bij cardio-chirurgische, orthopedische en leverchirurgische ingrepen. *A1 Shiga 2007, Brown 2007, Henry 2007, Molenaar 2007, Umscheid 2007*

Niveau 1	Aprotinine verhoogt het aantal cardiale, cerebrale, nefrogene complicaties en de mortaliteit bij cardiochirurgie van patiënten met een hoog operatierisico. *A1 Fergusson 2008*

Literatuur 8.1.3.1

1. Augoustides JG, Pochettino A, Ochroch EA, Cowie D, Weiner J, Gambone AJ et. al... Renal dysfunction after thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest: definition, incidence and clinical predictors. J Cardiothoracic and Vasc Anesth 2006; 20 (5): 673-677.
2. Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W and Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a reviwe of 124 hypersensitivity reactions. Ann Thorac Surg 2005; 79: 741-8
3. Brown JR, Birkmeyer NJO and Oçonnor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007; 115: 2801-2813.
4. Dietrich w, Ebell a, Busley R and Boulesteix A. Aprotinin ad Anaphylaxis: Analysis of 12,403 exposures to Aprotinin in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1144-50.
5. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM et. al.. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2319-31.
6. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. Drug Saf. 2008;31(3):217-30.
7. Furnary AP, Wu YX, Hiratzka LF, Grunkemeier GL, Page US. Aprotinin Does Not Increase the Risk of Renal Failure in Cardiac Surgery Patients. Circulation 2007; 116 (suppl I): I-127-133.
8. Groenland THN and Porte RJ.Antifibrinolytics in liver transplantation. Int Anesthesiol Clinics 2006; 44(3): 83-97.
9. Harmon DC, Ghori KG, Eustace NP, O'Callaghan SJ, O'Donnell AP, Shorten GD. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. Can J Anaesth 2004; 51(10):1002-9.
10. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD001886. DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub2. This version first published online: 17 October 2007 in Issue 4, 2007. Date of most recent substantive amendment: 10 July 2007
11. Hiatt WR.Observational studies of drug safety--aprotinin and the absence of transparency. N Engl J Med 2006; 23;355(21):2171-3.
12. Jones K, Nasrallah F, Darling E, Clay N, Searles B.The in vitro efects of aprotinin on twelve differrent ACT-tests. JECT 2004; 36: 51-57.
13. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A et. al.. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 2006; 46: 327-338.
14. Kertai MD, Varga KS, Royston D, London MJ, Szabolcs Z, Grebenik CR, Acsadt G, Gal J. Aprotinin and perioperative comnplications in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg 2007; 48: 761-72
15. Lerner AB, Sundar E, Mahmood Fet al. Four Cases of Cardiopulmonary Trhomboemolism During Liver Transplantation Without the Use of Antifibrinolytic Drugs. Anesth Analg 2005; 101: 1608-12.
16. Lerner AB. Pro: Antifibrinolytics Are Safe and Effective in Patients Undergoing Liver Transplantation. J Cardiothor and Vasc Anesthesia 2006; 20 (6): 888-90.
17. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D et. al.. Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and

Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007; 7;297(5):471-9.
18. Mangano DT, Tudor IC and Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006; 26;354(4):353-65
19. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ.Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-anhalysis. Am J of Transpl 2007; 7: 185-194.
20. Ott E, Mazer CD, Tudor IC, Shore-Lesserson L, Snyder-Ramos SA, Finegan BA et al..Coronary artery bypass graft surgery--care globalization: the impact of national care on fatal and nonfatal outcome. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133(5):1242-51.
21. Roystone D, van Haaften N and De Vooght P. Aprotinin; friend or foe? A review of recent medical literatur. Eur J of Anaesthesiol 2007; 24: 6-14.
22. Umscheid CA, Kohl BA and Williams K. Antifibrinolytic use in adult cardiac surgery. Curr Opinion Hematol 2007; 14(5): 455-67.

ADDENDUM 2 (HOOFDSTUK 8)

Kosteneffectiviteit van alternatieven voor allogene bloedtransfusies bij electieve chirurgische interventies

Achtergrond

In het kader van de herziening van de multidisciplinaire richtlijn bloedtransfusie werd voorgesteld een kosteneffectiviteitparagraaf toe te voegen. Het feit dat sommige behandelingen zeer hoge kosten met zich meebrengen terwijl de effectiviteit ten opzichte van alternatieve behandelwijzen niet heel duidelijk in gunstige zin afsteekt noopt behandelaars, en uiteraard beleidsmakers, hier kritisch naar te kijken.
Indien men zich slechts zou uitspreken over optimale zorg zonder zich rekenschap te geven van doelmatigheid en kosteneffectiviteit wordt aan een deel van de bij wet vastgelegde verantwoordelijkheid voorbij gegaan. Immers het met ondoelmatige behandelingen uitputten van schaarse middelen belemmert de toegankelijkheid in brede zin.

Bij de herziening van deze richtlijn is gekozen voor een beperkt aandachtsgebied: producten of interventies die bij electieve ingrepen de behoefte aan allogene bloedtransfusie reduceren. Het betreft behandelingen en technologie die werden ingevoerd als onderdeel van het routine arsenaal zonder dat de doelmatigheid tevoren was vastgesteld. Met deze richtlijn geven wij hiervan rekenschap en introduceren het doelmatigheidsaspect als onontbeerlijk onderdeel van de aanbevelingen die in het kader van richtlijnen worden gedaan.

Om de evidentie ten aanzien van de doelmatigheid van alternatieven voor, dan wel mogelijkheden ter voorkoming van, allogene transfusie bij electieve ingrepen te ordenen en wegen werd gebruik gemaakt van de gangbare werkwijze. Dat wil zeggen de in de literatuur beschikbare evidentie werd verzameld en op kwaliteit beoordeeld. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het gebruikelijke “adagium” een meta-analyse is beter dan een enkele Randomised Clinical Trial (RCT), is beter dan observationeel onderzoek et cetera, bij economische evaluaties niet goed toepasbaar is. In plaats van een typische RCT wordt bij het verrichten van economische evaluaties vaak gebruik gemaakt van bestaande literatuur. Vervolgens worden rekenkundige modellen ontwikkeld om de relevante termijn van evaluatie te kunnen bestrijken. Op basis van de uit de literatuur geëxtraheerde schattingen worden lange termijn predicties verkregen over de balans tussen kosten en effecten.
Eventueel kan geselecteerd worden op economische evaluaties die gebaseerd zijn op RCTs, maar te allen tijde betreft het een aan locatie c.q. setting en tijd gebonden evaluatie. Afhankelijk van de organisatie van zorg en de locaal van toepassing zijnde kostprijzen, die bovendien kunnen fluctueren met de tijd, kan de balans tussen kosten en effecten variëren. Uiteraard kan dat laatste geen argument zijn om doelmatigheid of economische motieven niet mee te nemen in de aanbevelingen.

Men dient zich ervan bewust te zijn en steeds de vertaalslag naar tijd en locatie te maken. Mede vanwege deze argumenten heeft de werkgroep de vrijheid genomen in deze paragraaf enigszins af te wijken van de standaardopzet van de Richtlijn.

Zoals vermeld zijn verschillende “technieken” die erop gericht zijn het gebruik c.q. de behoefte aan allogene bloedtransfusie tijdens of na afloop van electieve chirurgische ingrepen te reduceren in gebruik genomen. Als zodanig is de logica van het streven om deze behoefte te reduceren evident. Immers allogene transfusies gaan gepaard met inherente risico’s (zie Hoofdstuk 7). Bovendien zijn transfusies tamelijk kostbaar en bloedproducten afkomstig van (onbetaalde) donors die hier op zich ook weer risico’s voor lopen. De aard en omvang van deze problematiek is moeilijk te schatten maar verschillende alternatieve technieken kunnen althans theoretisch bepaalde risico’s reduceren en zouden daarmee zichzelf kunnen terugverdienen.
In de navolgende paragrafen zullen wij de beschikbare alternatieven zo veel mogelijk één voor één bespreken. Van sommige gangbare alternatieven (bijvoorbeeld tranexaminezuur) werd bij deze pilot studie weinig of geen literatuur gevonden. De beschikbare tijd en middelen lieten ook niet toe om een volledig literatuuronderzoek te verrichten van de gangbare combinaties van bloedbesparend technieken en geneesmiddelen. Deze kosten-effectiviteitsanalyse dient dan ook beschouwd te worden als een eerste aanzet voor de Richtlijn Bloedtransfusie op dit relatief nieuwe terrein. Mede daarom is afgezien van het formuleren van concrete aanbevelingen en werd volstaan met het formuleren van conclusies en een poging tot een slotconclusie.

EPO (zie 8.1.3.5**) en PAD** (zie 8.2.1)

Wetenschappelijke onderbouwing
Enkele Canadese studies (Coyle 1999, 2000, Borg 2008) toonden aan dat recombinant Erytropoëtine (EPO) bij electieve ingrepen niet kosteneffectief is in vergelijking met preoperatieve autologe donatie (PAD). Ook een Italiaanse op besliskundig model gebaseerde studie uit 2000 bij patiënten die CABG ondergingen leverde vergelijkbare resultaten op (Marchetti 2000). De incrementele kosten voor een gewonnen levensjaar door toediening van EPO zoals geraamd met besliskundige modellen kwamen ruim boven 1 miljoen Canadese dollars voor electieve orthopedische chirurgie en hartchirurgie (Coyle 1999, 2000). Deze resultaten kunnen getypeerd worden als robuust[2], dat wil zeggen dat de uitkomsten niet (sterk) afhankelijk waren van de aannamen en model parameters. Gezien de extreme waarde van de kosteneffectiviteits ratio is het niet te verwachten dat (geringe) afwijkingen ten opzichte van de Nederlandse situatie de conclusies zouden veranderen. Ook in dat opzicht kunnen de resultaten getypeerd worden als generaliseerbaar en valide.

Conclusie

Erytropoëtine (EPO) is in vergelijking met preoperatieve autologe donatie (PAD) niet kosteneffectief bij de behandeling van anemie samenhangend met electieve orthopedische- of cardiochirurgische interventies. Hoewel toepassing van EPO, al dan niet in combinatie met andere interventies, effectief is gebleken met betrekking tot reduceren van de behoefte aan allogene bloedtransfusie en in de praktijk om die reden wordt ingezet dient deze werkwijze te worden heroverwogen in het kader van optimaal gebruik van schaarse middelen.

Overige overwegingen

De prijs van EPO is het afgelopen jaar aanzienlijk gedaald omdat het patent is verlopen en er biosimilars op de markt verschijnen. Nader onderzoek naar de kosten-effectiviteit van EPO -biosimilars al dan niet in combinatie met PAD zou dit nader dienen te onderbouwen.

Acute normovolemische hemodilutie (ANH) (zie 8.1.4.1) en PAD

Wetenschappelijke onderbouwing

Een kleine Duitse RCT uit 1999 vergeleek acute normovolemische hemodilutie (ANH) (zie 8.1.4) met gecontroleerde hypotensie (CH) (zie 8.1.2 anesthesiologische technieken) en standaard behandeling (CAU) bij patiënten die een prostatectomie ondergingen (Boldt 1999). Bloedverlies was het laagst in de ANH groep, gevolgd door CH en CAU. Uiteindelijk bleken zowel de kosten als de behoefte aan allogene erytrocytentransfusies het laagst in de ANH groep. ANH is derhalve een dominante strategie.

Een eveneens kleine Noord Amerikaanse experimentele studie vergeleek ANH met PAD bij patiënten die een electieve orthopedische operatie ondergingen. (Goodnough 2000). Klinisch bleek er geen verschil te zijn, maar ANH resulteerde in kostenbesparingen. Deze vergelijking is van belang aangezien het aan een indirecte vergelijking van ANH met EPO bijdraagt. Immers PAD bleek kosteneffectief ten opzichte van EPO, terwijl ANH resulteert in kostenbesparingen ten opzichte van PAD.
Wat betreft de validiteit van deze gevolgtrekking kan gesteld worden dat, hoewel de Amerikaanse gezondheidszorg gepaard gaat met (soms vele malen) hogere kosten, ook in Nederland ANH een goedkopere behandeling is dan PAD. Er is voorts geen reden om aan te nemen dat de klinische equivalentie niet zou opgaan in de Nederlandse setting.

Conclusie

Van alle tot nu toe besproken alternatieven dient acute normovolemische hemodilutie (ANH) beschouwd te worden als meest kosteneffectieve interventie bij patiënten die een electieve ingreep ondergaan. Uiteraard dienen de in 8.1.4.1 besproken indicaties gehanteerd te worden.

Perioperatieve autotransfusie (cell salvage) (zie 8.2.2), **PAD, EPO en ANH**

Een zeer grondige Britse besliskundige analyse waarin peri-operatieve autotransfusie (gewassen techniek) met PAD (al dan niet gecombineerd met EPO) en acute normovolemische hemodilutie (ANH) werden vergeleken toonde aan dat deze laatste behandeling met grote zekerheid kosteneffectief was (Davies 2006).

Wetenschappelijke onderbouwing

Het betreft een aantal indirecte vergelijkingen gebaseerd op eerder gepubliceerde literatuur. ANH bleek opnieuw de beste keuze te zijn, waarbij men zich kan afvragen of aanvullend onderzoek voor de Nederlandse situatie, waarin ANH rechtstreeks vergeleken wordt met peri-operatieve autotransfusie, aangewezen zou zijn. Een formele analyse naar de zogenaamde waarde van aanvullende informatie (VAI) zou hier inzicht kunnen bieden.[3]

Ten opzichte van standaard zorg bleek peri-operatieve autotransfusie niet te resulteren in verminderde behoefte aan allogene erytrocytentransfusies bij patiënten die hartchirurgie ondergingen terwijl de kosten hoger uitvielen. (Klein 2008). Een oudere Amerikaanse besliskundige analyse vergeleek peri-operatieve autotransfusie met standaard zorg bij patiënten die een operatie ondergingen in verband met abdominaal aneurysma. Het resultaat was een zeer ongunstige kosteneffectiviteitratio (> US$100.000/QALY) (Huber 1997).

Een RCT met kleine patiëntenaantallen die off-pump CABG ondergingen toonde aan dat peri-operatieve autotransfusie ten opzichte van geen peri-operatieve autotransfusie resulteerde in een hoger Hb bij gelijke kosten (Murphy 2005). De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk. ANH werd niet meegenomen in deze vergelijking.

Conclusie

Op basis van thans beschikbare evidentie blijkt acute normovolemische hemodilutie (ANH) als enige van de tot nu toe besproken bloedbesparende technieken en geneesmiddelen (EPO, PAD, ANH, gewassen peri-operatieve autotransfusie) een veilige, effectieve en kostenbesparende therapie te zijn bij patiënten die electieve chirurgische behandeling ondergaan.

Overige overwegingen

In de meeste Nederlandse ziekenhuizen wordt peri-operatieve autotransfusie gedaan door anesthesiemedewerkers zodat er, in tegenstelling tot andere landen waar dit niet zo gebeurt, geen of minder extra personeelskosten zijn. Sinds de meeste van de besproken studies werden gepubliceerd zijn de kosten van de bij peri-operatieve autotransfusie gebruikte machines en disposables aanzienlijk gedaald.

IJzersuppletie

Wetenschappelijke onderbouwing

Een kleine trial waarin preoperatieve orale ijzersuppletie werd vergeleken met de standaardbehandeling zonder ijzersuppletie bij patiënten die een colectomie ondergingen toonde aan dat het Ht toenam en de transfusie behoefte afnam (Lidder 2007). Aangezien orale ijzersuppletie een bijzonder goedkope behandeling is mag verondersteld worden dat

deze strategie kosteneffectief is, wellicht ook ten opzichte van andere strategieën. In de praktijk wordt ijzersuppletie gecombineerd met PAD ,al dan niet met EPO. Ook over deze combinaties hebben wij geen literatuur gevonden. Een eveneens onbeantwoorde vraag is de kosteneffectiviteit van de toediening van intraveneuze ijzerpreparaten die duurder zijn en waarvoor vaak een dagbehandeling nodig is.

Tranexaminezuur (8.1.3.2)

Wetenschappelijke onderbouwing

Slechts één kleine studie werd gevonden waarin de kosteneffectiviteit van tranexaminezuur werd onderzocht. Daarin werd een minimale kostenbesparing door het peroperatieve toedienen van tranexaminezuur aangetoond (Johanson 2005). Ook in de studie van Davies (Davies 2006) bleek tranexaminezuur kosteneffectief. Om een conclusie over de kosteneffectiviteit van tranexaminezuur, dat veelal in combinatie met andere bloedbesparende technieken wordt ingezet, te kunnen doen zijn echter meer gegevens nodig.

Slotconclusie

Op basis van bovenstaande directe en indirecte vergelijkingen, uitgevoerd bij verschillende patiëntencategorieën kan met grote zekerheid geconcludeerd worden dat EPO en PAD niet kosteneffectief zijn ter reductie van allogene erytrocytentransfusies bij patiënten die electieve chirurgische interventies ondergaan.

Waarschijnlijk is perioperatieve autotransfusie meestal ook niet kosteneffectief bij cardiochirurgie. Voor andere ingrepen is geen goede conclusie mogelijk. Aangezien de Nederlandse situatie verschilt van die in het buitenland en de gebruikte apparatuur en disposables inmiddels veel goedkoper zijn geworden zou het een overweging zijn hier in Nederland nader onderzoek naar te verrichten.

Van acute normovolemische hemodilutie (ANH) werd vastgesteld dat het een kosteneffectieve interventie is.

Pre- en postoperatieve orale ijzersuppletie en tranexaminezuur zijn onvoldoende onderzocht maar zouden eveneens kosteneffectief kunnen zijn, aangezien het zeer goedkope behandelingen betreft. Intraveneus ijzer is onvoldoende onderzocht om een conclusie te kunnen trekken.

In de praktijk worden veelal combinaties van bloedbesparende technieken en medicijnen toegepast. Vooralsnog is er te weinig evidentie om te concluderen dat een combinatie van bloedbesparende technieken/medicamenten kosteneffectief is. Nader onderzoek, ook naar de Nederlandse situatie, is nodig om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van momenteel in Nederland toegepaste combinaties van alternatieven voor allogene bloedtransfusies bij electieve chirurgische interventies.

Evidencetabellen Kosten en effectiviteit van bloedsparende technieken

Inclusiecriteria:

Modelmatige decision analysis of RCT met aanhangende CEA

Evidencetabel EPO

Auteur, jaar	Studiepopulatie	Design	Niveau, kwaliteit	Interventie (I)	Controle (C)	Resultaat I vs C	Opmer-kingen
Marchetti, 2000	67-jarige man met CABG	Model		EPO/ EPO+PAD	PAD/usual care	EPO $ 6288/Qaly; EPO+PAD cost saving: $20811/Qaly; PAD cost saving: $41028/Qaly	
McLaren, 2005	Volwassenen patënten op de IC	Model		EPO	Geen EPO	$ 34,088-$ 47,149/Qaly	Societal perspective
Coyle, 1999	Orthopedische chirurgie patiënten met Hb 100-130 g/dL	Model		EPO/EPO+PAD	Usual care	EPO Can$ 66 million/Qaly EPO + PAD : Can$ 329 million/Qaly	Alleen directe kosten
Coyle, 2000	Electieve hartchirurgie	Model		EPO + PAD vs	PAD	60% reductie allogene transfusies; Can $ 44.6 million /Qaly	Alleen directe kosten?
Shermock 2008	ICU	Reken-model		5,1 doses epo nodig om 1 BT te vermijden a 5154 dollar	Weegt niet op tegen het voorkomen van overdracht van infecties.		
Borg 2008	Oncologie	Rekenmodel		Target Hb 12 gr/dl kosten voor QALY 40% lager dan target 13 gr/dL			

Evidencetabel cell salvage

Auteur, jaar	Studiepopulatie	Design	Niveau, kwaliteit	Interventie (I)	Controle (C)	Resultaat I vs C	Opmerkingen
Klein, 2008	Cardiopulmonaire bypass	RCT	volgt	Cell salvage + TXA	Usual care	Geen verschil in allogene transfusie; cell salvage $ 103 per patiënt duurder.	In CS groep 65 vs 100 E EC.
Murphy, 2005	Off pump CABG	RCT	volgt	Autotransfusie met cell salvage	Homologe bloedtransfusie	Transfusiebehoefte ↓; Hb↑; kosten gelijk	
Haynes 2002	AAA	RCT	A2	ANH + CS vs controle	BT 103 vs 251 E	Transfusiekosten £ 357 vs £ 340 n.s. Overall kosten: £5384 vs £5859 n.s.	Kosten CS gebaseerd op 50 procedures per jaar
Murphy 2005	Cardio	RCT	A2	CS (n= 30) vs control (n= 31)		Besparing BT 20%, hoger Hb postop Mediane kosten: $9244 vs $8423, n.s.	
Philips 2006	Leverchirurgie	CT	B	CS vs niet	Reinfusie in retransplantatie groter volume 2754 vs 1524	Kostenbesparing in Retransplantaties groter : £238 vs £864	Met cell saver £131.901 bespaard gedurende de studieperiode.

Meerdere technieken onderzocht

Auteur jaar	Studie-populatie	Design	Resultaten BT	Berekeningen	
Davies 2006	Search 1994-2004 A1	2 x CS 3 x PAD 5 x antifibrinolytica 1 x PAD + Epo 1 x epo + ANH	RR BT voor CS 0.59 BT kans Cardio > ortho	ANH meest kosten effectief	
Blanchette 2006	Orthopedie	Retrospectief n = 92.223	Gebruikte technieken Fibrinolyser emmers 0,14% Topical sealants 3,24% Plasma expanders 3,89% EPO 5,08% Controlled hypotension 22,28%	Kosten hoger igv: - Plasma expanders: 133.73 dollar - Epo 177.72 dollar Vaker BT bij: - Controlled hypotension OR 1.96 - Plasma expander OR 1.71 - Topical sealant OR 1.61 - Epo OR 2.30	Meeste BT besparende technieken worden ondergebruikt of reduceren niet het aantal BT een kolom

Predonatie

Auteur jaar	Studie-populatie	Design	Resultaat BT	Berekening		
Dietrich 2005	Cardio-chirurgie	PAD (n=849) vs geen PAD (n=3476)	BT 13 vs 48%	Bij 2 eenheden PAD, meest kosten-baat neutraal. Stijging kosten dan 33 dollar voor de mannen en geen extra kosten voor de vrouwen		
Couvret 2004	Ortho-pedie	CT	Groep I PAD (n=182) Groep 2 (n=708) EPO igv Ht ≤ 37%, PAD indien Ht > 37% en < 39%, geen PAD igv Ht > 39%	Groep I: 50% BT indien uitgangsHt ≤ 0.37%. en in niet anemische groep weggooien van PAD-eenheden	Niet anemisch: BT van 41 vs 7% Anemisch: van 58 vs 27%. Overall: BT 43 vs 12%	39% kosten-besparing een kolom

Evidencetabel cell saver

Auteur, jaar	Studiepopulatie	Design	Niveau, kwaliteit	Interventie (I)	Controle (C)	Resultaat I vs C	Opmerkingen
Huber, 1997	Infrarenale aortareconstructie	model		IOAT	Geen IOAT	$120,794/Qaly	Voor AI occlusive dis: $578,275/Qaly

IOAT intraoperative autologuous transfusion device

Evidencetabel ANH

Auteur, jaar	Studiepopulatie	Design	Niveau, kwaliteit	Interventie (I)	Controle (C)	Resultaat I vs C	Opmerkingen
Boldt, 1999	Radicale prostatectomie	RCT		ANH	Controlled hypotension / controle	Geen verschil ANH en controle; controlled hypotension: minder bloedverlies. ANH duurder	

Evidencetabel oraal ijzer

Auteur, jaar	Studiepopulatie	Design	Niveau, kwaliteit	Interventie (I)	Controle (C)	Resultaat I vs C	Opmerkingen
Lidder, 2007	Colorectale chirurgie	RCT		ijzersuppletie	Usual care	Transfusie behoefte ↓; 66% kostenreductie	

Tranexaminezuur

Auteurs jaar	Studiepopulatie	Design	Resultaten BT	Resultaten kosten
Johansson 2005	Orthopedie	TXA (n=47) vs placebo (n=53)	BT 8/47 vs 23/53	Besparing 47 eurocent per patient

Literatuur

1. Blanchette CM, Wang PF, Joshi AV, Kruse P, Asmussen M, Saunders W. Resource utilization and costs of blood management services associated with knee and hip surgeries in US hospitals. Adv Ther. 2006 Jan-Feb;23(1):54-67.
2. Boldt J, Weber A, Mailer K et al. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogeneic blood in patients undergoing radical prostatectomy.[see comment]. Br J Anaesth. 1999;82:170-174.
3. Borg S, Glenngård AH, Osterborg A, Persson U. The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: a Markov model. Acta Oncol. 2008;47(6):1009-17.
4. Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fusciardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoetin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. Anesth Analg 2004; 99: 262-71.
5. Coyle D, Lee KM, Fergusson DA et al. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. Transfus Med. 1999;9:21-30.
6. Coyle D, Lee KM, Fergusson DA et al. Cost effectiveness of epoetin-alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. Pharmacoeconomics. 2000;18:161-171.
7. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.
8. Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, Busley R, Berger K. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. J cardiothorac and Vasc Anesthesia 2005; 19(5): 589-96.
9. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. Transfusion. 2000 Sep;40(9):1054-7.
10. Haynes SL, Torella F, Wong JCL, Dalymple K, James M, McCollum CN. Economic evalutation of a randomized clinical trial of haemodilution with cell salavage in aortic surgery. B J Surg 2002; 89: 731-36.
11. Huber TS, McGorray SP, Carlton LC et al. Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: a decision analysis model. J Vasc Surg. 1997;25:984-993.
12. Johansson T, Pettersson LG, Lisander B.Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. Acta Orthop. 2005 Jun;76(3):314-9.
13. Klein AA, Nashef SA, Sharples L et al. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. Anesth Analg. 2008;107:1487-1495.
14. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E et al. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89:418-421.
15. MacLaren R, Sullivan PW, MacLaren R, Sullivan PW. Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin for reducing red blood cells transfusions in critically ill patients. Value Health. 2005;8:105-116.
16. Marchetti M, Barosi G, Marchetti M, Barosi G. Cost-effectiveness of epoetin and autologous blood donationin reducing allogeneic blood transfusions incoronary artery bypass graft surgery. Transfusion. 2000;40:673-681.
17. Murphy GJ, Rogers CS, Lansdowne WB et al. Safety, efficacy, and cost of intraoperative cell salvage and autotransfusion after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:20-28
18. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M, Heaton ND A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. Transplantation. 2006 Feb 27;81(4):536-40

19. Shermock KM, Horn E, Rice TL. Erythropoietic agents for anemia of critical illness. Am J Health Syst Pharm. 2008 Mar 15;65(6):540-6.

ADDENDUM 3 (HOOFDSTUK 8)

Jehovah's Getuigen en bloedtransfusie*

Auteurs: J.T.M. de Wolf, hematoloog, en G.B. Eindhoven, anesthesioloog, UMC Groningen.

* Dit addendum heeft de Werkgroep toegevoegd enerzijds omdat in het kader van het overleg met patiëntenorganisaties er vanuit de Jehovah's Getuigen een dringend verzoek kwam en anderzijds omdat vanuit de beroepsgroepen er ook een sterke wens was om hierover duidelijke en up-to-date richtlijnen te krijgen. Omdat de werkgroep wist dat collegae de Wolf en Eindhoven over dit onderwerp net een hoofdstuk in hun recent verschenen boek "Transfusiegeneeskunde" hadden geschreven hebben zij hen gevraagd een in overleg met de Ziekenhuisinformatiedienst voor Jehovah's Getuigen aangepaste versie voor deze Richtlijn te schrijven. Deze paragraaf is het resultaat daarvan en gezien de aard van het onderwerp en de voorgeschiedenis is de opzet ook niet conform de rest van deze Richtlijn.

Inleiding

Jehovah's Getuigen zijn niet tegen medische behandeling. Ze zijn wél, op grond van diepgewortelde religieuze overtuiging en om medische redenen, tegen bloedtransfusie. Indien een Jehovah's Getuige een bloedtransfusie op grond van zijn of haar geloofsovertuiging weigert, moeten de mogelijke consequenties voor de patiënt en het medisch handelen in een zo vroeg mogelijk stadium worden besproken. Omdat dit soms problematische situaties kan creëren, zeker in geval van een minderjarige patiënt, hebben de Jehovah's Getuigen zogenoemde "Ziekenhuiscontactcomités' van Jehovah's Getuigen" opgericht. Deze comités kunnen patiënten, of ouders van patiënten, ondersteunen bij de medische behandeling.
Bij het opstellen van deze richtlijn is onder andere gebruik gemaakt van de tekst van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (Nieuwsbrief NVA, december 2006). Een belangrijk deel van de richtlijn is overgenomen uit het boek: Transfusiegeneeskunde. Een praktische handleiding. Elsevier gezondheidszorg Maarssen 2008. Auteurs: J.T.M. de Wolf en G.B. Eindhoven.

Zelfbeschikkingsrecht en de professionele standaard

Toestemmingsvereiste

VOOR DE UITVOERING VAN EEN BEHANDELING IS 'INFORMED CONSENT' VEREIST. DIT HOUDT IN DAT DE PATIËNT OP EEN ADEQUATE EN DUIDELIJKE WIJZE MOET ZIJN VOORGELICHT OVER DE VOORGESTELDE BEHANDELING EN HET VERWACHTE RESULTAAT ALVORENS HIJ TOESTEMMING GEEFT (ART. 448 WGBO). DE BESLISSING OVER MEDISCH HANDELEN BERUST DUS OP HET SAMENGAAN VAN DE AUTONOMIE VAN DE PATIËNT EN DE MEDISCH-PROFESSIONELE AUTONOMIE VAN DE ARTS. DE AUTONOMIE VAN DE ARTS IS DOORSLAGGEVEND VOOR ZOVER HET DE MEDISCH-PROFESSIONELE STANDAARD BETREFT, DE AUTONOMIE VAN DE PATIËNT IS DOORSLAGGEVEND VOOR ZOVER HET DE TOEPASSING BETREFT. EEN SPANNINGSVELD KAN ONTSTAAN ALS DE PATIËNT IETS WIL DAT NIET IN OVEREENSTEMMING IS MET DE PROFESSIONELE STANDAARD. BIJVOORBEELD:

indien de patiënt meerderjarig en wilsbekwaam (compos mentis) is, een bloedtransfusie weigert en deze beslissing in vrijheid tot stand is gekomen. Geredeneerd vanuit het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt zal de behandelaar deze beslissing moeten aanvaarden, hoezeer de transfusie ook medisch noodzakelijk wordt geacht. Anderzijds leggen recente uitspraken van de inspectie in de zaak Millecam en van het regionaal Tuchtcollege voor de gezondheidszorg in Groningen (2009) een sterke nadruk op de medisch-professionele standaard (zie bijlage 1A en B).
Conclusies zijn onder andere:

(a) de overtuiging van de patiënt doet niet af aan de plicht van de arts om zich te houden aan zijn professionele standaard en;
(b) een arts kan slechts aan de wens van een patiënt tegemoet komen voor zover dat medisch verantwoord is en;
(c) tot handelingen in strijd met de wet, zijn geweten en/of zijn medisch professionele standaard, kan de arts niet gedwongen worden.

In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw heeft het zelfbeschikkingsrecht volle aandacht gekregen en wordt nu in een aantal gevallen als “doorgeschoten” ervaren, in die zin dat men zich afvraagt of:

(a) iedereen, ook al wordt hij wilsbekwaam geacht wel in staat is alle aspecten van een medisch probleem te kunnen overzien, deze op waarde te schatten en zeker als het, zoals bij Jehovah’s Getuigen en bloedtransfusie, gaat over leven en dood, een juiste beslissing te nemen;
(b) het overlaten van de besluitvorming aan de patiënt soms niet een uiting is van respect voor het individu, maar uiting is van desinteresse, onverschilligheid van de hulpverlener. Door recente jurisprudentie is duidelijker geworden hoe bepaalde aspecten van het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt geïnterpreteerd moeten worden. Ook wordt er meer aandacht gevraagd van de arts voor- en in een aantal gevallen zelfs de verplichting opgelegd tot- de begeleiding van de patiënt in zijn besluitvorming als inhoudsdeskundige. Voor zover van toepassing wordt er in de tekst naar deze rechtelijke uitspraken verwezen (zie bijlage 1).

Uitgangspunten

1. Voor het geven van een bloedtransfusie is steeds toestemming nodig van de patiënt; bij weigering dient een verklaring (wilsbeschikking) in vrijheid te worden opgesteld en ondertekend door de patiënt. De verklaring wordt opgenomen in het medisch dossier.
2. De patiënt is wilsbekwaam, tenzij:
   (a) de patiënt de leeftijd van 12 jaar nog niet heeft bereikt;
   (b) de arts vaststelt “dat een patiënt niet in staat kan worden geacht tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake”. Met andere woorden, de patiënt is wils*on*bekwaam;
   (c) de patiënt niet aanspreekbaar is (bijvoorbeeld in coma is).
3. In acuut levensbedreigende situaties mag feitelijk de hulpverlening niet belemmerd of vertraagd worden door het duidelijk krijgen van de wens van de patiënt en het zoeken naar de juiste vertegenwoordiger.

Achtereenvolgens wordt het beleid bij de volgende patiëntencategorie in een tabel samengevat:

1. De wilsbekwame patiënt ≥ 16 jaar
2. De wils*on*bekwame patiënt ≥ 16 jaar
3. De wilsbekwame patiënt tussen 12 en 16 jaar
4. De wils*on*bekwame patiënt tussen 12 en 16 jaar en kinderen < 12 jaar

Tabel 1: De patiënt is wils*be*kwaam en ≥ 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Wel toestemming voor transfusie	Dient transfusie toe op indicatie
Geen toestemming voor transfusie: - arts respecteert standpunt van de patiënt - indien de arts zich niet kan verenigen met het standpunt van de patiënt vraag dan een collega, of verwijs naar een ander ziekenhuis	In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de patiënt (eventueel via een vertegenwoordiger) duidelijk te krijgen; geef bloed indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen

Tabel 2: De patiënt is wils*on*bekwaam en ≥ 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Schriftelijke wilsverklaring aanwezig: geen toestemming voor transfusie: - arts moet controleren of wilsverklaring nog geldend is en van recente datum - bij geen twijfel: respecteren - bij gegronde twijfel mag de verklaring genegeerd worden, maak een aantekening in het dossier	Recente datum is < 5 jaar In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de ouders/vertegenwoordiger duidelijk te krijgen; geef bloed indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen
Vertegenwoordiger[2] behartigt belang van de patiënt en er is geen toestemming voor transfusie: - als er geen twijfel bestaat: dan weigering respecteren - weigering transfusie kan worden genegeerd indien gegronde twijfel bestaat aan “goed vertegenwoordigerschap”	Idem levensbedreigende situaties
Geen wilsverklaring aanwezig, geen vertegenwoordiger: - beslissing op basis van goed hulpverlenerschap.[3] Nota bene: weigering van andere familieleden is niet doorslaggevend!	Idem levensbedreigende situaties

Tabel 3: De patiënt is wils*be*kwaam en tussen 12 en 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Wel toestemming voor transfusie van kind en ouders[4]	Dubbele toestemming vereist Dien transfusie toe op indicatie
Wel toestemming kind en geen toestemming ouders: - dien transfusie toe als deze schade bij het kind kan voorkomen en het kind de transfusie weloverwogen blijft wensen	
Geen toestemming kind, wel toestemming ouders: - arts respecteert standpunt kind, met inachtneming van de professionele standaard[5] - arts kan zich niet verenigen met het standpunt van het kind: dan overleg met collega's; eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis	In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de patiënt (eventueel via een vertegenwoordiger) duidelijk te krijgen. Dien dan bloed toe indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen[6]
Geen toestemming kind en geen toestemming ouders: - arts respecteert standpunt met inachtneming van de professionele standaard - arts kan zich niet verenigen met het standpunt van het kind en de ouders: dan overleg met collega's; eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis	Idem

Tabel 4: Kind < 12 jaar en wils*on*bekwame patiënt tot 16 jaar

Niet acuut	**Acuut**	**Opmerkingen**
Wel toestemming van ouder[7] voor transfusie	Wel toestemming van ouder[7] voor transfusie:	Dien transfusie toe op indicatie
Geen toestemming ouder: - arts respecteert het standpunt[8] - arts kan zich niet verenigen met het standpunt van het kind en de ouders: dan overleg met collega's en eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis - indien transfusie noodzakelijk is om gevaar voor de gezondheid te voorkomen kan ook via de kinderrechter worden verzocht om een beschermingsmaatregel	Geen toestemming ouder: - arts respecteert het standpunt - arts wijst op de consequenties van de weigering; bij blijvende weigering en indien transfusie noodzakelijk is om gevaar voor de gezondheid te voorkomen kan via de kinderrechter worden verzocht om een beschermingsmaatregel - indien vanwege de acute situatie geen toestemming kan worden gevraagd, dan beslissing op basis van goed hulpverlenerschap	In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de ouders of de vertegenwoordiger duidelijk te krijgen; dan bloed toedienen indien dat noodzakelijk is om ernstig letsel voor de patiënt te voorkomen

Opmerking van de auteurs:

Tabel 4 is ook van toepassing op (bijvoorbeeld) een pasgeborene die na een sectio Caesarea door verbloeding in een levensbedreigende situatie is geraakt.

Kinderen

Zorgvuldig en vroegtijdig overleg met de ouders of de voogd van een kind kan problemen voorkomen. Onder verantwoordelijkheid van het ministerie van Justitie is door de Raad voor de Kinderbescherming een Protocol voor de behandeling van minderjarige Jehovah's Getuigen opgesteld (zie www.kinderbescherming.nl). Een deel van de tekst is hieronder letterlijk overgenomen.

"Ouders moeten toestemming geven voor een medische behandeling van hun kinderen tot 16 jaar. Minderjarigen van 16 en 17 jaar hebben het recht in medische behandeling zelf toe te stemmen. Voor medische behandeling van kinderen van 12 tot en met 15 jaar geldt dat naast de toestemming van hun ouders ook de toestemming van de minderjarigen in principe vereist is: dubbele toestemming. Voor de medische behandeling is in dit verband de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) van belang.
Deze wet maakt ten aanzien van minderjarigen het volgende onderscheid:

- *Categorie 1: minderjarigen tot 12 jaar.*
- *Categorie 2: minderjarigen van 12 tot en met 15 jaar, die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake van de behandeling.*
- *Categorie 3: minderjarigen van 12 tot en met 15 jaar die in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake van de behandeling."*

De arts dient uit te gaan van deze Wet maar kan ook in een situatie komen te verkeren dat hij het noodzakelijk acht de Raad voor de Kinderbescherming in te schakelen (via de dienstdoende Officier van Justitie). Vooral in die gevallen dat de WGBO geen oplossing biedt, en de noodzakelijke toestemming voor bloedtransfusie vervangen moet worden om deze behandeling te kunnen verrichten. In dat geval stelt de Raad voor de Kinderbescherming een onderzoek in om te bezien of het belang van het kind het vragen van een maatregel van voorlopige voogdij noodzaakt.

Er kunnen twee situaties bestaan:

1. Geen direct levensgevaar

De situatie waarbij de behandelend arts oordeelt dat de bloedtransfusie nodig is, maar geen direct levensgevaar aanwezig is.

- Bij categorie 1 en 2 voorziet de WGBO in de mogelijkheid dat de arts met een beroep op "goed hulpverlenerschap" de wensen van de ouders om geen bloedtransfusie te geven, negeert (ouders die de belangen van hun kinderen niet behartigen zoals verwacht mag worden van een goed vertegenwoordiger).
- Bij categorie 3 stelt de WGBO het vereiste van dubbele toestemming, van zowel de minderjarige als van zijn ouders. Indien de minderjarige toestemming tot een bloedtransfusie verleent en de ouders niet, voorziet de WGBO in de mogelijkheid om tot transfusie over te gaan. Het vragen van een kinderbeschermingsmaatregel is in dergelijke situaties overbodig
- Indien zowel de minderjarige, die in staat is tot redelijke waardering van zijn belangen, als ook zijn ouders toestemming tot de noodzakelijke bloedtransfusie weigeren, dan heeft de arts geen ruimte meer om een bloedtransfusie toe te dienen en zal hij de Raad dienen in te schakelen teneinde een kinderbescher-

mingsmaatregel te kunnen vragen om met de vervangende toestemming alsnog de noodzakelijke bloedtransfusie te kunnen toedienen.

2. Direct levensgevaar

Als er sprake is van direct levensgevaar op basis van bloedverlies dan stelt de arts de indicatie voor bloedtransfusie. Vervolgens bepaalt de arts in welke categorie de minderjarige patiënt valt:

- Bij categorie 1 en 2 stelt de arts de ouders op de hoogte.
- Bij categorie 3 wordt ook, indien mogelijk, de minderjarige op de hoogte gesteld; zo nodig wordt ook het ziekenhuiscontactcomité ingeschakeld.

"Bij weigering van de ouders, en in categorie 3 ook van de minderjarige, dan wel bij afwezigheid van de ouders maakt de WGBO het de arts mogelijk om bij direct levensgevaar en spoedeisende situaties, waarin de toestemming van de ouders of gezagsdragers nodig is, zonder die toestemming de verrichting uit te voeren "indien de tijd om het vragen van toestemming ontbreekt, aangezien onverwijlde uitvoering van de verrichting kennelijk nodig is om ernstig nadeel voor de minderjarige te voorkomen". Desondanks kunnen er zich situaties voordoen dat de arts besluit de Raad voor de Kinderbescherming in te schakelen."

Aandachtspunten voor artsen.

- Stel vast tot welke categorie de betrokken patiënt behoort.
- Een minderjarige patiënt uit de derde categorie, 12-15 jaar, behoort bij de besluitvorming betrokken te worden; deze patiënt is wilsbekwaam en heeft beslissingsbevoegdheid.
- Betreft het een minderjarige uit de tweede categorie, die ten gevolge van zijn medische toestand wilsonbekwaam is, dan is mogelijkerwijs een anticiperende wilsverklaring aanwezig.
- Verduidelijk aan de ouders de diagnose en verifieer de medische ervaring.
- Leg de behandeling en de redenen daarvoor uit.
- Leg de risico's van de bloedtransfusie uit, of geef aan waarom er geen risico's zijn.
- Raadpleeg zo nodig het ziekenhuiscontactcomité.
- Bespreek eventueel onderzochte bloedvrije alternatieven.
- Vraag aan de ouders (c.q. de patiënt) of de beschikbare alternatieven toegepast mogen worden.
- Consulteer zo nodig andere artsen die ervaring hebben in bloedvrije behandeling.
- Bezie de mogelijkheid om de patiënt over te dragen aan een collega indien de wens van de patiënt om geen bloed toe te dienen, voor u (de behandelaar) acceptabel is. Anders gezegd, u hebt ethische bezwaren, of de door de patiënt gewenste behandeling is naar uw mening strijdig met de professionele standaard. Overweeg om bij een kind, in een dergelijke situatie, te overleggen met een lid van de Raad voor de Kinderbescherming.
- Indien u een beroep doet op de WGBO om een bloedtransfusie te kunnen geven, informeer dan de ouders tijdig en volledig.
- Indien u vindt dat de Raad voor de Kinderbescherming ingeschakeld moet worden, informeer dan de ouders tijdig en volledig. Geef de Raad zo volledig mogelijke

informatie over de spoedeisendheid, het levensgevaar en de medische noodzakelijkheid van de bloedtransfusie.

Gerechtelijke uitspraken

Interessant is de jurisprudentie die duidelijkheid geeft over het niet mogen adopteren van buitenlandse kinderen door Jehovah's Getuigen (zie bijlage 1C). De reden voor weigering was dat het echtpaar op grond van de levensovertuiging zou weigeren om toestemming te geven voor het toedienen van een bloedtransfusie aan het kind. Een adoptiekind behoeft extra zorg en bescherming, aldus de rechtbank, en heeft geen enkel belang bij onthouding van gangbare medische behandeling. Het behoeft nauwelijks betoog dat ook andere dan adoptiekinderen zorg en bescherming behoeven en geen belang hebben bij onthouding van gangbare medische handelingen.

Ook ten aanzien van minderjarigen in de leeftijd van 12 – 16 jaar blijkt er genuanceerd gedacht te kunnen worden ten aanzien van wilsbekwaamheid en zelfbeschikking. Zo legde de kinderrechter recent (2010) een vervangende toestemming op voor het geven van bloedtransfusies tijdens chemotherapie aan een 15 jarige jongen. Deze 'wilsbekwame' jongen die evenals zijn ouders bloedtransfusies weigerde zou graag samen met zijn behandelende artsen een alternatieve behandeling willen uitwerken (zie bijlage 1D).

Het blijft lastig!

In de hier behandelde gedragslijn staat het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt centraal. De WGBO plaatst naast het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt echter ook goed hulpverlenerschap, dat wat in de beroepsgroep gebruikelijk is. Dat tussen deze twee begrippen een spanningsveld kan liggen, signaleerde E.H. Hulst in Recht in de Gezondheidszorg (2006):

"Het is niet onverstandig om bij twijfel van de zijde van de patiënt of de arts bepaalde ingrijpende behandelingen van tevoren schriftelijk vast te leggen. De WGBO voorziet in die mogelijkheid (artikel 7:451 BW). De arts is het op verzoek van de patiënt zelfs verplicht. Andersom kan de arts de patiënt overigens niet verplichten om schriftelijk toestemming te geven. Hij kan bij een wens van de patiënt die afwijkt van hetgeen gebruikelijk is, wel druk uitoefenen door een dergelijke behandeling dan te weigeren. De arts kan zichzelf echter nooit vrijpleiten bij een handeling die in strijd is met de beroepsstandaard, door te verwijzen naar een schriftelijke verklaring van de patiënt. Geen enkele wens van de patiënt zet namelijk de verplichting van de arts opzij om te werken volgens de beroepsstandaard. Dat houdt dan trouwens ook in dat een patiënt een arts nooit tot bepaalde geneeskundige handelingen kan dwingen. Voor de arts blijft de beroepsstandaard de belangrijkste rode draad bij zijn handelen."

Stappenplan

Vroegtijdige verwijzing naar andere zorgverleners

Iedere electieve ingreep bij een Jehovah's Getuige dient vroegtijdig door de behandelende chirurg aangemeld te worden bij de anesthesiologische polikliniek. De patiënt moet zo nodig verwezen worden naar andere belangrijke zorgverleners in de keten zoals de obstetricus, de hematoloog, de intensivist etc. Dit om een adequate voorbereiding, diagnostiek en

optimalisatie van de patiënt mogelijk te maken: cardiaal, pulmonaal, renaal, hematologisch en medicamenteus. Bijvoorbeeld tijdig starten met ijzer, vitamine B12 of erytropoëtine, staken van antistollingsmiddelen of het vaststellen van een toegesneden peripartaal beleid.

Voorbereidend gesprek: wat wil de patiënt wel en wat niet

Het is belangrijk om duidelijk te krijgen wat wél mag van de patiënt. In referentielijst 2 staan artikelen vermeld die als handvat kunnen dienen voor specifieke situaties.

In het gesprek met de Jehovah's Getuige komen de volgende punten aan de orde:

- De vraag of bloedproducten mogen worden toegediend indien het leven van de patiënt ervan afhangt. Slechts zelden zal de Jehovah's Getuige toestemming geven voor het toedienen van bloedproducten.
- Jehovah's Getuigen hebben niet altijd hetzelfde standpunt met betrekking tot het gebruik van bloedproducten. De grote fracties uit het bloed zoals erytrocyten, FFP, trombocyten en leukocyten worden veelal door de Jehovah's Getuige geweigerd. Sommige Jehovah's Getuigen accepteren het gebruik van plasmafracties zoals albumine, immunoglobulines en stollingsfactorpreparaten (hemofilie); sommigen accepteren hemoglobineoplossingen van runderen.
- De meeste Jehovah's Getuigen accepteren het gebruik van erythropoetine
- Voer grote operaties (zo mogelijk) gefaseerd uit, desnoods in twee tempi.
- Intra-operatief bloedverlies kan worden verminderd door:
    - zorgvuldige positionering;
    - voorkomen van veneuze stuwing;
    - geleide hypotensie;
    - gebruik van tourniquets;
    - zorgvuldige hemostase;
    - gebruik van een vasoconstrictief middel;
    - hemodilutie.
- De verschillende mogelijkheden om een operatie of behandeling uit te voeren onder gebruikmaking van alternatieven voor bloedproducten.
    - De vraag of de patiënt enige tijd voor de operatie bloed wil afstaan dat later kan worden toegediend. Dit zal vrijwel altijd geweigerd worden.
    - De vraag of bij het begin van de operatie bloed mag worden afgenomen in een zak die in contact blijft met de bloedbaan, waarbij het afgenomen bloed vervangen wordt door een plasmavervangmiddel (*acute normovolemische hemodilutie: ANH*). Dit zal vrijwel altijd worden toegestaan. **Opmerking**: toepassing van ANH in combinatie met geleide hypotensie wordt vanwege de significante afname van de cerebrale zuurstofsaturatie afgeraden!

De vraag of een 'omleidingssysteem' (*hart-longmachine*) gebruikt mag worden. Jehovah's Getuigen geven in de regel toestemming voor het gebruik van een hart-longmachine bij openhartchirurgie op voorwaarde dat deze machine niet tevoren is gevuld met bloed of bloedproducten. De toestemming wordt verleend omdat het bypasssysteem in verbinding blijft (in continuïteit verkeert) met de eigen circulatie van de patiënt en omdat het bloed constant circuleert. Een ander voorbeeld van een omleidingssysteem is de *cell saver* met behulp waarvan rode bloedcellen kunnen worden teruggewonnen. De techniek van cell saving wordt veelal door de Jehovah's Getuige geaccepteerd.

Schriftelijke bevestiging van de afspraken
Aan het einde van het gesprek moet duidelijk zijn of de patiënt begrijpt wat de risico's zijn van de voorgenomen behandeling. Ook moet duidelijk zijn wat de consequenties zijn als de behandeling (transfusie) niet wordt uitgevoerd. Ook indien de Jehovah's Getuige aangeeft onder bepaalde omstandigheden wél een bloedtransfusie te willen, dienen de afspraken schriftelijk vastgelegd te worden in het medisch dossier. Voorzie de notities van uw naam en datum.

Opmerkingen
Iedere Jehovah's Getuige dient de vragen op persoonlijke titel te beantwoorden. De eventuele wilsverklaring moet vrijwillig (in vrijheid) en weloverwogen ondertekend te zijn!
De behandelende arts (team) dient zich, zoals wettelijk vereist, in het bijzonder voor wat betreft de wensen van, en afspraken met, de Jehovah's Getuige te houden aan het medisch beroepsgeheim.
In bijlage 2 zijn voorbeelden opgenomen van schriftelijk voorlichtingsmateriaal en de wijze waarop men een en ander schriftelijk zou kunnen vastleggen.

Directie
Overleg met, of informeer in geval van twijfel, de Raad van Bestuur van uw ziekenhuis bij een voorgenomen behandeling of weigering tot behandeling.

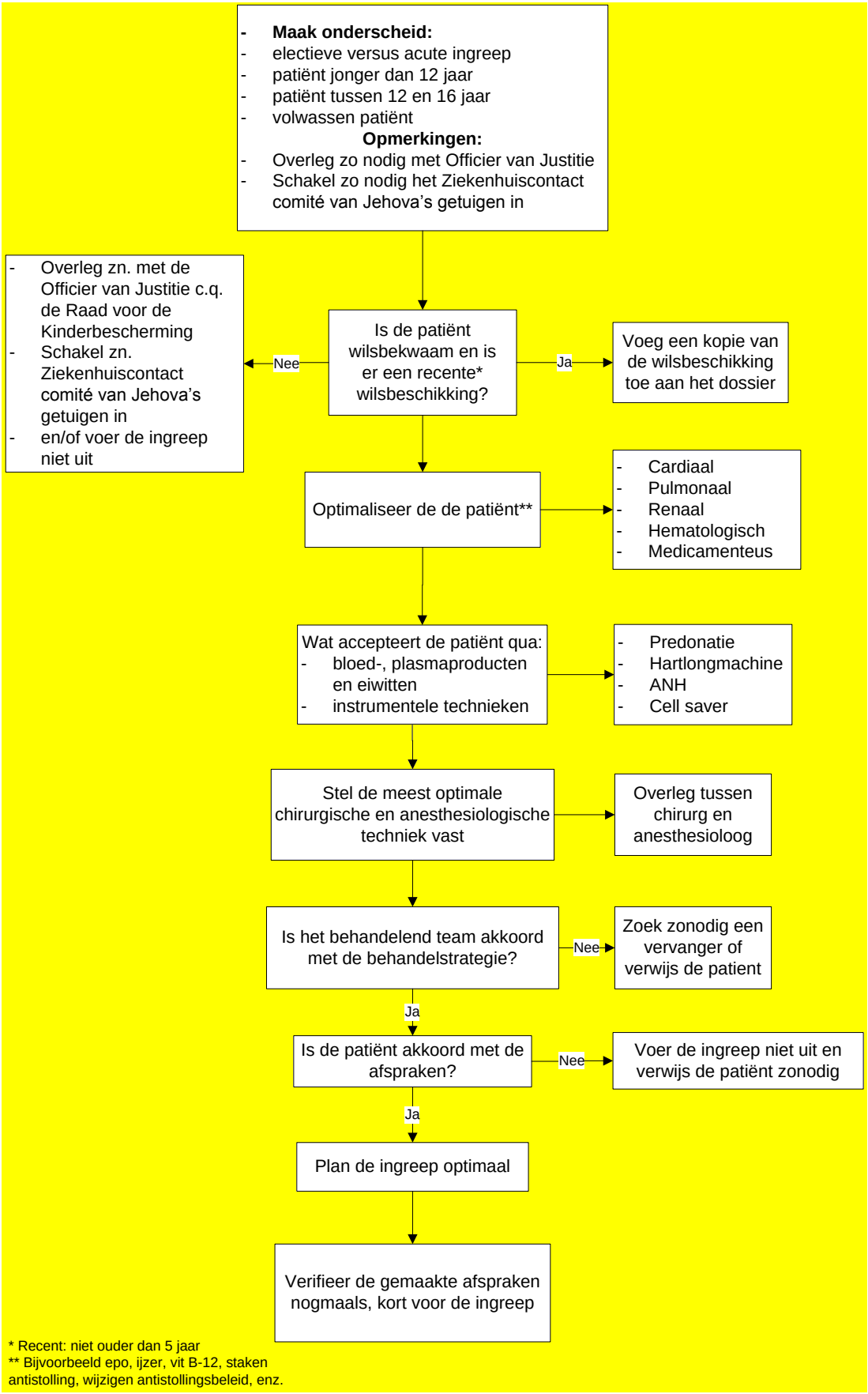
Belangrijke adressen
Een plaatselijk ziekenhuiscontactcomité kunt u bereiken (24 uur per dag) via de landelijke Ziekenhuisinformatiedienst-Nederland, Noordbargerstraat 77, 7812 AA Emmen, telefoon 0591-683403, fax 0591-641288.
De Raad voor de Kinderbescherming is te bereiken na contact met de Officier van Justitie via het landelijke politienummer: 0900-8844.

De auteurs zijn mr. A.H. Wijnberg en prof. mr. J. Legemaate zeer veel dank verschuldigd voor hun juridische adviezen en suggesties.

Auteurs van de richtlijn:
J.T.M. de Wolf en G.B. Eindhoven

Bron:
Deze tekst is voor een deel overgenomen uit het boek: *Transfusiegeneeskunde, Een praktische handleiding.* Redactie J.T.M. de Wolf en G.B. Eindhoven. Elsevier Gezondheidszorg , Maarssen 2008. ISBN 978 90 352 2965 5.

Figuur 1 Beleid Jehovah's Getuige en een operatieve ingreep



* Recent: niet ouder dan 5 jaar
** Bijvoorbeeld epo, ijzer, vit B-12, staken antistolling, wijzigen antistollingsbeleid, enz.

Literatuur 1

1. Bell MD. Management of anaesthesia for Jehovah's witnesses. Anaesthesia 1999;54(7):711-2.
2. Hulst EH. Recht in de gezondheidszorg: Leerboek voor universitair en hoger beroepsonderwijs en managementopleidingen. Maarssen: Elsevier; 2006.
3. KNMG. Hoe hoort het eigenlijk? Gedragsregels voor artsen. Medisch Contact 2002;57(40);4.
4. Muramoto O. Bioethical aspects of the recent changes in the policy of refusal of blood by Jehovah's witnesses. BMJ 2001;322(7277):37-9.
5. Muramoto O. Jehovah's Witnesses and artificial blood. CMAJ 2001;164(7):969.
6. Muramoto O. Jehovah's witnesses and bloodless surgery. Am J Obstet Gynecol 2000;182(1 Pt 1):251.
7. Muramoto O. Medical confidentiality and the protection of Jehovah's Witnesses' autonomous refusal of blood. J Med Ethics 2000;26(5):381-6.
8. Muramoto O. Recent developments in medical care of Jehovah's Witnesses. West J Med 1999;170(5):297-301.
9. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Praktische aanbevelingen bij de behandeling van Jehova's getuigen. Nieuwsbrief NVA 2006;8(2):4-5. http://www.anesthesiologie.nl/uploads/150/216/063935_nwsbrf_dec06_NVA. pdf, geraadpleegd september 2007.
10. Raad voor de Kinderbescherming. Protocol voor medische behandeling van minderjarige Jehovah's Getuigen. Utrecht: Raad voor de Kinderbescherming; 2004. http://www.rvdk.nl/fbi/flexpage/flexpage.asp?id=4148, geraadpleegd september 2007.
11. Rothenberg DM. The approach to the Jehovah's Witness patient. Anesthesiol Clin North America 1990;8(3):589-607.
12. Royal College of Surgeons of England. Code of practice for the surgical management of Jehovah's Witnesses. London: The Royal College of Surgeons of England; 1996.
13. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Management of anaesthesia for Jehovah's Witness. London: AAGBI; 1999. http://www.aagbi.org/publications/guidelines/archive/docs/jehovas99.pdf, geraadpleegd september 2007.
14. Transfusiegeneeskunde. Een praktische handleiding. Elsevier gezondheidszorg Maarssen 2008. Auteurs: J.T.M. de Wolf en G.B. Eindhoven.

Literatuur 2 (te raadplegen in geval van specifieke situaties)

1. Adelola OA. Management of Jehovah's Witnesses in otolaryngology, head and neck surgery. Am J Otolaryngol. 2008 Jul-Aug;29(4):270-8. Epub 2008 Mar 19.
2. Ball AM.Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. Pharmacotherapy. 2008 Nov;28(11):1383-90. Review.
3. Ballen KK. Autologous stem-cell transplantation can be performed safely without the use of
4. blood-product support. J Clin Oncol. 2004 Oct 15;22(20):4087-94. Epub 2004 Sep 7.
5. Carson JL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet. 1996 Oct 19;348(9034):1055-60.
6. Holt RL. Jehovah's Witnesses requiring complex urgent cardiothoracic surgery. Ann Thorac Surg. 2004 Aug;78(2):695-7. Review.
7. McInroy A. Blood transfusion and Jehovah's Witnesses: the legal and ethical issues. Br J Nurs. 2005 Mar 10-23;14(5):270-4. Review.
8. Thomas CM. A case study of an older adult with severe anemia refusing blood transfusion. J Am Acad Nurse Pract. 2007 Jan;19(1):43-8. Review.
9. Van Wolfswinkel M.E.. Materanl mortality and serious maternal morbidity in Jehovah's Witnesses in the Netherlands. BJOG 2009; 116: 1103-1110.
10. Woolley SL. ENT surgery, blood and Jehovah's Witnesses. J Laryngol Otol. 2007 May;121(5):409-14. Epub 2006 Nov 24. Review.
11. Woolley S. Jehovah's Witnesses in the emergency department: what are their rights? Emerg Med J. 2005 Dec;22(12):869-71. Review.

Bijlage 1

Zelfbeschikkingsrecht en professionele standaard
A. De zorgverlening aan Sylvia Millecam

A.1. De zaak van Sylvia Millecam heeft veel stof doen opwaaien. De inspectie voor de gezondheidszorg heeft over de zorgverlening aan Sylvia Millecam een rapport geschreven van 101 bladzijden met de kwalificatie: *een voorbeeldcasus*. Uit het rapport het volgende citaat:

"Voor de beroepsgroep der artsen geldt de 'medisch professionele standaard'. Als vakinhoudelijke normen doen zich gelden:

- *De beroepsmatige handeling moet volgens de regels der kunst worden uitgevoerd (lege artis eis).*
- *De handeling moet medisch geïndiceerd zijn met het oog op een concreet behandelingsdoel.*

Beide worden bepaald door de inzichten van de medische wetenschap en op basis van opgedane ervaringen van de beroepsgroep met medische handelingen ('evidence based'). De standaard kan meer dan één methode van diagnose/behandeling omvatten. Erkenning van de methode of behandeling wordt verkregen in de kring van wetenschap en/of beroepsgroep, waarbij dus meer dan één methode erkend kan worden. Enigszins afwijken van de gangbare methode hoeft nog niet te betekenen dat de medisch-professionele standaard niet wordt gevolgd. Er moet dan wel worden verantwoord waarom in dat specifieke geval is afgeweken. Toestemming van de patiënt is ook geen rechtvaardiging om af te wijken van de medisch-professionele standaard."

B.2. De laatste volzin verdient bijzondere aandacht. De overtuigingen van de patiënt doen niet af aan de plicht van de arts om zich te houden aan zijn medisch-professionele standaard.

B. *Tuchtrechtelijke jurisprudentie*

B.1. Het Regionaal Tuchtcollege voor de gezondheidszorg Groningen heeft op 10 november 2009 (G2008/44) uitspraak gedaan over de klacht van de nabestaanden van een vrouw die in aanmerking komt voor een harttransplantatie, maar geen bloed toegediend wil krijgen. Nadat zij is gestorven, wordt er tegen de cardioloog die haar heeft behandeld een klacht ingediend.

B.2. De volgende feiten zijn door het tuchtcollege als vaststaand aangemerkt.

"Patiënte had een geloofsovertuiging die overeenkomt met die van Jehovah's Getuigen. Dientengevolge heeft zij zich steeds op het standpunt gesteld dat zij onder geen enkele voorwaarde bloedproducten, die van een derde afkomstig waren, wenste te ontvangen. Verweerder was sedert 1990 behandelaar van patiënte. In januari/februari 2006 hebben zij en verweerder diverse malen gesproken over het verloop van haar ziekte en over de mogelijkheid van een harttransplantatie. Op 6 maart 2006 heeft patiënte verweerder in kennis gesteld van de informatie die zij

verkregen had, luidende dat dr. L, verbonden aan het M (M), had meegedeeld een harttransplantatie te kunnen verrichten zonder gebruik te maken van bloedproducten afkomstig van derden. Verweerder heeft, na enkele tevergeefse pogingen, op 2 mei 2006 telefonisch contact met dr. L gehad. Op 24 mei 2006 heeft verweerder patiënte over bovengenoemd telefoongesprek geïnformeerd. Hij heeft daarbij onder meer gezegd dat hem door dr. L was meegedeeld dat in noodgevallen ook in het M bij hartoperaties donorbloed wordt gebruikt, maar dat de patiënt daarvoor tevoren toestemming moet geven. Op 9 juni 2006 hebben patiënte en verweerder weer over de mogelijkheid van een harttransplantatie gesproken. Het medisch dossier vermeldt op die datum: "is er zelf nog niet over uit of zij getransplanteerd wil worden met alle (…) consequenties. wil 2nd opinion coll. N O." Bij brief van 14 juli 2006 aan dr. N heeft verweerder om een second opinion verzocht. Bij brief van 31 augustus 2006 reageerde dr. P, cardioloog verbonden aan het O, kort gezegd dat patiënte op grond van de voorgeschiedenis zeker in aanmerking kwam voor een harttransplantatie maar dat deze in Q niet zou kunnen worden uitgevoerd wanneer geen donorbloed zou mogen worden gebruikt. Deze brief is op 15 september 2006 tussen patiënte en verweerder besproken. De behandeling van patiënte is nadien op haar verzoek door een andere cardioloog dan verweerder overgenomen. Een door de opvolgend behandelend cardioloog opnieuw aangevraagde second opinion is op 22 november 2006 gegeven door dr. R, verbonden aan het O. Deze kwam tot dezelfde bevinding als die dr. P in de brief van 31 augustus 2006 had aangegeven."

B.3. De klacht luidt als volgt.

"Verweerder heeft klager en zijn echtgenote onvoldoende informatie verstrekt over de behandeling, de gevolgen ervan en eventuele alternatieven. De voortgang in de behandeling is onvoldoende geweest. In het bijzonder de doorverwijzing voor een second opinion, alsmede de aanmelding bij de ziektekostenverzekeraar hebben te lang geduurd. De belangrijkste klacht luidt echter, dat verweerder patiënte niet heeft doorverwezen naar dr. L, terwijl deze de noodzakelijke harttransplantatie kon uitvoeren zonder gebruik te maken van vreemd bloed en ook niet heeft meegewerkt aan het arrangeren van een gesprek tussen klager en zijn echtgenote en dr. L."

B.4. Het tuchtcollege wijst de klacht af. De volgende overwegingen verdienen aandacht.

"Patiënte is mogelijk (aanvankelijk) in de overtuiging geweest dat in de kliniek van dr. L een harttransplantatie kon worden uitgevoerd waarbij onder geen enkele omstandigheid vreemd bloed zou worden gebruikt, maar uit de overgelegde correspondentie kan geen aanknopingspunt worden gevonden voor de juistheid van die overtuiging. De mededelingen van dr. L aan klager en zijn echtgenote zijn algemeen gesteld, weinig specifiek en gaan kennelijk uit van de standaardsituatie zonder complicaties. Dat geldt ook voor de informatie op de overgelegde videobanden. De mededelingen en banden sluiten niet uit dat ook in de kliniek waar dr. L aan verbonden is, in noodgevallen vreemd bloed zal worden gebruikt als dat nodig is om het leven van de patiënt te redden. Verweerder begreep dat door de kliniek in M geen garantie vooraf wordt gegeven dat nooit donorbloed zal worden toegediend. Aangezien hij van patiënte begrepen had dat zij bij die stand van zaken

geen operatie wenste, verviel zijns inziens de mogelijkheid voor een harttransplantatie in M. Het overige wijst in het bijzonder op de laatste alinea van de e-mail van dr. L aan verweerder van 18 december 2008, die als volgt luidt: "Ich hatte Sie persönlich darauf hingewiesen, dass wir hier in M in unserem Zentrum auf Patientenwunsch keine Bluttransfusionen durchführen, dass aber grundsätzlich nach allgemeinem Rechts- und Ethikverständnis, ein Artz grundsätzlich nicht zu Handlungen gegen das Gesetz oder gegen sein Gewissen gezwungen werden darf." Een andere interpretatie daarvan, in die zin dat dr. L zich aldus niet het recht voorbehoudt in voorkomend geval van vreemd bloed gebruik te maken, acht het College in redelijkheid niet denkbaar, omdat voor alle betrokkenen voldoende duidelijk moet zijn geweest welk medisch en ethisch dilemma hier speelde. Er moet dan ook van worden uitgegaan dat ook in de kliniek van dr. L in een noodgeval wel degelijk vreemd bloed aan patiënte zou zijn toegediend. Verweerder heeft dit aspect terecht aan klager en diens echtgenote voorgelegd en redelijkerwijs ook moeten voorleggen. Mogelijk heeft dit ertoe geleid dat patiënte niet tot een beslissing kon komen of zij een transplantatie wel of niet wilde, maar dat kan verweerder niet verweten worden."

B.5. De slotsom is dat een arts slechts aan de wens van een patiënt tegemoet kan komen voor zover dat medisch verantwoord is. Tot handelingen in strijd met de wet, zijn geweten en/of zijn medisch-professionele standaard kan hij niet gedwongen worden.

C. Administratiefrechtelijke jurisprudentie; Jehovah's Getuigen – adoptie - transfusie

C.1. De leerstellingen van de Jehovah's Getuigen over bloedtransfusie zijn ook administratiefrechtelijk beoordeeld. De Rechtbank Utrecht heeft bij uitspraak van 23 juli 2007 (LJN: BB1567) het beroep verworpen van een echtpaar (Jehovah's Getuigen), wier verzoek tot verlening van beginseltoestemming ingevolge de Wet opneming buitenlandse kinderen ter adoptie door de minister van justitie niet in behandeling was genomen.

C.2. De reden om het verzoek niet in behandeling te nemen, was dat het echtpaar op grond van zijn geloofsovertuiging zou weigeren toestemming te geven voor het eventueel toedienen van een bloedtransfusie aan het kind. Naar het oordeel van de rechtbank was het besluit van de minister geen schending van het discriminatieverbod en niet in strijd met het gelijkheidsbeginsel. Deze uitspraak is door de Raad van State in hoger beroep bevestigd bij uitspraak van 12 maart 2008 (LJN: BC6412):

> **"ZOALS DE RECHTBANK MET JUISTHEID HEEFT OVERWOGEN BLIJKT UIT DE GESCHIEDENIS VAN DE TOTSTANDKOMING VAN ARTIKEL 4, AANHEF EN ONDER C, TEN TWEEDE, VAN DE WOBKA (WET OPNEMING BUITENLANDSE KINDEREN TER ADOPTIE) DAT ONDER GANGBARE PREVENTIEVE EN CURATIEVE BEHANDELINGEN ALS BEDOELD IN DIE BEPALING OOK BLOEDTRANSFUSIES MOETEN WORDEN BEGREPEN (KAMERSTUKKEN II 1987/88, 20 046, NR. 6, P. 31). [APPELLANTEN] HEBBEN HUN BETOOG DAT DE (MEDISCHE) INZICHTEN HIEROVER ZIJN GEWIJZIGD NIET MET**

OBJECTIEVE GEGEVENS ONDERBOUWD EN HEBBEN TER ZITTING DOEN WETEN NIET LANGER TE BESTRIJDEN DAT SPRAKE IS VAN EEN GANGBARE MEDISCHE BEHANDELING. UIT HET PROTOCOL VOOR MEDISCHE BEHANDELING VAN MINDERJARIGE JEHOVAH'S GETUIGEN KAN WORDEN AFGELEID DAT VOOR BLOEDTRANSFUSIES NIET IN ALLE GEVALLEN EEN ALTERNATIEF MOGELIJK IS. DIT PROTOCOL VOORZIET IMMERS IN EEN PROCEDURE DIE KAN WORDEN GEVOLGD IN GEVALLEN WAARIN ER VOOR BLOEDSTRANSFUSIES GEEN MEDISCHE ALTERNATIEVEN ZIJN TERWIJL DE WETTELIJK VERTEGENWOORDIGER(S) WEIGEREN TOESTEMMING TE GEVEN VOOR DEZE BEHANDELING. DOOR [APPELLANTEN] IS TER ZITTING DESGEVRAAGD BEVESTIGD DAT DE HUN BEKENDE ALTERNATIEVEN NIET ALS GANGBARE BEHANDELMETHODEN KUNNEN WORDEN AANGEMERKT. [APPELLANTEN] KUNNEN DAN OOK NIET WORDEN GEVOLGD IN HUN BETOOG DAT DE MINISTER DE BEGINSELTOESTEMMING TEN ONRECHTE HEEFT GEWEIGERD OMDAT IN BEPAALDE GEVALLEN WEL GOEDE ALTERNATIEVEN VOOR BLOEDTRANSFUSIES VOORHANDEN ZIJN. DEZE OMSTANDIGHEID DOET ER IMMERS NIET AAN AF DAT [APPELLANTEN], NU ZIJ NIET BEREID ZIJN EEN TE ADOPTEREN KIND BLOEDTRANSFUSIES TE LATEN ONDERGAAN, NIET VOLDOEN AAN ARTIKEL 4, AANHEF EN ONDER C, TEN TWEEDE, VAN DE WOBKA, WELKE BEPALING DWINGEND IS GEFORMULEERD. HET BETOOG FAALT."

C.3. Het echtpaar in kwestie heeft bij de bestrijding van het besluit van de minister een beroep gedaan op het *Protocol voor medische behandeling van minderjarige Jehovah's Getuigen* van de Raad voor de Kinderbescherming en betoogd dat dit een oplossing kan bieden in geval een bloedtransfusie naar het oordeel van een arts noodzakelijk zou zijn. Dit betoog is opmerkelijk uit de mond van een Jehovah. De rechtbank verwerpt het met de volgende motivering, die door de raad van State is bevestigd.

"DE RECHTBANK IS VAN OORDEEL DAT VERWEERDERS WEIGERING DE AANVRAAG VAN EISERS TER VERKRIJGING VAN BEGINSELTOESTEMMING IN BEHANDELING TE NEMEN OP DE GROND DAT ZIJ GEEN TOESTEMMING GEVEN VOOR BLOEDTRANSFUSIES IN BEGINSEL IS AAN TE MERKEN ALS EEN SCHENDING VAN HET VERBOD OP (INDIRECTE) DISCRIMINATIE ZOALS NEERGELEGD IN ARTIKEL 26 VAN HET IVBPR. DOOR VERPLICHT TE STELLEN DE MEDISCHE VERKLARING ZONDER VOORBEHOUD TE ONDERTEKENEN OM IN AANMERKING TE KOMEN VOOR BEGINSELTOESTEMMING, WORDT IMMERS INDIRECT EEN SPECIFIEKE GROEP, NAMELIJK DIE VAN DE JEHOVAH'S GETUIGEN, UITGESLOTEN VAN ADOPTIE, NU ZIJ VANUIT HUN GELOOFSOVERTUIGING GEEN TOESTEMMING GEVEN VOOR BLOEDTRANSFUSIES. DE VRAAG IS VERVOLGENS OF VOOR DEZE SCHENDING VAN HET DISCRIMINATIEVERBOD EEN REDELIJKE EN OBJECTIEVE RECHTVAARDIGING BESTAAT. DE RECHTBANK BEANTWOORDT DEZE VRAAG BEVESTIGEND.

DAARTOE OVERWEEGT DE RECHTBANK DAT, ZOALS OOK VERWEERDER TERECHT HEEFT OVERWOGEN, HET BELANG VAN HET KIND BIJ ADOPTIE TE ALLEN TIJDE VOOROP DIENT TE STAAN. EEN ADOPTIEKIND BEHOEFT EXTRA ZORG EN BESCHERMING EN HEEFT GEEN ENKEL BELANG BIJ ONTHOUDING VAN GANGBARE MEDISCHE BEHANDELINGEN. HET KIND HEEFT IMMERS NOG GEEN EIGEN KEUZE EN RISICO'S MOETEN DERHALVE ZO MOGELIJK WORDEN BEPERKT. ZOALS OOK IN DE MEMORIE VAN TOELICHTING BIJ DE WOBKA (TK 1986-1987, 20046, NR. 3, P. 8 EN 9) IS VERMELD, WORDT ER DOOR MIDDEL VAN DE MET WAARBORGEN OMKLEDE BEGINSELTOESTEMMING NAAR GESTREEFD DE

RISICO'S EN DE KANSEN OP TELEURSTELLING DIE DE KOMST VAN EEN BUITENLANDS PLEEGKIND MET ZICH BRENGT, ZOVEEL MOGELIJK TE BEPERKEN. MET DE BEGINSELTOESTEMMING WORDT BOVENDIEN TEVENS VORM GEGEVEN AAN DE VERANTWOORDELIJKHEID VAN DE NEDERLANDSE OVERHEID TEGENOVER EEN BUITENLANDSE OVERHEID EN ANDERE INSTANTIES DIE BETROKKEN ZIJN BIJ DE OPNEMING VAN PLEEGKINDEREN TER ADOPTIE.

Eisers hebben, daarin gesteund door het advies van 18 april 2006 van de RSJ, gewezen op het Protocol en hebben betoogd dat dit een mogelijke oplossing kan bieden in geval een bloedtransfusie naar het oordeel van een arts noodzakelijk zou zijn. Voornoemd Protocol behelst, kort samengevat, een beschrijving van de relevante regelgeving en aandachtspunten voor personen (waaronder bijvoorbeeld een arts) die worden geconfronteerd met de weigering van bloedtransfusie bij een medische behandeling van minderjarige Jehovah's Getuigen. Op grond van dit protocol is het onder meer mogelijk voor de rechter om in een noodsituatie de (pleeg)ouders van een minderjarige Jehovah's Getuige, al dan niet voorafgaand aan de noodzakelijke behandeling, tijdelijk uit de ouderlijke macht te ontzetten.

Anders dan eisers is de rechtbank van oordeel dat, gelet op de verstrekkendheid van de maatregel die in het Protocol noodzakelijk wordt geacht om in noodsituaties op te treden, te weten het tijdelijk uit de ouderlijke macht ontzetten van de (pleeg- of adoptief)ouders, het Protocol onvoldoende tegenwicht biedt voor een situatie als hier bedoeld. Daarbij merkt de rechtbank op dat het Protocol geen dwingendrechtelijke bepalingen bevat, doch slechts richtlijnen en mogelijkheden voor (onder meer) de behandelend arts. De rechtbank benadrukt in dit verband voorts dat de maatregel om ouders tijdelijk uit de ouderlijke macht te ontzetten slechts in zeer bijzondere omstandigheden behoort te worden toegepast. De situatie, zoals in het onderhavige geval, waarin al bij voorbaat vast staat dat er een kans bestaat, hoe klein wellicht ook, dat deze maatregel dient te worden toegepast, kan en dient naar het oordeel van de rechtbank te worden voorkomen. De rechtbank heeft hierbij in aanmerking genomen dat, zoals verweerder terecht heeft benadrukt, het uitgangspunt bij adoptie dient te zijn dat voor het adoptiekind de meest geschikte ouders worden gezocht. In dit verband verwijst de rechtbank onder meer naar het eerdergenoemde arrest van 26 februari 2002 van het EHRM in de zaak Fretté tegen Frankrijk (r.o. 42), waarin het EHRM nadrukkelijk wijst op de verantwoordelijkheid van de overheid om erop toe te zien dat de personen die worden gekozen voor adoptie diegene zijn die het te adopteren kind het meest geschikte thuis in elke zin kunnen geven."

C.4. De hoogste administratieve rechter acht het belang van een kind bij adoptie een redelijke en objectieve rechtvaardiging van de schending van het discriminatieverbod. Een adoptiekind behoeft extra zorg en bescherming, aldus de rechtbank, en heeft geen enkel belang bij onthouding van gangbare medische behandelingen. Het behoeft nauwelijks betoog dat ook andere dan adoptiekinderen zorg en bescherming behoeven en geen belang hebben bij onthouding van gangbare medische handelingen.

C.5. Eerder (12 februari 1999) is door het hof Den Haag (LJN: ABO 949) overwogen dat artikel 9 EVRM lid 2 uitdrukkelijk de beperkingen van de vrijheid en godsdienst erkent, die gelegen zijn in de bescherming van de gezondheid.

> **"DE VRIJHEID ZIJN GODSDIENST TE BELIJDEN OF OVERTUIGING TOT UITING TE BRENGEN KAN AAN GEEN ANDERE BEPERKINGEN WORDEN ONDERWORPEN DAN DIE DIE BIJ DE WET ZIJN VOORZIEN EN IN EEN DEMOCRATISCHE SAMENLEVING NOODZAKELIJK ZIJN IN HET BELANG VAN DE OPENBARE VEILIGHEID, VOOR DE BESCHERMING VAN DE OPENBARE ORDE, GEZONDHEID OF GOEDE ZEDEN OF VOOR DE BESCHERMING VAN DE RECHTEN EN VRIJHEDEN VAN ANDEREN."**

D. Kinderen van 12-16 jaar; wilsbekwaam en zelfbeschikking

D.1. Voor kinderen tussen de 12 en 16 jaar is in beginsel toestemming vereist van zowel de ouders als het kind

D.2. Als het kind toestemming weigert, terwijl de ouders toestemming geven of als beide, zowel de ouders als het kind, toestemming weigeren, betekent dat niet zonder meer dat moet worden afgezien van de ingreep.

D.3. Ik wijs in dit verband op een uitspraak van de Rechtbank Amsterdam van 12 maart 2010 (LJN: BL9136).

> **"DE KINDERRECHTER VERLEENT VERVANGENDE TOESTEMMING MEDISCHE BEHANDELING VOOR EEN VIJFTIENJARIGE JEHOVAH'S GETUIGE MINDERJARIGE. DE KINDERRECHTER HEEFT VASTGESTELD DAT ER EEN LACUNE IN DE WETGEVING BESTAAT WAT BETREFT DE SITUATIE WAARIN DE MET HET GEZAG BEKLEDE OUDER TOESTEMMING VOOR DE MEDISCHE BEHANDELING WEIGERT EN DE MINDERJARIGE, DIE 12 JAAR OF OUDER IS, NIET IN STAAT IS TOT EEN WELOVERWOGEN WAARDERING VAN ZIJN BELANGEN NU NOCH IN HET BW, NOCH IN DE WET OP DE GENEESKUNDIGE BEHANDELOVEREENKOMST EEN BEPALING IS OPGENOMEN OP GROND WAARVAN DE KINDERRECHTER IN EEN DERGELIJK GEVAL VERVANGENDE TOESTEMMING VOOR DE MEDISCHE BEHANDELING KAN VERLENEN. GEBLEKEN IS DAT DE WETGEVER DEZE LEEMTE HEEFT ONDERKEND EN VOORNEMENS IS DE WETGEVING OP DIT PUNT TE HERZIEN. DE KINDERRECHTER ANTICIPEERT BIJ HAAR BESLISSING OP DE ONDERHAVIGE AANHANGIGE WETSWIJZIGING."**

D.4. De minderjarige in kwestie heeft in een op 8 maart 2010 opgenomen videoboodschap laten weten dat hij wilsbekwaam is en tijdens zijn behandeling geen bloed toegediend wenst te krijgen, omdat hij als Jehovah's Getuige een sterke band heeft met God. Zijn geloof impliceert dat hij zich aan bepaalde leefregels houdt, waaronder het zich onthouden van bloed. Hij stelt heel graag een vriend van de Schepper te willen blijven en beroept zich daarbij op de Bijbeltekst Handelingen 15: vers 28/29. Bloed is iets heiligs en bloedtransfusies zouden zijn band met de Schepper schenden. Hij zegt dat absoluut niet te willen. Hij zou graag samen met zijn artsen aan een alternatieve behandeling willen werken. Hij zegt (met het oog op de komende zware chemotherapiekuren) 'diep' te moeten gaan, dat artsen met het toedienen van bloed(producten) zijn leven misschien kunnen verlengen, maar dat hij

dat nooit zou willen, nu God eeuwig leven belooft als hij zich van bloed(producten) onthoudt. Hij zegt niet dood te willen en zich te realiseren dat hij misschien komt te overlijden, doch dat daar tegenover staat dat het leven relatief is.

D.5. Het Bureau Jeugdzorg Agglomeratie Amsterdam (BJAA) geeft ter zitting aan pas op 1 maart 2010 de ouders en de minderjarige gesproken te hebben.

"Het BJAA zegt dat de minderjarige er op dat moment slecht aan toe was, dat hij zwaar vermoeid was en dat voorts onduidelijk was of hij op dat moment de reikwijdte van de kinderbeschermingsmaatregelen begreep. Het BJAA zegt de minderjarige duidelijk gemaakt te hebben dat de vervangende toestemming verleend was om zijn overlevingskansen te vergroten en dat de zware chemotherapiekuren die hij zal ondergaan mogelijk gekoppeld zijn aan bloedtransfusies. Het BJAA vervolgt [minderjarige] inmiddels ook op DVD gezien te hebben en daar als het ware een 'andere' jongen gezien te hebben: helder van geest, opgeknapt en goed formulerend. Desondanks acht het BJAA het neerleggen van de verantwoordelijkheid om al dan niet bloed(producten) te accepteren een te zware verantwoordelijkheid voor een kind van de leeftijd van [minderjarige]. Het BJAA zegt zich te realiseren dat er sprake is van een ethisch dilemma, waarbij de artsen aangeven dat het toedienen van bloed(producten) de overlevingskansen van [minderjarige] vergroot en de ouders de beslissing dienaangaande volledig bij de minderjarige neerleggen".

D.6. De kinderrechter komt tot het volgende oordeel.

"DAT IN CASU SPRAKE IS VAN EEN MEDISCHE BEHANDELING BEHOEFT GEEN NADER BETOOG. NU ZOWEL DE OUDERS ALS DE MINDERJARIGE DE VEREISTE TOESTEMMING DAARVOOR WEIGEREN, ZIET DE KINDERRECHTER ZICH IN DEZE VOOREERST VOOR DE VRAAG GESTELD OF DE MINDERJARIGE AL DAN NIET IN STAAT IS TOT EEN WELOVERWOGEN WAARDERING VAN ZIJN BELANGEN. VOOROP STELT DE KINDERRECHTER VAN OORDEEL TE ZIJN DAT [MINDERJARIGE] IN ZIJN VIDEOBOODSCHAP MONTER EN HELDER HEEFT KUNNEN MAKEN WAAROM HIJ OP GROND VAN ZIJN GELOOFSOVERTUIGING WEIGERT BLOED(PRODUCTEN) TOT ZICH TE NEMEN. DAARMEE IS NOG NIET DE VRAAG BEANTWOORD OF [MINDERJARIGE] VOLLEDIG OORDEELSBEKWAAM IS. IMMERS EEN JEUGDIGE IN DE LEEFTIJD VAN [MINDERJARIGE] BEVINDT ZICH IN HET STADIUM VAN PSYCHOLOGISCHE ONTWIKKELING DIE LEEFTIJDSADEQUAAT IS, HETGEEN INHOUDT DAT HIJ NOG NIET IN STAAT IS OM ZICHZELF GEHEEL LOS TE ZIEN VAN ZIJN OUDERS, HET OUDERLIJK HUIS EN ZIJN GELOOFSGEMEENSCHAP. MET ANDERE WOORDEN [MINDERJARIGE] VERTOONT EEN ZODANIG GROTE LOYALITEIT TEN OPZICHTE VAN ZIJN OUDERS EN DE, IN HET GEZIN WAARVAN HIJ DEEL UITMAAKT AANGEHANGEN, GODSDIENSTIGE OVERTUIGING DAT HIJ NIET GOED IN STAAT GEACHT KAN WORDEN ZIJN EIGEN GEDACHTEN TE SCHEIDEN VAN DIE VAN ANDEREN. HET ONVERMOGEN TOT RELATIVEREN, ABSTRAHEREN EN LANGETERMIJNDENKEN SPEELT OP NU HET PUBERBREIN NOG IN AANBOUW IS EN DE ADOLESCENTIE, DIE - VOLGENS GANGBARE WETENSCHAPPELIJKE INZICHTEN - TOT ZEKER NA HET TWINTIGSTE JAAR DOORLOOPT, VOORAL SLAAT OP DE ONTWIKKELING VAN DE HERSENEN. GEVOLG HIERVAN IS, ZO STELLEN DE BEHANDELEND PSYCHIATERS VAN [MINDERJARIGE] VAST, DAT IN DIT STADIUM VAN PSYCHOLOGISCHE ONTWIKKELING

DE MINDERJARIGE NOG STEEDS VERMINDERD OORDEELSBEKWAAM IS TEN OPZICHTE VAN VOLWASSENEN DIE DE FASE VAN PUBERTEIT EN ADOLESCENTIE VOLLEDIG HEBBEN DOORLOPEN EN EEN INDIVIDUELE IDENTITEIT HEBBEN ONTWIKKELD. DE KINDERRECHTER IS VAN OORDEEL DAT IN DE SITUATIE WAARIN [MINDERJARIGE] THANS VERKEERT SPRAKE IS VAN VERMINDERDE OORDEELSBEKWAAMHEID. IMMERS IS ER IN DEZE SPRAKE VAN EEN KWESTIE VAN LEVEN OF DOOD, WAARBIJ [MINDERJARIGE] VOORTS KLEM LIJKT TE ZITTEN TUSSEN HET VOORUITZICHT OP VERDER LEVEN EN HET VOLDOEN AAN EEN IN ZIJN OGEN GODDELIJKE LEEFREGEL. OM DIE REDEN ZAL DE KINDERRECHTER DE EERDER GENOEMDE BESCHIKKING BEKRACHTIGEN."

Bijlage 2: Uitleg van de begrippen: bloed, bloedproducten en transfusie-vervangende technieken

Bloed

Bloed bestaat voor de helft uit bloedcellen en voor de helft uit water waarin eiwitten zijn opgelost.

Bloedcellen

Wij onderscheiden drie typen bloedcellen:

1. Rode bloedcellen (erytrocyten) zijn cellen die zorgen voor het transport van zuurstof in het lichaam. Zuurstof is nodig voor vrijwel alle lichaamsprocessen, in het bijzonder de processen die energie vergen. Een tekort aan rode bloedcellen noemen we bloedarmoede en de klachten die men daarvan kan ondervinden zijn: vermoeidheid, hartkloppingen, bonzen in het hoofd, kortademigheid en in ernstige gevallen pijn op de borst. De klachten treden in het begin vooral op bij inspanning, en later als de bloedarmoede erger wordt ook in rust. Uiteindelijk kunnen, in ernstige gevallen, organen zoals het hart en de hersenen (ernstig) worden beschadigd.
2. Witte bloedcellen (leukocyten) bieden bescherming tegen infecties, en als er infecties zijn om deze te helpen genezen.
3. Bloedplaatjes (trombocyten) zijn betrokken bij de stolling. Als een bloedvat is beschadigd zijn het de trombocyten die voor het dichten van het gat in het bloedvat zorgdragen. Ze vormen een zogenaamde trombocytenprop. Bij een ernstig tekort aan trombocyten duurt het langer voordat een bloeding ophoudt. In heel ernstige gevallen stopt een bloeding niet, of ontstaan spontane bloedingen.

Plasma

Plasma is het waterige deel van het bloed waarin zich eiwitten bevinden. Drie typen eiwitten zijn vooral van belang:

1. Stollingseiwitten spelen een rol bij het verstevigen en later oplossen van een stolsel. Als een bloedvat is beschadigd door een ongeval of een operatie komt de bloeding tot staan doordat er een bloedplaatjesprop gevormd wordt op de plaats waar het bloedvat is beschadigd. Een dergelijke trombocytenprop stopt wel de bloeding maar is op zich niet stevig genoeg; versteviging vindt plaats met behulp van de stollingseiwitten die als het ware als draden door het stolsel geweven worden. Hierdoor ontstaat er een definitief, stevig stolsel. Na enige tijd, als het bloedvat zich onder het stolsel heeft hersteld, wordt het stolsel weer opgelost. Hierbij spelen andere stollingseiwitten een rol. Bij patiënten die een tekort aan stollingseiwitten hebben, kan een bloeding langer duren dan normaal. Soms lukt het niet om een dergelijke bloeding zonder toevoeging van stollingsfactoren te stoppen
2. Antistoffen (immuunglobulinen) zijn vooral betrokken bij de bestrijding van infecties. In enkele gevallen kunnen immuunglobulinen ook een rol spelen bij het verhogen van een te laag aantal bloedcellen zoals bloedplaatjes of rode bloedcellen
3. Albumine is een eiwit dat in een grote hoeveelheid in het plasma voorkomt en van belang is voor het op peil houden van het bloedvolume. In een aantal geneesmiddelen zit een zeer geringe hoeveelheid albumine om te zorgen dat het geneesmiddel werkzaam blijft.

Medicijnen om de bloedaanmaak te stimuleren en bloedverlies te voorkomen

Erytropoëtine
Erytropoëtine komt van nature voor in het lichaam en stimuleert het beenmerg tot het aanmaken van rode bloedcellen. Erytropoëtine (Epo), dat ook kunstmatig in een laboratorium kan worden gemaakt, kan alleen via injecties onder de huid, of via een infuus worden toegediend. Het medicijn heeft als bijwerkingen o.a. griepachtige verschijnselen en hoofdpijn. Sporadisch komen hoge bloeddruk en trombose voor.

IJzer
IJzer is een essentiële bouwsteen voor het maken van rode bloedcellen. Bij een tekort ontstaat er een bloedarmoede. Als de aanmaak van rode bloedcellen wordt gestimuleerd met bijvoorbeeld Epo dan kan er een tekort aan ijzer ontstaan. Vandaar dat een behandeling met Epo vaak wordt gecombineerd met het gebruik van ijzer. IJzer kan gebruikt worden als tablet of toegediend worden via een infuus. De meest voorkomende bijwerkingen van ijzer zijn de maag- en darmbezwaren; misselijkheid, maagpijn, obstipatie of diarree.

Cyklokapron
Is een geneesmiddel met een zelfde werking als aprotinine.

Bloedsparende technieken

Preoperatieve poliklinische bloeddonatie
Bij een preoperatieve bloeddonatie wordt er enkele weken voor een operatie een halve liter bloed afgenomen en bewaard op het bloedtransfusielaboratorium. In de weken die volgen maakt het lichaam zelf weer de hoeveelheid afgenomen bloed aan. Deze procedure kan een aantal keren worden herhaald, zodat men bij de operatie kan beschikken over 1,5 tot 2 liter lichaamseigen bloed. Vaak wordt deze techniek gecombineerd met de toediening van erytropoëtine en ijzer.

Normovolemische hemodilutie
Bij normovolemische hemodilutie wordt voordat een operatie begint, bloed bij de patiënt afgenomen en in een zak bewaard. Deze zak blijft via een infuussysteem met de bloedbaan van de patiënt verbonden. Het bloed dat bij de patiënt wordt afgenomen wordt tegelijkertijd vervangen door een andere vloeistof, zodat het volume in de bloedvaten gelijk blijft. Aan het eind van de operatie, of indien nodig eerder, wordt het lichaamseigen bloed aan de patiënt teruggegeven.

Cell saving
Bij cell saving wordt het bloed dat tijdens de operatie verloren dreigt te gaan opgezogen en naar een apparaat geleid waarin dit bloed gewassen kan worden. Dit apparaat wordt een cell saver genoemd. Als het bloed gewassen is, wordt het vervolgens verzameld in een zak die via een transfusiesysteem met de bloedbaan van de patiënt is verbonden. Zonodig kan dit lichaamseigen bloed weer teruggegeven worden aan de patiënt.

Veno-veneuze bypass
In bepaalde omstandigheden kan bloedverlies verminderd worden door een omleiding aan te leggen rondom een gebied dat beschadigd is en bloedt.

Hemodialyse
Indien er voor een operatie sprake is van een slechte nierfunctie, dan kunnen zich stoffen in het bloed ophopen die normaliter door de nier in de urine worden uitgescheiden. Deze giftige stoffen kunnen tijdens een operatie tot een toename van bloedverlies leiden. Het is mogelijk om voorafgaand aan een operatie het bloed te spoelen en de giftige stoffen daarmee verwijderen. Bij dit spoelen (hemodialyse) wordt het bloed door een machine geleid waarmee de giftige stoffen verwijderd worden.

Tabel: gemaakte afspraken met de patiënt

	In het algemeen	Als tekort aan bloed of bloedcomponenten leidt tot ernstige ziekte of invaliditeit	Als tekort aan bloed of bloedcomponenten leidt tot overlijden
BLOEDCOMPONENTEN			
Rode bloedcel concentraat			
Bloedplaatjes concentraat			
Plasma			
Albumine			
Intraveneus immuunglobuline			
BLOEDSPARENDE TECHNIEKEN			
Preoperatieve poliklinische bloeddonatie			
Normovolemische hemodilutie			
Cell saving			
Veno-veneuze bypass			
Hemodialyse			
MEDICIJNEN ter stimulatie bloedaanmaak of beperken van bloedverlies			
Erytropoëtine			
IJzer			
Aprotinine			
Cyklokapron			

Per vakje aangeven: wel gebruiken of niet gebruiken

Bijlage 3

Behandelovereenkomst
Brief betreffende patiënt: ……
Geboren: ……
Wonende: …….te:……
Patienten-identificatienummer:…….

Plaats,
Datum: …….

Op …….zagen wij bovengenoemde patiënt op de polikliniek. Patiënt is bekend met …….. en zal binnenkort een ……. ondergaan. Patiënt is Jehovah's Getuige. Het gesprek heeft betrekking op het wel of niet gebruiken van bloed, bloedproducten, bloedsparende technieken, bloedaanmaak stimulerende en bloedstolling bevorderende medicatie.

Er werd uitleg gegeven over de bestanddelen van het bloed, hun functie en hoe bij verlies van bloed met dit verlies kan worden omgegaan. Er werd besproken welke bloedproducten er zijn, welke kunnen worden toegediend en welke transfusievervangende technieken gebruikt kunnen worden om het verlies te bepreken. Ook werd gesproken over bloedaanmaakstimulerende medicatie en stollingbevorderende medicatie.
Aan de patiënt werd de vraag voorgelegd wat voor hem/haar aanvaardbaar is in het algemeen, in omstandigheden waarbij het tekort aan bloed of bloedcomponenten zou leiden tot ernstige ziekte, invaliditeit of zelfs overlijden.
In bijgevoegde tabel heeft de patiënt aangegeven wat voor hem/haar aanvaardbaar en wenselijk is.

Ik, (naam van de patiënt)……. heb de uitleg begrepen, heb antwoord gekregen op al mijn vragen en ben akkoord met de inhoud van dit verslag.

Datum……Handtekening……..

Datum…….
Naam arts……..

Handtekening arts……

HOOFDSTUK 9: KWALITEITSSYSTEEM EN INDICATOREN

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt getracht om op basis van de richtlijn een handvat te bieden aan instellingen die een kwaliteitssysteem willen opzetten voor de keten van activiteiten rondom bloedtransfusie. Dit hoofdstuk beperkt zich daarbij tot de processen binnen het ziekenhuis en de transfusies van kort houdbare bloedproducten. Voor lang houdbare bloedproducten, die door de ziekenhuisapotheek worden verstrekt, geldt een andere logistiek. Sanquin Bloedvoorziening heeft een eigen kwaliteitssysteem.

In paragraaf 1 worden de begrippen kwaliteitssysteem en hemovigilantie besproken en wordt toegelicht waar een hemovigilantiesysteem in een ziekenhuis naar het oordeel van de richtlijnwerkgroep in hoofdlijnen aan moet voldoen.

In paragraaf 2 wordt de essentiële rol van een bloedtransfusiecommissie in het ziekenhuis belicht.

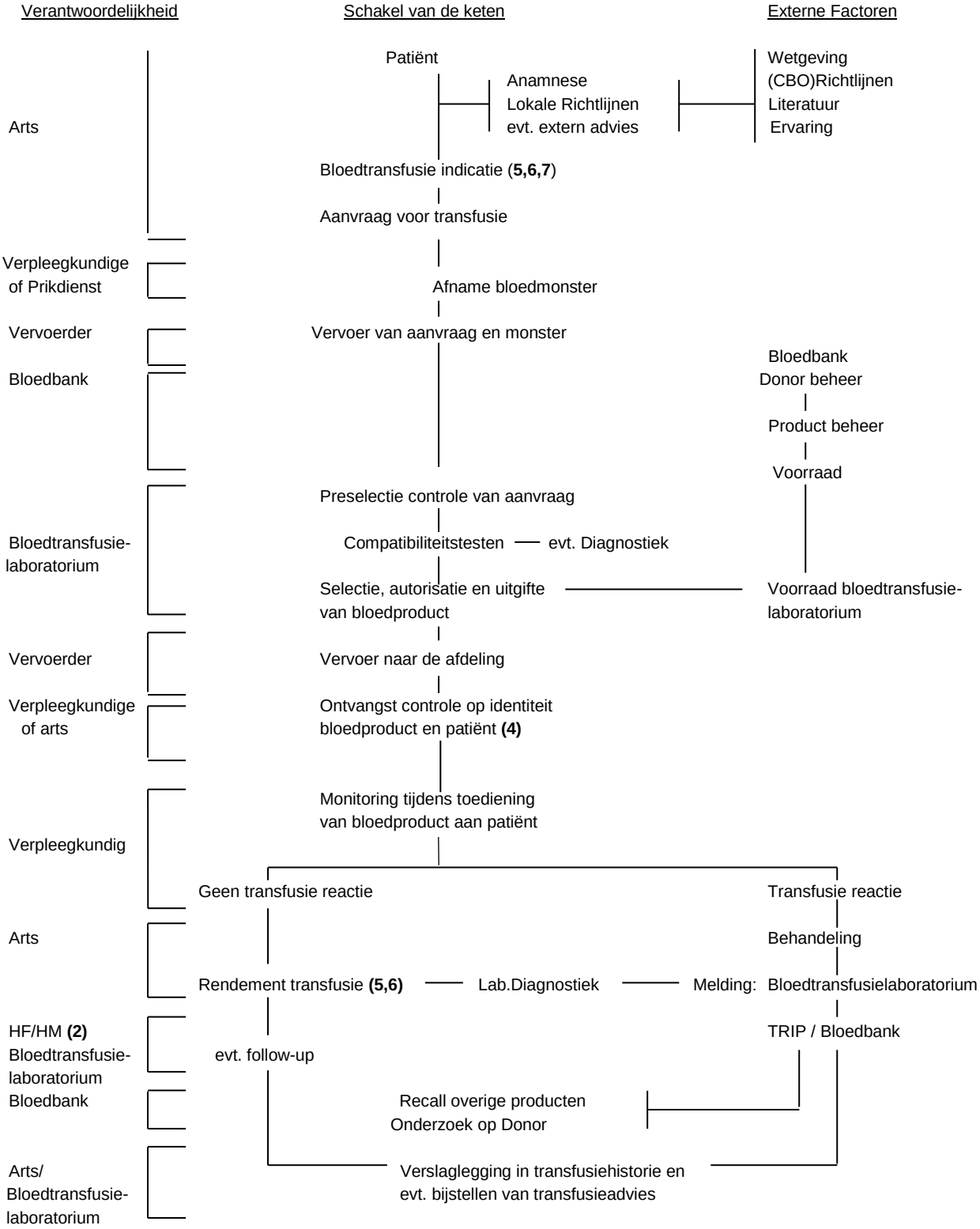
Paragraaf 3 beschrijft de noodzaak en eisen van een adequaat opleidingsniveau voor alle betrokken medewerkers in de bloedtransfusieketen.

Paragraaf 4 bevat algemene informatie over het toepassen van indicatoren. Daarnaast worden suggesties gedaan voor mogelijke indicatoren, waarmee inzicht kan worden verkregen in de kwaliteit van iedere stap. De richtlijnwerkgroep is van mening dat ieder ziekenhuis zelf moet vaststellen hoe het bloedtransfusieproces moet worden gecontroleerd, afhankelijk van de lokale omstandigheden. Indien ziekenhuizen echter (ook) dezelfde indicatoren gebruiken, wordt onderlinge vergelijking mogelijk. De richtlijnwerkgroep is ervan overtuigd dat dit de transparantie zal bevorderen en een bijdrage zal leveren aan het verbeteren van de kwaliteit, inclusief de indicatiestelling.

Paragraaf 5 omvat de door de werkgroep ontwikkelde set interne kwaliteitsindicatoren. Interne indicatoren kunnen gebruikt worden voor het bewaken en verbeteren van de zorgprocessen of beroepsuitoefening binnen de eigen instelling. Deze interne indicatoren kunnen een eerste aanzet geven tot het benoemen van een landelijke set kwaliteits-indicatoren.

Om de relaties tussen de verschillende onderdelen van de transfusieketen inzichtelijk te maken is figuur 1 opgenomen. Hierin is de bloedtransfusieketen weergegeven vanuit het perspectief van de aanvrager en is aangegeven wie voor welke stap verantwoordelijk is.

Figuur 1 De Transfusieketen (1,3,8)*



HF: hemovigilantiefunctionaris; HM hemovigilantiemedewerker

*** (nummers verwijzen naar paragraaf 9.4 : kwaliteitsindicatoren)**

9.1 Kwaliteitssysteem, accreditatie en hemovigilantie

9.1.1 Inleiding

De Kwaliteitswet Zorginstellingen is op 1 april 1996 in werking getreden en herzien in 2004. Deze wet stelt globale kwaliteitseisen aan de zorg en verwijst tevens naar de EU Richtlijn 2002/98/EG voor specifieke eisen (zie hoofdstuk 1. Wetgeving). Het ziekenhuis moet de algemene eisen die deze wet stelt, als ook de specifieke eisen van de EU Richtlijn 2002/98/EG, zelf nader uitvoeren en invullen. Deze ruime bepaling heeft voor de ziekenhuizen het gevolg dat ze zelf kunnen kiezen welk kwaliteitssysteem ze willen hanteren. Maar ziekenhuizen moeten, om zorg van goede kwaliteit te leveren, in ieder geval aan vier eisen voldoen:

1. Verantwoorde zorg: dit wil zeggen zorg van goed niveau, die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht is.
2. Op kwaliteit gericht beleid: dit betekent een goede organisatie waarbij in ieder geval duidelijk wordt wie welke werkzaamheden uitvoert en wie daarvoor verantwoordelijk is.
3. Kwaliteitssystemen: ziekenhuizen dienen een structureel kwaliteitssysteem op te zetten. Centraal in dit systeem dienen de expliciet geformuleerde normen te staan waaraan het ziekenhuis dient te voldoen;
4. Jaarverslag: ziekenhuizen dienen een jaarverslag over kwaliteit in de zorg uit te brengen.

9.1.2 Kwaliteitssystemen en accreditatie

Ieder transfusielaboratorium dient tenminste te voldoen aan één van de hieronder genoemde accreditatiesystemen, waarbij de voorkeur uitgaat naar het NEN-EN-ISO 15189 systeem, omdat daarin nadrukkelijk de vakinhoudelijke aspecten worden geaudit.
Bijna alle transfusielaboratoria zijn geaccrediteerd en voldoen daarmee aan nationale en internationale erkende normen, zoals onder andere de EU Richtlijn 2002/98/EG. Daarom is ten opzichte van de revisie van de Richtlijn Bloedtransfusie uit 2004 in deze revisie van de richtlijn een aantal hoofdstukken met normen en eisen komen te vervallen.

Het meest gebruikte kwaliteitssysteem in de bloedtransfusielaboratoria is de 4^{e} CCKL Praktijkrichtlijn (2005), die gebaseerd is op de NEN-EN-ISO 15189 *"Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence"*. De audits worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van het Bureau CCKL.
Daarnaast wordt ook onder verantwoordelijkheid van de Raad voor Accreditatie op basis van de NEN-EN-ISO 15189 (2007) geaudit. De eindverslagen van deze audits worden door één en dezelfde commissie (Commissie Accreditaties) beoordeeld, waardoor de accreditaties vergelijkbaar zijn.

Een andere vorm van accreditatie is volgens de NIAZ (Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg) norm, waarbij meestal ziekenhuisbreed gezamenlijk het accreditatietraject wordt doorlopen, en het INK-managementmodel (Instituut Nederlandse Kwaliteit) wordt gebruikt dat gebaseerd is ISO-9001.

In de Europese Richtlijn ”Guide to the preparation, use and quality Assurance of blood components“ (2008), uitgegeven door European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care zijn naast de normen voor de bloedbanken ook normen voor de transfusielaboratoria opgenomen.

Naast de eisen die de gebruikte kwaliteitssystemen aan het transfusielaboratorium stellen, is er ook nog de Raamovereenkomst (met addenda) van het ziekenhuis met Sanquin Bloedvoorziening, waarin alle rechten en plichten van beide partijen duidelijk zijn omschreven. In deze overeenkomst is de relatie van het ziekenhuis met Sanquin Bloedvoorziening formeel geregeld, zoals de wijze van bestellen, leveringstermijnen bij standaard- en spoedbestellingen, overdracht en controle van geleverde producten, minimale voorraad en dergelijke.

De opslag van bloedproducten bij Sanquin Bloedvoorziening of ziekenhuis alsmede het transport van Sanquin Bloedvoorziening naar ziekenhuis of het transport in het ziekenhuis van transfusielaboratorium naar de aanvragende afdeling moeten voldoen aan de eisen die zijn gesteld in de EU Richtlijn 2002/98/EG.

Norm

Het ziekenhuis dient te beschikken over een samenhangend kwaliteitssysteem ten aanzien van de transfusieketen, dat vastgelegd is in een kwaliteitshandboek en betrekking heeft op alle schakels van die keten.

Het kwaliteitssysteem dient periodiek, systematisch en volgens vastgelegde procedures conform de door de bloedtransfusiecommissie (zie paragraaf 9.2 Bloedtransfusiecommissie) vastgelegde normen te worden getoetst, bij voorkeur door zowel interne als externe instanties.

De organisatie dient zodanig te zijn opgezet, dat voor afnemers en controlerende instanties inzicht bestaat in de gebruikscijfers en de effecten van transfusie in relatie tot de specifieke patiëntenpopulatie, met als doel de effectieve en efficiënte toepassing van deze producten te bevorderen.

(Negatieve) gevolgen van transfusies, procedurefouten, klachten en andere afwijkingen dienen te worden vastgelegd samen met de genomen acties. Deze dienen conform de door de bloedtransfusiecommissie vastgestelde procedure te worden besproken en te worden gemeld aan de geëigende interne en externe gremia zoals Melding Incidenten Patiënten (MIP) en de Fouten, Ongevallen en ‘Near Accidents’ (FONA)-commissie, stichting Transfusie Reacties In Patiënten (TRIP) / Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) / Sanquin Bloedvoorziening. Voor details zie hoofdstuk 7 Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen (paragraaf 7.1). Aangetoond moet kunnen worden dat de genomen acties aanleiding geven tot relevante aanpassingen en verbeteringen.

9.1.3 Hemovigilantie

Algemeen
De TRIP definitie van hemovigilantie is het systematisch monitoren van bijwerkingen en nadelige incidenten in de gehele transfusieketen van donor tot patiënt, en daarnaast alles wat bij kan dragen aan een veiliger en effectiever gebruik van bloedproducten.
De definitie van hemovigilantie uit de “EU Blood Directive 2002/98/EC” is: een geheel van samenhangende surveillanceprocedures met betrekking tot ernstige nadelige of onverwachte incidenten of reacties bij donoren of ontvangers, en de epidemiologische follow-up van bloeddonoren.

De Kwaliteitswet zorginstellingen vereist een systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van zorg. Hiertoe dient de volledige transfusieketen van donor tot patiënt in kaart te zijn gebracht. Bloedbanken, ziekenhuislaboratoria en klinische afdelingen hebben daarbij ieder een eigen verantwoordelijkheid. De processen dienen echter goed op elkaar te zijn afgestemd. Er is een wettelijke verplichting alle (ernstige) bijwerkingen van transfusie te melden.
In Nederland werd hiertoe in 2001 de stichting TRIP opgericht. De stichting heeft tot doel inzicht te verkrijgen in de veiligheid van transfusie van bloedproducten en deze te verbeteren. Om de drempel zo laag mogelijk te houden worden reacties op vrijwillige en vertrouwelijke basis gemeld. De stichting is onafhankelijk van Sanquin Bloedvoorziening en de deelnemende ziekenhuizen. Wel is er een snel en goed contact met Sanquin Bloedvoorziening, met name waar het gaat om preventieve maatregelen die kunnen voortvloeien uit de gemelde bijwerking. Daarnaast moeten conform de EU Directive alle ernstige voorvallen (graad 2 en hoger) ook aan IGZ worden gemeld, die vervolgens een cumulatief jaarrapport naar de EU stuurt.

Uit ervaringen met dergelijke kwaliteitssystemen in andere landen (Groot-Brittannië/Frankrijk) blijkt dat een belangrijk deel van de ernstige transfusiereacties veroorzaakt wordt door administratieve fouten, verwisselingen en menselijk falen. Geautomatiseerde systemen kunnen een bijdrage leveren om deze fouten te voorkomen en de veiligheid te verbeteren. Automatisering van processen kan ook nieuwe problemen met zich meebrengen. Voor introductie dienen deze daarom grondig te worden geëvalueerd.
Een groot aantal medewerkers is betrokken bij de verschillende stappen van de bloedtransfusieketen; fouten worden gemakkelijk gemaakt als procedures onbekend zijn. Scholing van alle betrokken medewerkers is een voorwaarde (zie paragraaf 9.3 Opleidingen).
Transfusiereacties kunnen ook het gevolg zijn van afwijkingen in het toegediende product. De veiligheid is ermee gediend dat dergelijke accidenten onmiddellijk door het transfusielaboratorium aan de regionale Sanquin Bloedvoorziening worden gemeld, zodat deze adequaat kan reageren. Een en ander laat onverlet om calamiteiten en ongevallen te melden aan de daartoe aangewezen overheidsinstanties (IGZ). Zie verder hoofdstuk 7 paragraaf 7.1.

Norm

1. Het verdient aanbeveling in elk ziekenhuis waar bloedtransfusies toegediend worden, naast de wettelijk verplichte Hemovigilantiefunctionaris, ook een Hemovigilantiemedewerker in dienst te hebben die behalve het verzorgen van de juiste gegevens voor de meldingen van bijwerkingen en incidenten ook (bij)scholing op het gebied van hemovigilantie verzorgt. Om deze taken te kunnen vervullen dient een Hemovigilantiemedewerker in het algemeen minstens 8 uur per week te zijn aangesteld.
2. In instellingen waar bloedtransfusies worden gegeven dient een adequaat ziekenhuis-hemovigilantiesysteem toegepast te worden. Dit hemovigilantiesysteem dient in ieder geval de volgende elementen te bevatten:

- Eenduidige afspraken, procedures en werkvoorschriften voor de hele intra- en extramurale bloedtransfusieorganisatie, waaronder de controle bij overdracht van Sanquin Bloedvoorziening naar ziekenhuis, van transfusielaboratorium naar aanvragende afdeling als ook bij het toedienen aan de patiënt.
- Een systeem van voorlichting aan patiënten en ‘informed consent’ dat voldoet aan de eisen van de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO).
- Sluitende administratieve procedures voor de identificatie van patiënten, donoren en het van hen afgenomen onderzoeksmateriaal. In twee richtingen moet kunnen worden nagegaan wie welk bloedproduct heeft ontvangen.
- Een heldere aanvraagprocedure waarbij de aanvrager traceerbaar is en de indicatie (ook in de status) op schrift is gesteld.
- Een sluitende procedure waarbij gegarandeerd wordt dat bloedproducten slechts worden uitgegeven als de ABO/RhD bloedgroep van de patiënt uit tenminste twee onafhankelijk afgenomen monsters is bepaald. In spoedsituaties waarin dit niet mogelijk is dienen Bloedgroep O/RhD negatieve erytrocytenconcentraten en/of bloedgroep AB plasma te worden toegediend. (zie ook 3.6.1)
- De procedures voor het compatibiliteitsonderzoek van het laboratorium dienen conform de in hoofdstuk 3 Laboratoriumaspecten geformuleerde aanbevelingen te zijn.
- Er dient een centraal archief te zijn waarin patiënten bij wie ooit irregulaire erytrocyten antistoffen en andere transfusiegerelateerde antistoffen zijn aangetoond worden geregistreerd, en dat geraadpleegd wordt voor iedere uitgifte van producten. Het systeem dient bij voorkeur gekoppeld te zijn aan de landelijke database 'Transfusie Register Irregulaire antistoffen’ (TRIX).
- Een systematische controle van de patiënt voor, tijdens en na transfusie met documentatie ervan in het medisch dossier. In het medisch dossier moet in ieder geval zijn vermeld de indicatie tot transfusie, de begintemperatuur,bloed druk en polsfrequentie, het tijdstip van transfusie, het productnummer en het al dan niet optreden van bijwerkingen. De bijwerkingen moeten in de eerste plaats aan de behandelend (dienstdoende) arts gemeld worden en vervolgens aan het transfusielaboratorium, dat de meldingen registreert.

- Een centraal systeem in de instelling voor de registratie van bijwerkingen en incidenten. Alle bijwerkingen dienen aan TRIP te worden gemeld, en ernstige bijwerkingen (graad 2 en hoger) bovendien ook aan IGZ. Indien de bijwerking product gerelateerd is dient deze ook aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld. Elk ziekenhuis waar bloedtransfusies worden gegeven dient een hemovigilantiefunctionaris te hebben aangesteld die verantwoordelijk is voor de meldingen naar TRIP (zie ook Hoofdstuk 7). Fouten en incidenten dienen te worden besproken in de lokale bloedtransfusiecommissie (zie paragraaf 9.2 Bloedtransfusiecommissie) en vervolgens dienen acties besproken te worden die tot verbeteringen kunnen leiden.
- Een systeem van continue bijscholing van alle bij de bloedtransfusie betrokken professionals. De uitgifte van een bloedtransfusieboekje, het verzamelen van gebruikscijfers in relatie tot patiëntenpopulatie en het terugkoppelen daarvan naar de voorschrijvende artsen, alsook het (bij)scholen van analisten en verpleegkundigen kunnen hierbij een middel zijn.
- De lokale bloedtransfusiecommissie dient de intramurale transfusieketen te bewaken, bij voorkeur met behulp van het meten van indicatoren waarmee de kwaliteit van de diverse deelprocessen inzichtelijk kan worden gemaakt. Deze indicatoren worden bij voorkeur landelijk ontwikkeld, zodat een vergelijking tussen instellingen ('benchmarking') mogelijk wordt.

Verantwoordelijkheden

De Raad van Bestuur heeft de eindverantwoordelijkheid dat het ziekenhuis kan voldoen aan de wettelijke eis betreffende het melden van ernstige transfusiereacties. De benoeming van een hemovigilantiefunctionaris en hemovigilantiemedewerker voor de coördinatie van respectievelijk de uitwerking van de meldingen is essentieel voor een goed functionerend hemovigilantiesysteem. De praktische verantwoordelijkheid voor hemovigilantie berust in principe bij alle te onderscheiden professionals die betrokken zijn bij bloedtransfusie, ieder op zijn of haar eigen gebied. De bloedtransfusiecommissie is verantwoordelijk voor de coördinatie van de transfusieactiviteiten, de hierboven genoemde terugkoppeling van de gebruiksgegevens, het transfusiebeleid in het ziekenhuis en de kwaliteitscontrole (zie paragraaf 9.2 Bloedtransfusiecommissie). Vastgelegd dient te zijn wie voor welke schakel van de keten verantwoordelijk is en hoe de terugkoppeling is geregeld. Er dient vastgelegd te worden wie (eind)verantwoordelijk is voor de gegevensverzameling rondom bloedtransfusie en de rapportage van daaraan gerelateerde klachten en afwijkingen.

9.2 Bloedtransfusiecommissie

Algemeen

In de Kwaliteitswet Zorginstellingen wordt in artikel 8 bepaald dat de ziekenhuizen zorg dragen voor een zuinig en efficiënt gebruik van bloedproducten. In de 'Toelichting' bij dit artikel wordt gesteld dat richtlijnen, die ter zake kunnen doen, worden vastgelegd door ziekenhuisbesturen en worden opgesteld door in de ziekenhuizen werkzame bloedtransfusiecommissies.

Norm

In ieder ziekenhuis dient een bloedtransfusiecommissie aanwezig te zijn. De commissie vormt een overlegplatform tussen vertegenwoordigers van bloedgebruikende disciplines. De commissie stelt het transfusiebeleid in het ziekenhuis op en draagt dit uit naar alle betrokkenen. De commissie ziet erop toe dat van het beleid afgeleide afspraken worden uitgevoerd.

Verantwoordelijkheden

Het is de verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur van het ziekenhuis zorg te dragen voor een goed functionerende bloedtransfusiecomissie. De leden van de bloedtransfusiecommissie hebben een eigen professionele verantwoordelijkheid in het formuleren van het beleid. De lokale bloedtransfusiecommissie stelt het transfusiebeleid in het ziekenhuis op, bereidt de vaststelling van de protocollen op basis van de geldende richtlijnen door de Raad van Bestuur van het ziekenhuis voor en begeleidt de implementatie van deze richtlijnen. In ieder geval dient de commissie het transfusiebeleid te richten op een veilig, zuinig en efficiënt gebruik van bloedproducten. De bloedtransfusiecommissie toetst ook de uitvoering van de afspraken aan het beleid.

De bloedtransfusiecommissie is tevens verantwoordelijk voor het opstellen van een opleidingsplan voor alle betrokken medewerkers in het ziekenhuis (zie paragraaf 9.3 Opleidingen). Verder bespreekt de bloedtransfusiecommissie de meldingen van transfusiereacties en organiseert interne audits. De bloedtransfusiecommissie rapporteert daarover jaarlijks aan de Raad van Bestuur en aan de medische staf.

Eisen aan bloedtransfusiecommissie

Samenstelling: in een bloedtransfusiecommissie dienen bij voorkeur de volgende disciplines en instellingen zitting te hebben:

- bloedgebruikende disciplines;
- bloedtransfusielaboratorium;
- hemovigilantiefunctionaris en hemovigilantiemedewerker;
- verpleegkundigen;
- Sanquin Bloedvoorziening.

Vergaderfrequentie: een vergaderfrequentie van tenminste vier keer per jaar wordt aanbevolen.

Aandachtspunten

Punten die in ieder geval tot het aandachtsgebied van de bloedtransfusiecommissie behoren zijn:

- wijze van (positieve) identificatie: patiënt, bloedmonster, donorbloed;
- indicaties voor toediening van de verschillende bloedproducten;
- het gebruik van Type & Screen (T&S) en de chirurgische bloedbestellijst, indien vereist;
- procedures voor bestelling, levering en overdracht bloedproducten binnen het ziekenhuis;

- procedures voor bestelling, levering en overdracht bloedproducten buiten het ziekenhuis bijvoorbeeld thuis of in een verpleeghuis/woonzorgcentrum;
- bewaring van bloedproducten op de afdeling;
- procedures rondom toediening van bloedproducten;
- vastlegging in het dossier van de patiënt, toestemming tot en uitvoering van transfusie;
- transfusiereacties, melding, registratie en onderzoek;
- handelwijze niet-toegediende bloedproducten;
- uitvoering hemovigilantiebeleid, opstellen van aanbevelingen ter verbetering van het beleid;
- het gebruik van indicatoren voor het transfusiebeleid. Naast de onder paragraaf 9.4 genoemde indicatoren op basis van de richtlijn kan de bloedtransfusiecommissie ook zelf indicatoren definiëren;
- interne auditing, waaronder in ieder geval toetsing van de indicatiestelling;
- (bij)scholing voor alle betrokkenen in de transfusieketen;
- inhoud en vormgeving van de voorlichting over transfusiebeleid;
- voorlichting aan patiënten, zowel poliklinisch als klinisch.

9.3 Opleidingen

Algemeen

De opleiding rondom bloedtransfusie dient niet alleen onderdeel te zijn van het inwerkprogramma van nieuwe medewerkers maar ook deel uitmaken van het reguliere bijscholingsprogramma. Er is een groot aantal medewerkers betrokken bij de verschillende onderdelen van de bloedtransfusieketen. Door veranderende inzichten worden procedures regelmatig bijgesteld. Het onderwijs dient dan ook gericht te zijn op een breed scala van medewerkers werkzaam in het transfusielaboratorium, de operatieafdeling, de transportdienst, de klinische en poliklinische bloedafname, alsmede administratieve medewerkers op verpleegafdelingen en de medische en verpleegkundige staf (zie ook Hoofdstuk 2.4.1).

De bloedtransfusiecommissie bepaalt de scholingsbehoefte. Om dubbel werk te voorkomen verdient het aanbeveling om op landelijk niveau specifieke onderwijsmodules te ontwikkelen. Om de kennis over bloedtransfusie op peil te houden verdient het ook aanbeveling met enige regelmaat de (landelijke) Transfusiegids te updaten en te verspreiden.

Norm

Richtlijnen voor transfusie zijn alleen effectief als de medewerkers die er mee moeten werken ook het juiste kennis niveau hebben. Om dit doel te bereiken is een systeem van opleiding noodzakelijk waarvan de kwaliteit is gewaarborgd. Het is de taak van de locale bloedtransfusiecommissies om hiervoor normen op te stellen en de realisatie ervan te toetsen.

Eisen

- Nieuwe medewerkers moeten worden geschoold (met aandacht voor lokale afspraken).

- Bloedtransfusie moet onderdeel zijn van het reguliere bijscholingsprogramma van alle betrokken medewerkers.
- De deelname aan de opleiding dient geregistreerd en bewaakt te worden.
- De kennis over richtlijnen dient regelmatig onderzocht te worden met behulp van aselect samengestelde vragenlijsten. Hiaten in kennis dienen gericht hersteld te worden.
- De kerninformatie moet op eenvoudige wijze kunnen worden ingezien, bijvoorbeeld door het uitgeven van een (landelijke) Transfusiegids, maar ook door het toepassen van gebruikersvriendelijke software.

9.4 Indicatoren

9.4.1 Inleiding

Bewaking van de kwaliteit van bloedtransfusies is noodzakelijk. Doel van deze bewaking is niet zozeer het afleggen van externe verantwoording, maar meer het systematisch kunnen opsporen van mogelijkheden voor verbetering. Indicatoren kunnen hierbij een rol spelen. Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Indicatoren kunnen in 3 categorieën worden onderverdeeld:

- *Structuurindicatoren*

Structuurindicatoren geven informatie over de (organisatorische) randvoorwaarden waarbinnen zorg wordt geleverd. Een voorbeeld van een structuur indicator is ‘het al dan niet aanwezig zijn van een bloedtransfusiecommissie’.

- *Procesindicatoren*

Procesindicatoren geven informatie over de handelingen die binnen een zorgproces worden uitgevoerd om kwaliteit te leveren. Het kenmerk van procesindicatoren is dat ze direct beïnvloedbaar zijn: ze meten hoe (vaak) iets is gedaan. Een voorbeeld van een procesindicator is: ’ Het percentage erytrocytentransfusies met een pre-transfusie Hb > 6.0 mmol/L binnen 24 uur voor transfusie’.

- *Uitkomstindicatoren*

Uitkomstindicatoren geven informatie over de uitkomsten van zorgprocessen gemeten op patiëntniveau. Uitkomstindicatoren zijn van vele factoren afhankelijk en daardoor vaak moeilijk te herleiden tot directe patiëntenzorg. Een voorbeeld van een uitkomstindicator is: ‘het percentage patiënten met een transfusiereactie met ernst graad 2 en hoger’.

Uitkomstindicatoren benaderen het doel van indicatoren (het meten van kwaliteit van zorg) het beste. Via structuur- en procesindicatoren kan verder inzicht worden verkregen in mogelijke voorwaarden of processen die de zorg kunnen verbeteren.

Een aantal van de in dit hoofdstuk genoemde indicatoren is alleen toe te passen als zowel het ziekenhuis als het transfusielaboratorium beschikt over adequate ICT voorzieningen en

er adequate afspraken zijn gemaakt over de codering van patiëntencategorieën in diagnose behandelcombinaties (DBC) of ICD-10 codes. Helaas is dit nog niet overal het geval.

Naast het genereren van stuurinformatie moet er ook voor worden gezorgd dat er met die informatie actie ondernomen wordt ter verbetering van de kwaliteit van zorg. Er dient draagvlak te bestaan bij de werkers in het primaire proces, alsmede bij het management dat het opzetten van gegevensverzamelingen, het daadwerkelijk implementeren en monitoren van verbeteracties faciliteert.

9.4.2 Waarom interne indicatoren?

Een indicator heeft een soort signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van aspecten die samenhangen met de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Anderzijds kunnen indicatoren ertoe dienen om verantwoording af te leggen over de kwaliteit van zorg aan bijvoorbeeld overheidsinstellingen, zorgverzekeraars of patiënten. Men spreekt dan van externe indicatoren omdat deze een extern doel dienen. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van zorgverleners of instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Afhankelijk van het doel waarvoor en door wie ze gebruikt worden kan men dan van interne of externe indicatoren spreken.
De bij de onderhavige richtlijn Bloedtransfusie geformuleerde indicatoren zijn ontwikkeld door en voor zorgaanbieders en bedoeld om de kwaliteit van het transfusieproces te verbeteren. Het zijn derhalve interne indicatoren.

9.4.3 Hoe zijn de indicatoren tot stand gekomen?

De te ontwikkelen indicatoren dienen inzicht te geven in de kwaliteit van zorg. Dit kan verschillende kwaliteitsdomeinen betreffen, zoals: effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid of tijdigheid.
De interne indicatoren Bloedtransfusie zijn tot stand gekomen door de stappen uit de ‘Handleiding Indicatorenontwikkeling’ te volgen. Een uitgebreide beschrijving van deze stappen kunt u vinden in de ‘Handleiding Indicatorenontwikkeling’ beschikbaar op de website van het CBO (www.cbo.nl). Deze handleiding is afgeleid van het AIRE-instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Het AIRE-instrument is een methodologisch instrument dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. Bij het opstellen van de indicatoren zijn alle relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast.

De werkgroep richtlijn bloedtransfusie is gevraagd een subwerkgroep te vormen bestaande uit een klein aantal personen die zich gedurende de laatste fase van de revisie van de richtlijn (de fase van het bespreken en goedkeuren van de aanbevelingen) zou kunnen

buigen over het ontwikkelen van de interne indicatoren. Uiteindelijk is er een subwerkgroep van drie werkgroepleden gevormd die, ondersteund door het CBO, gewerkt heeft aan het ontwikkelen van de interne indicatoren.

De indicatoren subwerkgroep heeft op basis van de conceptrichtlijn Bloedtransfusie potentiële indicatoren geïnventariseerd die betrekking hebben op het aspect kwaliteit van zorg rondom de praktijk van bloedtransfusies. Er is tevens gezocht naar reeds ontwikkelde internationale indicatoren. Deze potentiële indicatoren zijn voorgelegd aan de gehele richtlijnwerkgroep en de werkgroepleden is gevraagd deze te becommentariëren, te prioriteren en men is uitgenodigd om aan te geven welke aspecten van de zorg, die een (veronderstelde) relatie met kwaliteit van zorg hebben, zij belangrijk achten. Deze aspecten zijn verwerkt om mogelijk vertaald te worden in een indicator. Dit heeft geresulteerd in een 'lijst' van indicatorenonderwerpen, welke in verschillende vergaderingen van de subwerkgroep en per email is doorgenomen. Vervolgens heeft er prioritering van indicatoren plaatsgevonden. Deze prioritering heeft plaatsgevonden op basis van methodologische eisen (denk aan validiteit, discriminerend vermogen en betrouwbaarheid), maar ook argumenten als registreerbaarheid en de mate waarin de indicatoren beantwoorden aan de specifieke doelen die de werkgroep heeft gesteld bij de revisie van de richtlijn hebben een rol gespeeld. De argumentatie om potentiële indicatoren te schrappen is gedocumenteerd.

De geselecteerde indicatoren zijn uitgewerkt in factsheets (zie paragraaf 9.4.5 Uitwerking indicatoren in factsheets). In een factsheet worden de eigenschappen van de indicator beschreven zoals het type indicator (proces, structuur, uitkomst) en op welk kwaliteitsdomein de indicator betrekking heeft. De conceptfactsheets zijn besproken door de bij de richtlijn betrokken kerngroep en voor commentaar voorgelegd aan de richtlijnwerkgroep. Daarna zijn de indicatoren tegelijkertijd met de richtlijn ter consultatie voorgelegd aan de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Tevens is een pilot uitgevoerd door TRIP waarin de indicatoren zijn getoetst op eenduidigheid en uitvoerbaarheid. Na het verwerken van de resultaten van de pilot en het commentaar uit de consultatieronde hebben de betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen (zie de inleiding van deze richtlijn) de uiteindelijke interne indicatoren geautoriseerd.

9.4.4 Gebruik en implementatie van indicatoren

Een uitspraak over de kwaliteit van de zorg bij bloedtransfusies is pas mogelijk als gemeten kan worden of voldaan wordt aan de kwaliteitscriteria zoals beschreven in de richtlijn. Met de indicatoren behorende bij de richtlijn Bloedtransfusie zoals ontwikkeld door de indicatoren subwerkgroep, acht de indicatoren subwerkgroep het mogelijk om de kwaliteit van zorg als individuele zorgverlener in kaart te brengen. Voor de geselecteerde en uitgewerkte indicatoren geldt dat de indicatoren subwerkgroep verwacht dat de uitgewerkte indicatoren valide zijn (*expertvaliditeit*), dat de indicatoren op betrouwbare wijze te meten zijn en dat de indicatoren onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten opleveren. Tevens is de indicatoren subwerkgroep van mening dat de indicatoren voldoende discrimineren, aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan. Tenslotte denkt de werkgroep dat controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen niet nodig is.

Uiteindelijk kunnen de resultaten van de indicatoren ook een aanzet geven tot het aanpassen of actualiseren van de richtlijn Bloedtransfusie.

Het daadwerkelijk invoeren en meten van deze indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de indicatoren subwerkgroep.

9.4.5 Uitwerking indicatoren in factsheets

In deze paragraaf worden de factsheets van de indicatoren gepresenteerd.

Indicator 1. Bloedtransfusiecommissie	
Relatie tot kwaliteit	De kwaliteitswet zorginstellingen vereist verantwoorde zorg te allen tijde voor alle patiënten. Bij het optimaliseren van de kwaliteit van bloedtransfusies spelen effectiviteit en veiligheid een belangrijke rol. In de vigerende richtlijn Bloedtransfusie is geformuleerd aan welke kwaliteitseisen bloedtransfusies dienen te voldoen zodat die veilig en effectief zijn. Het valt onder de verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur dat de medische staf van de instelling de kwaliteit van de uitgevoerde bloedtransfusies evalueert. Een lokaal ingestelde bloedtransfusiecommissie heeft daarbij als taak de landelijke richtlijn te vertalen in een lokaal protocol en om de kwaliteit van de bloedtransfusieketen te evalueren en de kwaliteit ervan te garanderen. De data die in evaluaties verzameld worden ten aanzien van de veiligheid en effectiviteit van de bloedtransfusies kunnen in deze bloedtransfusiecommissie besproken worden, inclusief casuïstiek. Een en ander kan leiden tot snelle aanpassing van het lokale protocol. Dit alles zou er toe moeten leiden dat de principes zoals die in de richtlijn zijn verwoord ook daadwerkelijk worden toegepast in de praktijk. Conform de Kwaliteitswet Zorginstellingen dient ieder ziekenhuis over een bloedtransfusiecommissie te beschikken. Aanbevolen wordt dat deze bloedtransfusiecommissie minimaal 4 keer per jaar bijeenkomt.
Operationalisatie	A. Is er in uw zorginstelling een bloedtransfusiecommissie? **Antwoordmogelijkheden:** Ja, er is een bloedtransfusiecommissie Nee, er is geen bloedtransfusiecommissie B. Zo ja, hoe vaak is de bloedtransfusiecommissie het afgelopen kalenderjaar bij elkaar gekomen? **Antwoordmogelijkheden:** **…. keer**
Definities	Niet van toepassing
In- en exclusiecriteria	Niet van toepassing
Type indicator	A. Structuurindicator B. Structuurindicator
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid

Het doel van de indicator
Een bloedtransfusiecommissie kan zorg dragen voor implementatie en borging van de richtlijn. De werkgroep verwacht dan ook een positieve correlatie tussen de aanwezigheid van een actieve Bloedtransfusiecommissie en positieve/goede scores voor de overige indicatoren.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft
De indicator heeft betrekking op de zorginstelling als geheel en op alle specialismen betrokken bij bloedtransfusies. In een bloedtransfusiecommissie dienen bij voorkeur de volgende disciplines en instellingen zitting te hebben: bloedgebruikende disciplines, bloedtransfusielaboratorium, hemovigilantiefunctionaris en hemovigilantiemedewerker, verpleegkundigen en KCD (Klinisch Consultatieve Dienst) arts van Sanquin Bloedvoorziening.
Dit betekent dat de belangrijkste specialismen die zich bezig houden met bloedtransfusies vertegenwoordigd dienen te zijn in deze commissie. De werkgroep is van mening dat in elk ziekenhuis een bloedtransfusiecommissie tot taak heeft zorg te dragen voor onder andere protocolontwikkeling, toetsing van de uitvoering van de afspraken aan het beleid, evaluatie van bloedtransfusies en het opstellen van kwaliteitsnormen van een opleidingsplan voor alle betrokken medewerkers in het ziekenhuis en het toetsen hiervan. De Raad van Bestuur heeft hierbij wettelijk een voorwaardenscheppende en toezichthoudende taak.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Er is geen vergelijkend onderzoek verricht waaruit afgeleid zou kunnen worden dat een actieve bloedtransfusiecommissie de kwaliteit van bloedtransfusies verbetert. Echter om tot een adequate implementatie en regelmatige evaluatie van de richtlijn te komen in elke zorginstelling lijkt een centrale bloedtransfusiecommissie een voor de hand liggende keuze.
Het valt onder de verantwoordelijkheid van de instelling (Raad van Bestuur) en van de medische staf de kwaliteit van de bloedtransfusies te evalueren. Het streven zou moeten zijn dat de kwaliteit van alle in Nederland uitgevoerde bloedtransfusies door een locale commissie geborgd wordt.

Mogelijkheden tot verbetering
Daar waar geen bloedtransfusiecommissie bestaat (indicator 1A) kan deze ingesteld worden. Daar waar wel een bloedtransfusiecommissie bestaat maar deze minder dan 4 keer per jaar bij elkaar komt kan benchmarking van indicator 1B er toe bijdragen dat de commissie actiever wordt. De werkgroep verwacht dat in de meeste ziekenhuizen een bloedtransfusiecommissie bestaat maar dat deze vaak minder dan 4 keer bij elkaar zal komen.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Er wordt geen betekenisvolle case-mix problematiek verwacht.

Literatuur

1. Wet inzake bloedtransfusie, Kwaliteitswet Zorginstellingen.
2. ‘‘Sanguis sanus sanat’’. Veiligheid van bloedverstrekking en bloedgebruik in de Nederlandse ziekenhuizen. Inspectie voor de Gezondheidszorg, oktober 2001.

Indicator 2. Hemovigilantiemedewerker	
Relatie tot kwaliteit	Hemovigilantie is het complex aan maatregelen dat nodig is om inzicht te verkrijgen in de veiligheid en kwaliteit van de bloedtransfusieketen. Hemovigilantie heeft tot doel dit inzicht te verkrijgen om zodoende de kwaliteit van de bloedtransfusieketen en dus van de betreffende zorg te verbeteren. De verantwoordelijkheid voor hemovigilantie berust in principe bij alle te onderscheiden professionals die betrokken zijn bij bloedtransfusie, ieder op zijn of haar eigen gebied. De lokale bloedtransfusiecommissie is verantwoordelijk voor het transfusiebeleid in het ziekenhuis en de kwaliteitscontrole. Vastgelegd dient te zijn wie voor welke schakel van de keten verantwoordelijk is en hoe de terugkoppeling is geregeld. Er dient vastgelegd te worden wie (eind)verantwoordelijk is voor de gegevensverzameling rondom bloedtransfusie en de rapportage van daaraan gerelateerde klachten en afwijkingen. In de vigerende richtlijn Bloedtransfusie wordt aanbevolen om in instellingen waar bloedtransfusies worden gegeven een hemovigilantiemedewerker aan te stellen (zie paragraaf 9.1.3 en Hoofdstuk 7).
Operationalisatie	A. Is in uw ziekenhuis een hemovigilantiemedewerker werkzaam? **Antwoordmogelijkheden:** JA/NEE B. Zo ja: hoeveel uren besteedt deze persoon per week aan hemovigilantietaken? **Antwoordmogelijkheden:** …. uur per week
Definities	Hemovigilantiemedewerker: De TRIP definitie van hemovigilantie is het systematisch monitoren van bijwerkingen en nadelige incidenten in de gehele transfusieketen van donor tot patiënt, en daarnaast alles wat bij kan dragen aan een veiliger en effectiever gebruik van bloedproducten. De definitie van hemovigilantie uit de “EU Blood Directive 2002/98/EC” is: een geheel van samenhangende surveillanceprocedures met betrekking tot ernstige nadelige of onverwachte incidenten of reacties bij donoren of ontvangers, en de epidemiologische follow-up van bloeddonoren. Een hemovogilantiemedewerker is een persoon die de taak heeft om bovenstaande aspecten tot uitvoering te brengen.
In- en exclusiecriteria	Niet van toepassing
Type indicator	A. Structuurindicator B. Structuurindicator
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, doelmatigheid, effectiviteit.

Het doel van de indicator

Het doel van de indicator is om vast te stellen of in de instelling een hemovigilantiemedewerker werkzaam is die als taak heeft het complex aan maatregelen dat nodig is om inzicht te verkrijgen in de veiligheid en kwaliteit van de bloedtransfusie keten uit te voeren. Hemovigilantie en de werkzaamheden van een hemovigilantiemedewerker hebben daarmee als doel hier lering uit te trekken om zodoende de kwaliteit van deze zorg te verbeteren. De werkgroep verwacht dan ook een positieve correlatie tussen de tijdsbesteding van een hemovigilantiemedewerker in een instelling en een positieve/goede score bij de overige indicatoren

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De indicator heeft betrekking op alle afdelingen en andere bedrijfsonderdelen van zorginstellingen die betrokken zijn bij de bloedtransfusieketen in de zorginstelling.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

De Kwaliteitswet zorginstellingen vereist een systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van zorg. Hiertoe dient de volledige transfusieketen van donor tot patiënt in kaart te zijn gebracht. Sanquin Bloedvoorziening, ziekenhuislaboratoria en klinische afdelingen hebben daarbij ieder een eigen verantwoordelijkheid. De processen dienen goed op elkaar te zijn afgestemd. Er is een wettelijke verplichting alle (ernstige) bijwerkingen van transfusie te melden. De werkgroep is van mening dat een adequaat ziekenhuis-hemovigilantiesysteem en de aanstelling van een hemovigilantiemedewerker belangrijk kunnen bijdragen aan deze systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van de Nederlandse bloedtransfusiepraktijk.

Mogelijkheden tot verbetering

De werkgroep verwacht dat in Nederlandse ziekenhuizen nog niet overal een hemovigilantiemedewerker voor minimaal 8 uur per week werkzaam is. Verwacht wordt dan ook dat er mogelijkheden tot verbetering op dit punt aanwezig zijn.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

De indicator betreft een structuurindicator die niet afhankelijk is van case mix. Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is daarom niet nodig volgens de werkgroep.

Indicator 3. Operationalisatie: laboratoriuminformatiesysteem.	
Relatie tot kwaliteit	Zonder een elektronisch Ziekenhuis Informatiesysteem en een elektronisch informatiesysteem van het Bloedtransfusielaboratorium is het bemonsteren van procesindicatoren erg veel werk en zal daarom in de praktijk niet of bijna niet gebeuren. De werkgroep is van mening dat procesindicatoren, zoals de indicatoren 5 t/m 7, een uiterst nuttig hupmiddel zijn om de kwaliteit van de bloedtransfusieketen in een ziekenhuis in kaart te brengen en waar nodig te verbeteren.
Operationalisatie	Welke van de volgende procesindicatoren kunt u met behulp van uw ziekenhuis- cq. (Bloedtransfusie-) laboratoriuminformatie-systeem genereren? **Antwoordmogelijkheden** Indicator 5: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE Indicator 6: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE Indicator 7: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE
Definities	Niet van toepassing
In- en exclusiecriteria	Niet van toepassing
Type indicator	Structuurindicator
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, doelmatigheid

Het doel van de indicator
Het doel van deze indicator is inzicht te krijgen in de mate waarin onderhavige indicatoren uit het ziekenhuis- cq. bloedtransfusielaboratorium informatiesysteem te genereren zijn. Het afgeleide doel is het realiseren van een optimale inrichting van de registratie van gegevens waarbij gericht op kwaliteitsindicatoren gezocht kan worden.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft
Deze indicator heeft betrekking op alle zorginstellingen waar bloedproducten aan patiënten worden toegediend.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Zonder een elektronisch Ziekenhuis Informatiesysteem en een elektronisch informatie-systeem van het Bloedtransfusielaboratorium is het bemonsteren van procesindicatoren erg veel werk en zal daarom in de praktijk niet of bijna niet gebeuren. De werkgroep is van mening dat de in de operationalisatie genoemde procesindicatoren een uiterst nuttig hulpmiddel zijn om te kwaliteit van de bloedtransfusieketen in een ziekenhuis in kaart te brengen en waar nodig te verbeteren.

Mogelijkheden tot verbetering
De werkgroep verwacht dat er in de Nederlandse ziekenhuizen nog veel mogelijkheden tot verbetering zijn op het gebied van optimalisatie in de registratie van zorginhoudelijke parameters zoals procesindicatoren voor de kwaliteit van de bloedtransfusieketen in het ziekenhuis.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Niet van toepassing.

Literatuur

1. The specification and use of Information Technology (IT) systems in Blood Transfusion Practice British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. 2006 http://www.bcshguidelines.com/.
2. Guideline on the Administration of Blood Components British Committee for Standards in Haematology 2009 http://www.bcshguidelines.com/.

Indicator 4. Elektronische pre-transfusie identificatiecontrole	
Relatie tot kwaliteit	Uit ervaringen met kwaliteitssystemen in landen als Groot-Brittannië, Frankrijk en Nederland blijkt dat een belangrijk deel van de ernstige transfusiereacties veroorzaakt wordt door administratieve fouten, verwisselingen en menselijk falen. Geautomatiseerde systemen kunnen een bijdrage leveren om deze te voorkomen en de veiligheid te verbeteren. Automatisering van processen kan ook nieuwe problemen met zich meebrengen. Voor introductie dienen deze daarom grondig te worden geëvalueerd. In de vigerende richtlijn Bloedtransfusie wordt aanbevolen dat er gebruik gemaakt wordt van een elektronische identificatiecontrole van patiënten en eenheden bloedproducten voorafgaand aan bloedtransfusies (zie Hoofdstuk 3).
Operationalisatie	Wordt er in uw instelling aan het bed, voorafgaand aan bloedtransfusies, gebruik gemaakt van een elektronische identificatiecontrole van de koppeling van de eenheid bloedproduct aan de patiënt? **Antwoordmogelijkheden:** JA/ Op een beperkt aantal klinische afdelingen/ NEE
Definities	Elektronische identificatiecontrole = controle op de identiteit van patiënten en bloedproducten door middel van een geautomatiseerd systeem.
In- en exclusiecriteria	Niet van toepassing
Type indicator	Structuurindicator
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, doelmatigheid, effectiviteit

Het doel van de indicator
Het doel van de indicator is om te meten of er een geautomatiseerd systeem in de instelling gebruikt wordt ter identificatiecontrole van patiënten en bloedproducten voorafgaand aan bloedtransfusies. Daar geautomatiseerde systemen kunnen bijdragen aan het voorkomen van fouten en daarmee aan het vergroten van veiligheid van zorg is het afgeleide doel van deze indicator het stimuleren van het implementeren van een dergelijk automatisch systeem in instellingen. De werkgroep verwacht dan ook een (negatieve) correlatie van de indicator met aan TRIP gemelde hemolytische transfusiereacties en/of near-misses per ziekenhuis.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft
Deze indicator heeft betrekking op alle afdelingen van zorginstellingen waar bloedproducten aan patiënten worden toegediend.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
De Kwaliteitswet zorginstellingen vereist een systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van zorg. Hiertoe dient de volledige transfusieketen van donor tot patiënt in kaart te zijn gebracht. Sanquin Bloedvoorziening, ziekenhuislaboratoria en klinische afdelingen hebben daarbij ieder een eigen verantwoordelijkheid. Het implementeren van een geautomatiseerd systeem ter identificatiecontrole van patiënt en bloedproducten kan in de Nederlandse bloedtransfusiepraktijk belangrijk bijdragen aan deze bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van zorg.

Mogelijkheden tot verbetering
De werkgroep verwacht dat in zeer weinig Nederlandse ziekenhuizen een geautomatiseerd systeem geïmplementeerd is ter identificatiecontrole van patiënten en bloedproducten voor bloedtransfusie maar dat wel in veel ziekenhuizen plannen bestaan om dit te realiseren. Verwacht wordt dan ook dat de mogelijkheden tot verbetering op dit punt zeker aanwezig zijn.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
De indicator betreft een structuurindicator die niet afhankelijk is van case-mix. Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is daarom niet nodig volgens de werkgroep.

Indicator 5. Indicatiestelling van erytrocytentransfusies	
Relatie tot kwaliteit	Erytrocyten worden getransfundeerd ter bestrijding of voorkómen van symptomen van een tekort aan zuurstoftransportcapaciteit van het bloed. De transfusie van erytrocyten kan bij patiënten met symptomen van anemie vaak heilzaam zijn en in sommige gevallen zelfs levensreddend. De waarde van het hemoglobine niveau waarbij transfusie noodzakelijk wordt geacht, is sterk afhankelijk van leeftijd en bijkomende ziekte en wordt uiteindelijk bepaald door de behandelend arts. Ondanks de groeiende ontwikkeling in onderzoek en literatuur over de restricties en het aantal complicaties bij de transfusie van erytrocyten en het beschikbaar zijn van Richtlijnen (zie hoofdstuk 4 en 5), komt wijdverbreid en willekeurig gebruik van erytrocytentransfusies nog steeds voor. (Gombotz 2007). Onderhavige Richtlijn Bloedtransfusie geeft zowel aanbevelingen over de indicatiestelling als de follow-up van erytrocytentransfusies. Experts zijn het er over eens dat een transfusie 'bijna altijd geïndiceerd is' bij patiënten met een Hb < 4 mmol/L en 'zelden geïndiceerd' is bij patiënten met een Hb > 6 mmol/L. Bij patiënten met Hb tussen 4 en 6 mmol/L zal het besluit voor transfusie of geen transfusie gebaseerd moeten worden op het 'risico op complicaties door inadequate oxygenatie'. Dit dient op basis van het klinisch inzicht van de arts ingeschat te worden. In de Richtlijn Bloedtransfusie is dit vertaald in de

	zogenaamde 4-5-6-regel als aanbeveling voor transfusietriggers bij acute anemie (Hoofdstuk 5). Bij chronische anemie worden triggers op basis van leeftijd aanbevolen (Hoofdstuk 4), de hoogste trigger is daarbij 6 mmol/L. Uit literatuur valt echter op te maken dat er regelmatig erytrocytentransfusies worden gegeven aan patiënten met een Hb van 6-7,5 mmol/L. Voor de operationalisatie van deze indicator is voornamelijk om practische redenen gekozen voor een window van 72 uur vóór transfusie zodat zowel de poliklinische als klinische patiënten kunnen worden geïncludeerd.
Operationalisatie	Het percentage erytrocytentransfusies waarbij het pre-transfusie Hb binnen 72 uur voor transfusie ≤ 6.0 mmol/L bedroeg.
Teller	Aantal erytrocytentransfusies waarbij het pre-transfusie Hb binnen 72 uur voor transfusie ≤ 6.0 mmol/L bedroeg.
Noemer	Aantal toegediende erytrocyten eenheden
Definities	Pre-transfusie Hb = laagste Hb < 72 uur vóór transfusie. Nawaarde = Hb binnen 72 uur na transfusie. De aantallen mogen ook uit een representatieve steekproef verkregen zijn.
In- en exclusiecriteria	**Exclusiecriterium:** Pediatrische eenheden en wisseltransfusies.
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, tijdigheid, doelmatigheid

Het doel van de indicator
Het doel van deze indicator is een indruk te krijgen van het percentage klinisch niet-geïndiceerde transfusies van erytrocyten.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft
Deze indicator heeft betrekking op de ziekenhuisbrede toepassing van erytrocyten-transfusies.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Verschillende organisaties hebben de afgelopen jaren richtlijnen gepubliceerd met betrekking tot het gebruik van erytrocyten. Deze richtlijnen gaan ervan uit dat bij een Hb > 6 mmol/L een bloedtransfusie weinig positieve effecten zal hebben, dat bij een Hb < 4 mmol/L een transfusie vaak van nut is en dat bij een Hb tussen 4 en 6 mmol/L het van patiëntenkenmerken afhankelijk is of er een positief effect van de transfusie verwacht mag worden. Ook de vigerende Nederlandse richtlijn Bloedtransfusie ondersteunt deze stelling.
De werkgroep gaat ervan uit dat er evenals elders in Europa (onder andere Gombotz 2007) ook in Nederlandse ziekenhuizen, ondanks wat in de Nederlandse en internationale richtlijnen hierover wordt gesteld, transfusies van erytrocyten plaatsvinden die niet conform de vigerende richtlijnen gegeven zijn. De gangbare periode van 24 uur vóór transfusie is hier niet gekozen, zodat ook de poliklinische Hb controles hierin kunnen worden meegenomen. De verwachting is derhalve dat variatie in toepassing aanwezig is en dat de kwaliteit van zorg op dit punt te verbeteren is.

Mogelijkheden tot verbetering

Er zijn mogelijkheden tot verbetering door het volgen van de aanbeveling om bij een pre-transfusie Hb > 6 mmol/L geen transfusie van erytrocyten toe te passen. De werkgroep verwacht dat de mogelijkheden tot verbetering groot zijn omdat compliance met de richtlijn op dit punt niet wijdverbreid is in de praktijk van de Nederlandse ziekenhuizen.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Het betreft een procesindicator die niet sterk afhankelijk is van case mix. Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Literatuur

1. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992;116:403-6.
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001;113:24-31.
3. Consensus conference: perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988;260:2700-3.
4. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusions for adults and children. Can Med Assoc J 1997;156 (Suppl 11):S1-25.
5. Goodnough LT. Transfusion triggers. Surgery. 2007;142: S67-70.
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MQ, Marshall J, Martin C, 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;340: 409-17.
7. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 1996;84:732-47.
8. Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, Lee RJ, MacKirdy F, McClelland DB, et al. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. Transfusion. 2004;44:1405-1411.
9. Gombotz et al. Transfusion 2007;47:1468-80.
10. Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Doree CJ, Roberts DJ, Murphy MF. Improving the evidence base for transfusion medicine: the work of the UK systematic review initiative. Transfus Med 2009 Apr;19(2):59-65.
11. Maki T. Optimizing blood usage through benchmarking. Transfusion 2007 Aug;47(2 Suppl):145S-8S.

Indicator 6. Indicatiestelling en meten effect van trombocytentransfusies	
Relatie tot kwaliteit	Het toedienen van trombocytenconcentraten beoogt de primaire hemostase te verbeteren met als doel de bloedingsneiging te verminderen ofwel een manifeste bloeding te behandelen bij patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie. De vigerende richtlijn Bloedtransfusie geeft uitvoerige aanbevelingen voor trombocytentriggers en streefwaarden voor profylactische en therapeutische trombocytentransfusies. Echter, in de praktijk worden trombocytentransfusies (vaak onterecht) gegeven zonder voorafgaand aan de transfusie en/of na de transfusie de trombocyten waarde te bepalen. Het aantal trombocyten vóór de transfusie dient idealiter zo kort mogelijk daarvoor te worden bepaald en een nawaarde 10 minuten tot 1 uur (1 uurs nawaarde) of 16-24 uur (24 uurs nawaarde) na de transfusie.

	Omdat klinische patiënten vaak maar één keer per dag (’s ochtends) geprikt worden, wordt voor de voorwaarde een periode van 12 uur gehanteerd. De nawaarde dient binnen 24 uur na transfusie gemeten te zijn. Omdat bij sommige patiënten die trombocyten krijgen (bijvoorbeeld bij massaal bloedverlies) trombocytentransfusies geïndiceerd kunnen zijn zonder dat een voorwaarde bekend is, heeft de werkgroep ervoor gekozen voor deze indicator alleen hemato-oncologische patiënten te includeren.
Operationalisatie	Het percentage trombocytentransfusies waarbij < 12 uur vóór transfusie en < 24 uur na transfusie de trombocytenwaarde is gemeten.
Teller	Aantal trombocytentransfusies waarbij < 12 uur vóór transfusie en < 24 uur na transfusie de trombocytenwaarde is gemeten.
Noemer	Aantal toegediende trombocyteneenheden
Definities	Niet van toepassing
In- en exclusiecriteria	**Inclusiecriterium:** Hematologische of oncologische patiënten die een trombocytentransfusie krijgen.
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, tijdigheid, doelmatigheid

Het doel van de indicator

Het doel van deze indicator is om in kaart te brengen bij welk percentage van trombocytentransfusies aan hematologische of oncologische patiënten er zowel een pre-transfusie waarde als een post-transfusie waarde en/of gradering van bloeding is gemeten. Hiermee wordt in kaart gebracht welk deel van de trombocytentransfusies juist geïndiceerd en juist geëvalueerd is.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

Deze indicator is van toepassing op de ziekenhuisbrede toepassing van trombocytentransfusies bij hematologische en oncologische patiënten.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Het toedienen van trombocyten dient op basis van een medische indicatie plaats te vinden. Om deze reden is het van belang om voorafgaand aan de transfusie de noodzaak ervan vast te stellen door middel van een voorwaarde-meting en nawaarde-meting. De waarde na de transfusie dient te worden gemeten om het effect van de transfusie te evalueren.

Mogelijkheden tot verbetering

De werkgroep verwacht dat de mogelijkheden tot verbetering groot zijn omdat compliance met de richtlijn op dit punt niet wijdverbreid is in de praktijk van de Nederlandse ziekenhuizen.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Het betreft een procesindicator die niet sterk afhankelijk is van case mix. Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Literatuur

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion Practice and Adjuvant Therapies: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology. 2006;105:198-208.
2. Blajchman MA. Landmark studies that have changed the practice of transfusion medicine. Transfusion. 2005;45:1523-1530.
3. Bosly A, Muylle L, Noens L, Pietersz R, Heim D, Hubner R, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. Acta Clinica Belgica, 2007;62-1.
4. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med.1997;337:1870-5.
5. Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion: a prospective randomized, double-blind clinical study. Ann Surg 1986;203:40-8.
6. Transfusion alert indications for the use of red blood cells, platelets, and fresh frozen plasma. National Heart Lung and Blood Institute retreived April 16, 2008 from the world wide web at http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/index.htm.
7. Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Doree CJ, Roberts DJ, Murphy MF. Improving the evidence base for transfusion medicine: the work of the UK systematic review initiative. Transfus Med 2009 Apr;19(2):59-65.
8. Maki T. Optimizing blood usage through benchmarking. Transfusion 2007 Aug;47(2 Suppl):145S-8S.

Indicator 7 Traceerbaarheid	
Relatie tot kwaliteit	Bloed is een waardevol product dat beperkt voorhanden is. De richtlijn Bloedtransfusie bevat een groot aantal aanbevelingen om verspilling van bloedproducten te minimaliseren. Als wordt voldaan aan de wettelijke eis (EU Directive) dat alle bloedproducten traceerbaar zijn, kan o.a. inzicht worden verkregen over de mate van verspilling. De werkgroep denkt dat lang niet alle ziekenhuizen aan deze eis voldoen.
Operationalisatie	Van welk percentage niet naar het bloedtransfusielaboratorium geretourneerde eenheden heeft het laboratorium een bevestiging van toediening ontvangen?
Teller	Aantal eenheden waarvan aan het bloedtransfusielaboratorium de toediening bevestigd is.
Noemer	Totaal aantal uitgegeven, niet aan het bloedtransfusielab geretourneerde eenheden.
In- en exclusiecriteria	geen
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Doelmatigheid

Het doel van de indicatoren
Het doel van indicator 7 is in kaart te brengen of voldaan wordt aan de EU- eisen wat betreft traceerbaarheid van bloedproducten. De verkregen informatie uit deze indicator geeft aan of de instelling voldoet aan de gestelde wettelijke eisen. Idealiter zou iedere instelling deze vraag met 'ja' moeten kunnen beantwoorden. De verwachting is echter dat nog niet iedere instelling aan deze eis kan voldoen. Indicator 7 moet informatie geven over de effectiviteit van de traceerbaarheid in het ziekenhuis.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft
Deze indicator is van toepassing op het ziekenhuisbrede gebruik van (kort houdbare) bloedproducten.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Voor de traceerbaarheid van alle kort houdbare bloedproducten in het ziekenhuis is het van belang dat een goed werkend systeem is ingevoerd voor het bevestigen van een toediening van een eenheid.

Mogelijkheden tot verbetering
De werkgroep verwacht dat de mogelijkheden tot verbetering groot zijn en dat compliance met de richtlijn op dit punt niet wijdverbreid is in de praktijk van de Nederlandse ziekenhuizen.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Indicator 7 betreft een procesindicator die niet sterk afhankelijk is van case mix. Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is daarom niet nodig volgens de werkgroep.

Literatuur

1. College of American Pathologists Q-Tracks program'.
2. EU Directive 2002/98/EG.
3. ''Sanguis sanus sanat''. Veiligheid van bloedverstrekking en bloedgebruik in de Nederlandse ziekenhuizen. Inspectie voor de Gezondheidszorg, oktober 2001.
4. Maki T. Optimizing blood usage through benchmarking. Transfusion 2007 Aug;47(2 Suppl):145S-8S.
5. Sekimoto M et al. Risk-adjusted assessment of incidence and quantity of blood use in acute – care hospitals in Japan: an analysis using administrative data.Vox Sanguinis 2010;98: 538-546.

ADDENDUM 4: NIEUWE EN GEWIJZIGDE AANBEVELINGEN, WETGEVING EN INDICATOREN IN DE NIEUWE CBO RICHTLIJN

Geel: nieuw
Turquoise: gewijzigd

Hoofdstuk 1: Wetgeving blz. 13

1.1 Geneesmiddelenwet (Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden (Stb. 93, 2007) blz 13

Volgens de definitie van het begrip 'geneesmiddel' in de Geneesmiddelenwet (voorheen de Wet op de geneesmiddelenvoorziening, de WOG) zijn bloedproducten (zie art. 1 lid 1 d) geneesmiddelen. Onder het regime van de Geneesmiddelenwet vallen bloedproducten die binnen de Europese Unie als geneesmiddel worden aangeduid (bijvoorbeeld albumine, stollingsfactor VIII) of door middel van een industrieel procédé is bewerkt met het oog op de bereiding van geneesmiddelen. Alle andere bloedproducten (bloed, plasma of bloedcellen van menselijke oorsprong) zijn van de toepassing van deze wet uitgezonderd. Op deze producten is de Wet inzake bloedvoorziening (Wibv) van toepassing.

1.3 Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl; Stb. 90, 2003) blz. 13

In 2007 heeft de EU-richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen geleid tot wijziging van de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl). In verband hiermee is tevens het op de Wvkl gebaseerde Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006 (Stb. 2007, 57 en 58) vastgesteld. De reikwijdte van de Wvkl is uitgebreid. Ook instellingen of bedrijven die lichaamsmateriaal bewerken of autoloog lichaamsmateriaal bewaren en donortestlaboratoria vallen eronder. De Wvkl is van toepassing op alle handelingen met lichaamsmateriaal (zowel pre- als postmortaal). Er zijn echter uitzonderingen. Zo is de wet niet van toepassing op bloed afgenomen in het kader van de Wet inzake bloedvoorziening.
Stamcellen (zoals hematopoeitische stamcellen), die worden gewonnen op dezelfde wijze als andere bloedcellen, vallen niet onder de Wet inzake bloedvoorziening, maar onder de Wvkl. In tegenstelling tot wat men zou verwachten geldt voor deze cellen dus een andere wettelijke regeling, zij het dat de eisen ten aanzien van traceerbaarheid en het melden van ernstig ongewenste voorvallen en bijwerkingen gelijk zijn.

1.5 Europese regelgeving blz. 14

Sedert 1997 is het mogelijk dat de Europese Unie (EU) maatregelen neemt op onder andere het terrein van de kwaliteits- en veiligheidseisen voor menselijk materiaal als aanvulling op het nationaal beleid van de lidstaten.
In januari 2003 kwam de EU richtlijn 2002/98/EG tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad tot stand. De doelstelling van deze richtlijn is te waarborgen dat de kwaliteit en

veiligheid van bloed en bloedbestanddelen, ongeacht het beoogde gebruik, in de hele bloedtransfusieketen in alle lidstaten op een vergelijkbaar peil staan, mede gelet op het vrije verkeer van personen binnen de gemeenschap. Deze 'moederrichtlijn' heeft haar uitwerking gekregen in een drietal 'dochterrichtlijnen' inzake technische voorschriften (2004/33/EG), traceerbaarheid en melding van ernstig ongewenste bijwerkingen en voorvallen (2005/61/EG) en communautaire normen en specificaties inzake een kwaliteitszorgsysteem voor bloedinstellingen (2005/62/EG). De implementatie van deze EU richtlijnen in de nationale regelgeving, heeft plaatsgevonden in 2005 door het van kracht worden van de Regeling voorschriften bloedvoorziening (Staatscourant (Stcrt) 2005, 25). Omdat een aantal bepalingen van de EG-richtlijnen betrekking heeft op de kwaliteit van de zorgverlening in ziekenhuizen voor zover het daarbij gaat om handelingen met bloed en bloedbestanddelen zijn deze met ingang van februari 2005 geïmplementeerd in het Besluit kwaliteitseisen ziekenhuisbloedbanken (Stb. 2005, 33) dat een uitvoeringsbesluit is bij de Kwaliteitswet zorginstellingen.

1.7 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO; Stb. 161, 1998)

blz. 15

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) beoogt de positie te beschermen van mensen die meedoen aan experimenteel wetenschappelijk onderzoek. De WMO is van toepassing op proefondervindelijk wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de geneeskunst. Het verschil tussen onderzoek zoals bedoeld in de WMO en ander onderzoek bij personen is dat het doel van het WMO-onderzoek niet uitsluitend gericht is op het verbeteren van de gezondheid van de proefpersonen/patiënten. Ook bij experimentele toediening van bloedproducten aan patiënten is de WMO van toepassing.

Eisen, die de WMO stelt zijn:

- Het wetenschappelijk onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
- Dit protocol dient goedgekeurd te zijn door een in het kader van de WMO erkende (centrale) medisch-ethische commissie.
- Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mag slechts worden uitgevoerd voor zover de centrale commissie daartegen geen bezwaren kenbaar heeft gemaakt.
- Voor het wetenschappelijk onderzoek dient een verzekering te zijn afgesloten die voldoet aan specifieke op grond van de WMO of bij AmvB gestelde eisen.

1.9 Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG; Stb. 655, 1993)

blz. 16

Het op eigen gezag verrichten van bepaalde handelingen is voorbehouden aan bij de Wet BIG aangegeven beroepsbeoefenaren. Verrichten anderen deze zogenoemde

45 voorbehouden handelingen op eigen gezag, dan zijn zij onbevoegd en strafbaar. Zowel het afnemen van bloed (of bestanddelen daarvan) als het voorschrijven en toedienen van bloedproducten en het geven van adviezen daarover valt onder de voorbehouden handelingen. Zelfstandig bevoegd tot deze handelingen zijn geregistreerde artsen. Verpleegkundigen zijn (niet zelfstandig) maar functioneel bevoegd de handelingen te verrichten indien zij daartoe een opdracht van een arts hebben gekregen in het kader van diens behandeling van de patiënt. Bij schrijven van dit stuk ligt bij de Tweede Kamer ter

beoordeling een voorstel tot wijziging van de Wet BIG. Daarin wordt ruimte gecreëerd om bij AmvB bevoegdheden (oa voor voorbehouden handelingen) toe te kennen aan anderen dan artsen, bijvoorbeeld Physician Assistants en Nurse Practioners. Het voorstel betreft een tijdelijke aanpassing, als proeffase van 5 jaar. Tegelijkertijd zal de status (opleidingsysteem) van de gespecialiseerde verpleegkundigen (PA/NP) nader uitgewerkt worden.
De arts mag de voorbehouden handeling niet laten uitvoeren door een ander tenzij hij redelijkerwijs mag aannemen dat deze beschikt over de bekwaamheid die is vereist voor het behoorlijk uitvoeren van de opdracht. Verder dient hij waar nodig aanwijzingen te geven, toezicht te houden en de mogelijkheid van tussenkomst te regelen. Het geven van adviezen aan patiënten blijft altijd een verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Deze taak kan niet worden gedelegeerd.

1.10 Kwaliteitswet Zorginstellingen (Stb. 80, 1996) **blz. 17**

De in de Kwaliteitswet Zorginstellingen opgenomen norm dat ziekenhuizen verantwoorde zorg moeten bieden en dat de organisatie zodanig moet zijn dat verantwoorde zorg daarvan het resultaat is, impliceert dat met bloedproducten zorgvuldig moet worden omgegaan. Er worden in de wet niet meer dan algemene normen gegeven. Deze moeten door de zorgaanbieders zelf worden geconcretiseerd. Dit past bij de nieuwe Europese en nationale wetgevingstendens waarin meer verantwoordelijkheid wordt neergelegd bij het veld zelf. De wet spreekt over verantwoorde zorg, waarmee wordt bedoeld zorg van goed niveau, die in ieder geval doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht wordt verleend en die is afgestemd op de reele behoefte van de patiënt. De zorgaanbieder moet op basis van ‘kenbronnen’ bepalen wat wordt verstaan onder het relatieve begrip verantwoorde zorg. Volgens de Memorie van Toelichting moet onder kenbronnen, naast de wettelijke normen, worden verstaan: afspraken van koepels, adviezen van de Gezondheidsraad, overeenkomsten met verzekeraars, wetenschappelijke rapporten, (consensus)richtlijnen, protocollen en standaarden van beroepsgroepen.
In de paragraaf ‘Europese regelgeving’ is gesproken over de EU-regelgeving en de consequenties daarvan. Voor de Nederlandse ziekenhuizen is deze regelgeving neergelegd in het Besluit kwaliteitseisen ziekenhuisbloedbanken (Stb. 2005, 33) waarin de volgende eisen zijn aangegeven:

- Personeel dat betrokken is bij opslaan, testen en distribueren van bloedproductendient te beschikken over de nodige kwalificaties en dient tijdig een geschikte opleiding en regelmatig bijscholing te krijgen.
- Er dient een kwaliteitszorgsysteem te zijn, gebaseerd op ‘beginselen van goedepraktijken’.
- De ziekenhuisbloedbank dient te beschikken over operationele procedures, richtsnoeren, handboeken, handleidingen en rapportageformulieren.
- Er dient een systeem te zijn om de bloedproducten te kunnen traceren van donor tot patient en omgekeerd. Het systeem moet elke unieke donatie en elk uniek bloedbestanddeel ondubbelzinnig identificeren conform de voorschriften in de desbetreffende EU-richtlijnen, ook indien het bloedproduct afkomstig is van een land buiten de EU.
- De etiketten dienen te voldoen aan de voorschriften in de EU-richtlijnen.
- De gegevens die nodig zijn voor volledige traceerbaarheid dienen 30 jaar te worden bewaard.

- Ernstige ongewenste voorvallen in verband met het opslaan, testen en distribueren van bloedproducten die de kwaliteit en de veiligheid ervan kunnen beïnvloeden alsook ernstige ongewenste bijwerkingen die tijdens of na een transfusie worden geconstateerd en die kunnen worden toegeschreven aan de kwaliteit en de veiligheid van het bloedproduct moeten worden gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en bij Sanquin.
- Het ziekenhuis dient te beschikken over een procedure om bloedproducten die met de genoemde ernstige ongewenste voorvallen of bijwerkingen in verband worden gebracht aan de distributie te onttrekken.
- Het ziekenhuis voldoet aan voorschriften genoemd in de EU-richtlijnen betreffende opslag, vervoer en distributie van bloedproducten, autologe transfusie en melding van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen.
- Het ziekenhuis dient zorg te dragen voor een systeem om de privacy van de donor te beschermen.

1.11 Transfusies buiten het ziekenhuis blz. 18

Volgens de Wet inzake bloedvoorziening is het verboden kort houdbare bloedproducten af te leveren aan andere organisaties dan Sanquin, ziekenhuizen in de zin van de Genees-middelenwet en door de minister van VWS aangewezen andere (rechts)personen. Indien een instelling zoals een privé-kliniek of een verpleeghuis/woonzorgcentrum niet door de minister daarvoor is aangewezen mogen er aan die instelling dus geen bloedproducten worden geleverd. Van ‘levering’ als hiervoor bedoeld is geen sprake als een specialist van een ziekenhuis op diens verantwoording zijn patiënt in een verpleeghuis/woonzorgcentrum of thuis een bloedtransfusie voorschrijft. Soms zal het bloedproduct in het ziekenhuis zelf bijvoorbeeld op de dagbehandeling worden toegepast, soms in het verpleeghuis/woonzorgcentrum waar hij verblijft, of thuis. In dat laatste geval blijft de specialist c.q. het ziekenhuis verantwoordelijk voor die behandeling, inclusief het nakomen van de afspraken met Sanquin over look back en recall (look back: onderzoek bij een donor en/of ontvanger van een bloedproduct bij een vastgestelde, mogelijk product-gerelateerde afwijking of complicatie. Recall: door de Bloedbank terughalen van een mogelijk niet goed of onveilig bloedproduct cq. blokkade van nog bij de Bloedbank in voorraad zijnde bloedproduct(en)) en tevens voor melding bij IGZ van ernstige ongewenste voorvallen, bijwerkingen, et cetera. Is het een arts van de instelling zelf die voorschrijft, zoals een verpleeghuisarts dan zal de instelling een aanwijzing van VWS moeten hebben als hiervoor bedoeld. Bij rechtstreekse levering door Sanquin zullen afspraken met de instelling schriftelijk moeten worden vastgelegd. Of levering door Sanquin via het ziekenhuis een oplossing kan bieden zal per instelling bekeken moeten worden. In dat geval zullen ook de specifieke verhoudingen op dit punt tussen Sanquin en ziekenhuis, tussen ziekenhuis en instelling en tussen instelling en Sanquin schriftelijk moeten worden vastgelegd. De instelling zal normen moeten vastleggen betreffende zaken als kwalificaties voor personeel dat transfusies toepast, kwaliteitseisen voor apparatuur, het regelen van de identificatie van bloedproducten en het administreren ervan. De instelling zal de meldingen aan IGZ en Sanquin van ernstige ongewenste bijwerkingen, die tijdens of na een transfusie worden geconstateerd en die kunnen worden toegeschreven aan de kwaliteit en de veiligheid van het bloedproduct, goed moeten regelen en er moet een systeem zijn om bloedproducten

onmiddellijk aan de distributie te onttrekken als blijkt dat deze mogelijk niet voldoet aan de kwaliteitseisen. Verder moeten opslag, vervoer en distributie goed geregeld zijn.

Hoofdstuk 2: Bloedproducten: kenmerken, indicaties, logistiek en toediening

2.1.3 blz. 26

PAS-II+ plasma kan in plaats van plasma als bewaarvloeistof voor trombocyten worden toegepast.

blz. 28

Neonaten en kinderen dienen bij voorkeur met ABO identieke trombocyten te worden getransfundeerd.

blz. 28

De bepaling van de titer anti-A en anti-B in bloedproducten dient geprotocolleerd plaats te vinden met gestandaardiseerde methoden.

blz. 28

Bij toepassing in pasgeborenen tot 3 maanden mogen in samengevoegde trombocytenproducten (in plasma of PAS-II) of aferese trombocytenproducten geen anti-A IgM of anti-B IgM antistoffen in een verdunning van meer dan 1:64 aantoonbaar zijn.

2.1.5 blz. 30

Er zijn ook andere (commerciële) plasmaproducten (onder andere ESDEP) verkrijgbaar. De plaats van deze producten ten opzichte van het door Sanquin geleverde quarantaineplasma is nog niet duidelijk en het verdient aanbeveling dat dit onderzocht wordt.

2.2.1 blz. 31

De indicatie om erytrocyten toe te dienen dient op medische gronden te worden gesteld en heeft ten doel de bestrijding of het voorkómen van symptomen van een tekort aan zuurstoftransportcapaciteit van het bloed.

blz. 32

Wisseltransfusies zijn geïndiceerd bij ernstige hyperbilirubinemie (ongeconjugeerd bilirubine) als gevolg van een bloedgroep antagonisme bij de pasgeborene en ernstige sikkelcelcrise (zie paragraaf 4.4.1 Acute indicaties voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte). Bij polycythemie (Ht>0,65 L/L in veneus bloed) kan er een indicatie voor partiële wisseltransfusie bestaan.

Zie ook de richtlijn Hyperbilirubinemie, http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Kindergeneeskunde/). (NVK 2008).

blz. 33

Het wassen van erytrocyten producten wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige allergische reactie tegen plasma-eiwitten (2 keer wassen) en bij patiënten met IgA-deficiëntie (5 keer wassen).Zie ook 7.2.3

blz. 33

De werkgroep is van mening dat het toedienen van bevroren bewaarde en ontdooide erytrocyten die negatief zijn voor het corresponderend antigeen, geïndiceerd is wanneer de patiënt klinisch relevante, zeldzaam voorkomende irregulaire antistoffen heeft (gehad) tegen

een zeer frequent voorkomende bloedgroep (HFA=high frequency antigen) of tegen een zeldzame combinatie van bloedgroepen.

2.2.2 blz. 34

Voordat wordt overgegaan tot het toedienen van trombocyten dient altijd eerst de oorzaak van de trombocytopenie of trombocytopathie vastgesteld te worden.

blz. 34

Bij invasieve ingrepen dient eerst het risico van de ingreep in relatie tot de bloedingsneiging te worden vastgesteld. Hierna wordt de juiste behandeling gekozen. Naast medicamenteuze of chirurgische maatregelen ter vermindering van de bloedingsneiging, kan de toediening van trombocyten overwogen worden.

blz.34

Het gebruik van trombocyten hyperconcentraat kan worden overwogen bij neonatale en pediatrische toepassing ter voorkoming van volume overbelasting. Minor ABO incompatibiliteit, allergische reacties op plasma en volume overbelasting kunnen als indicatie overwogen worden voor het gebruik van trombocyten hyperconcentraat. (zie voor details Hoofstuk 6. Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid)

2.2.3 blz. 35

Plasma is geïndiceerd ter substitutie van deficiënte stollingsfactoren bij:

- Trombotische Trombocytopenische Purpura = TTP (ADAMTS-13) en non-STEC HUS[1]/ atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom =atypische HUS (factor H)

Plasma ***kan*** geïndiceerd zijn:

- bij bloedingen in samenhang met gecombineerde stollingsfactordeficiënties door:
  - verlies/verdunning met kristalloïden en/of colloïden tijdens massale transfusies of plasmaferese
  - acute diffuse intravasale stolling
  - ernstige leverinsufficiëntie
  - geïsoleerde deficiëntie van factor V (niet recombinant/gezuiverd beschikbaar)
- om het effect van fibrinolytica (recombinant weefsel plasminogeenactivator, strepto-kinase en urokinase) en L-asparaginasetherapie op de stolling teniet te doen;
- bij plasmaferese voor trombotische micro-angiopathieen anders dan TTP of atypische HUS bij volwassenen.
- [1]: STEC HUS = Shiga-like toxin-producing E. coli-associated HUS

blz. 35

Aanbevolen wordt vóór de eventuele toediening van plasma de mate van deficiëntie aan te tonen door middel van stollingsonderzoek. Uitzonderingen op deze regel zijn trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en acute massale bloedingen waarin niet kan worden gewacht totdat de stollingsdeficiënties zijn aangetoond (zie verder Hoofdstuk 6.6 plasmatransfusies aan niet-chirurgische patienten).

Aanbevolen wordt het effect van toediening van plasma te evalueren middels stollingsonderzoek (zie verder Hoofdstuk 6.6).

blz. 36

Tabel 2.1: Indicaties voor het gebruik van bestraalde bloedproducten

14. Intra-uteriene transfusies, daarna gedurende 6 maanden na à terme datum
15. Prematuren (< 1500 gram geboortegewicht) en/of zwangersch. <32 weken (tot 6 mnd. na à term datum)
16. Kinderen met aangeboren gecombineerde immuundeficiëntie (SCID)
16. Verworven immuundeficiëntie zoals bij: - allogene stamceltransplantatie (tot tenminste 6 mnd. na transplantatie als totale lichaamsbestraling onderdeel was van de conditionering; zie overige overweg.; - autologe stamceltransplantatie (tenminste gedurende 3 mnd na reinfusie; zie overige overwegingen.
17. Na toepassing van donor lymfocyten infusie (DLI) of infusie van cytotoxische T-lymphocyten (CTL)
17. Transfusie tussen 1e tot en met 3e graads verwanten van celhoudende bloedproducten
18. Leukemiebehandelingen, waar dit in het protocol vereist wordt (zie overige overwegingen)
19. Perifeer bloed stamcelaferese: vanaf mobiliserende kuur tot na afname
20. Beenmergafname: vanaf 6 weken vóór afname tot na afname
21. HLA compatibele trombocytenconcentraten
22. Gebruik van purine/pyrimidine antagonisten en gerelateerde medicatie (b.v. Fludarabine, Pentostatine, Cladribine) tot een jaar na staken van de therapie
23. Bij anti-T cel behandeling (ATG, anti-CD52 en andere T cel monoclonalen) bij aplastische anemie of leukemie: vanaf de instelling van de toediening gedurende een half jaar na het voltooien van de behandeling
24. Granulocyten-transfusies

2.2.4 blz. 37

1. Het wordt zinvol geacht om voor de indicaties van toediening van bestraalde bloedproducten aan te sluiten bij de Britse richtlijn SHOT. Hiervoor wordt verwezen naar tabel 2.1 Indicaties voor het gebruik van bestraalde bloedproducten.

blz. 37

2. Omdat is aangetoond dat bij prematuren cellulaire immuunstoornissen aanwezig kunnen zijn, worden ook hier de internationale richtlijnen gevolgd.

blz. 37

3. Patiënten die deelnemen aan een onderzoeksprotocol met (mogelijk) immunosuppressieve geneesmiddelen en daardoor (mogelijk) een verhoogd risico op Transfusion-Associated Graft-versus Host Disease (TA-GvHD) hebben, dienen bestraalde bloedproducten te krijgen.

2.2.5 blz. 38

1. Het wordt niet zinvol geacht om, met uitzondering van cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies leukocyten verwijderde bloedproducten te testen op Cytomegalovirus (CMV).
2. Cellulaire bloedproducten bestemd voor intra-uteriene transfusies dienen voor toediening wel getest te zijn op de aanwezigheid van Cytomegalovirus (CMV) antistoffen en negatief te zijn bevonden op CMV.

2.2.6 blz. 39

De werkgroep ondersteunt de indicaties voor toediening van Parvo B19 veilige bloed-producten van het Gezondheidsraad Rapport uit 2002. Deze indicaties zijn:

1. Ongeborenen bij intra-uteriene transfusies (IUT)
2. Prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gram)

3. Neonaten na IUT, gedurende 6 maanden na de à terme datum
4. Zwangeren (alleen bij transfusie tijdens de zwangerschap)
5. Patiënten met aangeboren dan wel verworven hemolytische anaemie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn.
6. Patiënten met een cellulaire immuun-deficiëntie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn

2.2.8 blz. 42

1. Ondanks het theoretische belang en ook casuïstische voorbeelden die het nut van granulocyten als adjuvante behandeling bij ernstige systemische en therapie resistente infecties bij granulocytopene patiënten suggereren, is er onvoldoende overtuigend wetenschappellijk bewijs om deze behandeling te ondersteunen of af te wijzen.
2. Granulocytentransfusies moeten tot nu toe gezien worden als een “compassionate need” behandeling die niet zonder risico’s is.
3. Ervaring ten aanzien van donorkeuring, donorinformatie, donorzorg (bij mobilisatie en afname), donor follow up, additionele productbereiding, patiëntselectie en follow up is hierbij van het grootste belang.
4. Voor de hele granulocyten transfusie keten van donor tot patient dient gestreefd te worden naar uniforme behandelrichtlijnen (SKION/ NVvH) en naar het bundelen en uitwisselen van data.
5. Granulocyten transfusies dienen bij voorkeur te gebeuren in (inter-)nationale onderzoekskaders.

blz. 42

Indien wordt overgegaan tot granulocytentransfusies geldt:

1. Donoren dienen te worden getest op de bloedoverdraagbare ziekten HIV, hepatitis B en C, HTLV-I/II en syfilis.
2. ABO en RhD matching is noodzakelijk, evenals de bepaling van irregulaire erytrocyten- en HLA-antistoffen en het verrichten van erytrocyten- en (bij HLAantistoffen) granulocyten- kruisproeven.
3. Major of minor ABO incompatibiliteit is geen absolute contra-indicatie maar acute of vertraagde hemolytische transfusies zijn hierbij een risico. Bij major of minor imcompatibiliteit tussen donor en patiënt dienen zoveel mogelijk (op antistof titers gestuurde) maatregelen ter reductie van het aantal rode bloedcellen en eventueel plasma genomen te worden.
4. Reactieve HLA en/of HNA antistoffen tussen donor en patiënt dienen als een contraindicatie voor de betrokken donor beschouwd te worden.
5. Er dient rekening gehouden te worden met korte en lange termijn risico’s voor de donor van het toedienen van G-CSF en met bijwerkingen van HES.
6. Er dient een omschreven en vastgelegde voorlichtingsprocedure afgesloten met een informed consent van de donor te zijn. Hierbij dient ook een maximum aan G-CSF stimulaties per donor afgesproken te worden (meestal tot 3 keer). Donorcentra dienen tevens een follow-up beleid voor mogelijke ongewenste ernstige bijwerkingen (SAEs) bij donoren te formuleren.

2.3.1 blz. 43

1. Bewaarsystemen voor bloedproducten dienen te voldoen aan de eisen van Good Manufacturing Practice (GMP).
2. Bewaar- en transportsystemen dienen vóór toepassing te zijn gevalideerd.
3. De bewaarcondities van bloedproducten dienen onder alle omstandigheden exact aangegeven te worden en vastgelegd te worden in werkvoorschriften.
4. Vanaf de afname van de donatie (volbloed en plasma) dient de temperatuur van het bloedproduct geregistreerd te worden.
5. Materialen of producten anders dan bloedproducten mogen niet in de bloedbewaarsystemen worden opgeslagen. Zogenaamde huishoudkoelkasten zijn niet geschikt voor het bewaren van bloedproducten voor transfusie.

2.3.2 blz. 44

Het standaard erytrocytenproduct:

1. Dient te worden bewaard bij een temperatuur tussen de 2ºC en 6ºC. De temperatuur mag tijdens opslag en transport nooit onder de 1ºC komen.
2. Mag voor toediening aan de patiënt niet langer dan circa een half uur buiten de koelkast gehouden worden.
3. Is maximaal 35 dagen houdbaar, tenzij anders staat aangegeven.
4. Is in verband met risico's op bacteriële groei beperkt houdbaar dat wil zeggen tot maximaal 6 uur na het openen c.q. aanprikken van het systeem.
6. Mag niet opnieuw worden opgeslagen en moeten binnen 6 uur worden toegediend of anders worden vernietigd, indien na bewaren boven 10°C opgewarmd.
7. Waarvan de bewaartemperatuur de 25ºC is overschreden dient te worden vernietigd

blz. 45

Het gewassen product leukocyten verwijderd erytrocytenconcentraat kan indien geresuspendeerd in SAGM bewaarvloeistof met behulp van een gesloten systeem, maximaal vijf dagen worden bewaard in een bloedbewaarkoelkast bij een temperatuur tussen de 2ºC en 6°C.

blz. 45

Bevroren erytrocyten van de Sanquin Bank of Frozen Blood zijn na ontdooien, mits bewaard tussen de 2ºC en 6°C in een bloedbewaarkoelkast:

- maximaal 24 uur houdbaar na ingevroren te zijn bij een temperatuur lager dan minus 150°C (oudere procedure);
- maximaal 48 uur houdbaar na ingevroren te zijn bij een temperatuur van lager dan minus 80°C (nieuwere procedure).

blz. 46

- Samengesteld bloed (bestaande uit minder dan 5 dagen oude erytrocyten, waarvan de bewaarvloeistof verwijderd is, en waaraan citraatplasma is toegevoegd) bestemd voor wisseltransfusie dient zo snel mogelijk toegediend. Samengesteld bloed kan echter tot 24 uur na bereiding getransfundeerd worden, mits dit bij 2º- 6ºC in een bloedbewaarkoelkast bewaard wordt.
- Bestraalde wisselproducten kunnen evenals onbestraalde producten 24 uur na bereiding (en bestraling) bewaard worden mits bij 2º- 6ºC in een bloedbewaarkoelkast bewaard.
- Nadat erytrocyten geschikt zijn gemaakt voor intra-uteriene toediening kan het product niet worden bewaard en dient het onmiddellijk te worden toegediend.

2.3.3 blz. 47

1. Trombocyten dienen te worden bewaard bij een temperatuur tussen 20ºC en 24°C. Als maximale bewaarduur geldt voor trombocyten in plasma 7 dagen, voor trombocyten in PAS II 5 dagen.
2. Na uitgifte door het bloedtransfusielaboratorium dienen trombocyten direct te worden toegediend. Na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste toedieningstermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met risico's op bacteriële contaminatie. Dit geldt voor zowel onbestraalde én bestraalde trombocyten.
3. Indien de zogenaamde 'swirling' aanwezig blijft, kunnen ook ongeschudde (tot een maximum van 24 uur) trombocyten worden toegediend. Dit geldt voor zowel onbestraalde én bestraalde trombocyten.
4. Het ziekenhuis dient een beleid te hebben, dat waarborgt dat reeds door Sanquin uitgegeven, maar nog niet toegediende trombocyten met een verdenking op bacteriële contaminatie kunnen worden vernietigd. In situaties waarbij reeds toegediende trombocyten met een mogelijke bacteriële contaminatie zijn betrokken, dienen de gevolgen daarvan voor de patiënt te worden nagegaan.

   Trombocyten hyperconcentraat wordt aangeleverd in een 20 mL spuit en is maximaal 3 uur houdbaar (bij kamertemperatuur).

blz. 48

8. Na bewerking zijn trombocyten in 100% PAS-II 3 uur houdbaar in een trombocytenbewaarzak geplaatst in een trombocytenbewaarkast onder continue agitatie bij 22°C.

2.3.4 blz. 49

1. Voor het behoud van de activiteit van de stollingsfactoren dient plasma bewaard te worden bij een temperatuur van -25°C of lager. De houdbaarheid is dan twee jaar.
2. Tijdens transport dient de temperatuur van plasma niet hoger te komen dan -18ºC.
3. Het ontdooien van plasma dient te gebeuren in een daartoe bestemd en gevalideerd apparaat, zoals in een speciale magnetron, plasmatherm of in een waterbad, bij maximaal 37°C. Temperatuursbewaking is daarbij een vereiste.

4. Aanbevolen wordt ontdooide plasmaproducten zo snel mogelijk toe te dienen. Met behoud van voldoende stollingsactiviteit kunnen ontdooide plasmaproducten echter ook bij 2ºC - 6ºC worden bewaard gedurende minstens 24 uur.
5. Bij opslag bij kamertemperatuur en na openen c.q. aanprikken van het systeem is de uiterste bewaartermijn beperkt tot maximaal 6 uur in verband met de bacteriële veiligheid.
6. Eenmaal ontdooid plasma mag niet opnieuw worden ingevroren.

2.3.5 blz. 50

Voor de aanbevelingen aangaande de houdbaarheid van door gamma bestraalde bloedproducten wordt verwezen naar tabel 2.3 Ouderdom erytrocytenproduct bij gamma-bestraling en houdbaarheid na gamma-bestraling.

2.3.6 blz. 50

Het granulocyten product is kort houdbaar waarbij infusie binnen 6 uur na afname wordt geprefereerd. De maximale houdbaarheid van granulocytenproducten is maximaal 24 uur.

2.4.1 blz. 51

1. De medewerker die de bloedtransfusie uitvoert dient bevoegd en bekwaam te zijn, zoals beschreven in de Wet BIG. Voor verpleegkundigen geldt dat zij hiervoor BIG geregistreerd zijn en voor overige medewerkers (anesthesie medewerkers, perfusionisten) geldt dat zij vanuit hun opleiding bevoegd en bekwaam worden geacht.
2. Het is noodzakelijk dat de verpleegkundige kan beschikken over heldere procedures en regelmatig betrokken is bij het toedienen van bloedproducten.
3. Het verdient aanbeveling dat regelmatige scholing aangaande bloedtransfusie en de mogelijke bijwerkingen wordt gegeven aan verpleegkundigen betrokken bij bloedtransfusies.

blz. 51

1. De medewerker die het bloedproduct aansluit is verantwoordelijk voor de controle van de bloedproducten, patiëntidentificatie, voorlichting en de gehele procedure rondom de toediening.
2. Degene, die de transfusie daadwerkelijk toedient, is verantwoordelijk voor de vastlegging van gegevens in het (electronisch) patiëntendossier en het melden van een eventuele transfusiereactie conform het ziekenhuisprotocol.
3. De Raad van Bestuur, of een daardoor gedelegeerde instantie (hemovigilantie functionaris of bloedtransfusiecommissie) is verantwoordelijk voor de juiste gang van zaken bij het melden van transfusiereacties aan de verschillende verantwoordelijke instanties en het vastleggen van de procedures binnen de instelling.

2.4.2 blz. 52

1. Bloedproducten kunnen via een perifeer infuus, een Centraal Veneuze Catheter (CVC) of een Perifeer Ingebrachte Centrale Catheter (PICC) of Port a Cath gegeven worden.
2. Aanbevolen wordt een transfusiecanule te gebruiken van 18 tot 20 Gauge voor volwassenen en van 22 tot 24 Gauge voor kinderen, de grootte van de canule wordt mede bepaald door de grootte en de kwaliteit van het bloedvat. Er is geen minimum of maximum breedte van de transfusiecanule.

blz. 52

1. Het gebruik van een volumegestuurde infuuspomp of spuitpomp is aan te raden bij kleine infusiehoeveelheden en/of bij langzame toediening.
2. Infuuspompen en spuitpompen mogen worden gebruikt voor het transfunderen van bloedproducten indien dit in de fabrieksspecificaties van de pomp specifiek vermeld staat. De fabrikant dient tevens op verzoek aan te kunnen tonen dat er geen hemolyse of schade aan het bloedproduct ontstaat bij het gebruik van de pomp.
3. Erytrocyten, trombocyten en plasma kunnen over het algemeen veilig via een volumegestuurde infuuspomp worden toegediend.
4. De werkgroep is van mening dat het controleren van de infuuspomp c.q. spuitpomp en het geleverde volume bij voorkeur minimaal 1 x per uur tijdens een transfusie van een eenheid erytrocyten plaats dient te vinden.

blz. 52

Bloedtoedieningssystemen dienen over een grofmazig filter (170-200µ filter) te beschikken.

blz. 52-53

1. Toedieningssystemen mogen gebruikt worden voor het toedienen van een bloedproduct indien in de fabrieksspecificaties is aangegeven dat het systeem daarvoor geschikt is.
2. De combinatie van het toedieningssysteem met de pomp die gebruikt wordt dient tevens aangegeven te zijn in de fabrieksspecificaties.
3. Voor transfusie aan kinderen zijn speciale pediatrische toedieningssystemen voorhanden of er wordt gebruikgemaakt van een spuit met daaraan gekoppeld een 170-200µ filter. De spuit wordt gelabeld met de gegevens van de patiënt.

blz. 53

Toedieningssystemen voor bloedproducten dienen elke 12 uur en na beëindiging van de toediening zo spoedig mogelijk vervangen te worden.

blz. 53

De werkgroep is van mening dat:

- Het bloedtoedieningssysteem voor het starten van een transfusie schoon dient te zijn.
- Voor de start van de transfusie het bloedtoedieningssysteem gevuld moet zijn met NaCl 0,9%.
- Na iedere transfusie episode het bloedtoedieningssysteem doorgespoeld dient te worden met NaCl 0,9%.

blz. 54

De werkgroep is van mening dat trombocyten altijd via een schoon (ongebruikt) toedieningssysteem toegediend dienen te worden.

blz. 54

1. Uitsluitend in de volgende gevallen wordt het aanbevolen om erytrocyten en/of plasma vóór transfusie te verwarmen:
   - bij toediening > dan 50 mL/kg/uur voor volwassenen;
   - bij toediening > 15 mL/kg/uur voor kinderen;bij wisseltransfusie bij pasgeborenen en kinderen;
   - bij patiënten met klinisch aangetoonde sterke koude antistoffen welke, in vitro, aantoonbaar zijn bij 37ºC.
2. Het verwarmen van erytrocyten gebeurt uitsluitend op voorschrift van de behandelend arts (na eventueel advies van het bloedtransfusielaboratorium).
3. Erytrocyten en plasma dienen uitsluitend verwarmd te worden in daarvoor speciaal gevalideerde apparatuur. Erytrocyten en plasma dienen nooit in de magnetron, in warm water of op de verwarming verwarmd te worden.

blz. 55

Bij neonaten, kinderen en volwassenen worden de toedieningssnelheden conform tabel 2.4 aanbevolen:

	erytrocyten	**trombocyten**	**quarantaine plasma**
neonaten	15 mL/kg in 3 uur	10 x 10^9/kg (10 mL/kg) in ½ uur	10-15 mL/kg maximaal in 3-4 uur
kinderen	10-15 mL/kg in 3-4 uur	10 x 10^9/kg (10 mL/kg) in ½ uur	10-15 mL/kg maximaal in 3-4 uur
volwassenen	1-6[1] uur/eenheid	20 minuten	20-30 minuten

blz. 55

Voorafgaand aan *iedere* transfusie dienen de volgende gegevens te worden gecontroleerd door de bloedtransfusielaboratoriummedewerker voor overdracht aan de verpleegafdeling:

- naam patiënt
- geboortedatum
- identificatienummer
- aanvraag en product
- productnummer
- bloedgroep

- aanwezigheid van antistoffen

De bloedtransfusielaboratoriummedewerker dient voor bovenstaande controles voor uitgifte te paraferen en een daartoe bevoegd persoon van de verpleegafdeling parafeert voor ontvangst.

blz. 56

1. De verpleegkundige dient voorafgaand aan *iedere* transfusie te controleren of het product voor transfusie overeenstemt met de gegevens die op de aanvraag zijn vermeld en of er bij visuele inspectie geen afwijkingen worden gezien (zoals beschadigingen, ongewone verkleuring of troebeling, de aanwezigheid van grote stolsels). Bij geconstateerde afwijkingen wordt het transfusieproduct niet getransfundeerd.
2. Aan het bed van de patiënt dient voor toediening deze controle nogmaals uitgevoerd te worden door degene die de transfusie aansluit samen met een ander persoon. Dit laatste dient tegelijk met de patiëntidentificatie plaats te vinden waarbij nogmaals wordt geparafeerd, tenzij de identificatiecontroles worden uitgevoerd middels het scannen van barcodes.
3. Als tijdens de identificatie aan het bed discrepanties worden gevonden waarvoor geen uitleg wordt gegeven op de compatibiliteitsverklaring dient de eenheid bloedproduct niet te worden getransfundeerd. Het bloedtransfusielaboratorium moet hiervan op de hoogte worden gebracht en de eenheid dient te worden geretourneerd.

blz. 57

2. Aanbevolen wordt om de eerste 10 minuten van de transfusie niet meer dan 20 mL van het bloedproduct toe te dienen. Indien er geen bijzonderheden worden geconstateerd, kan de transfusie vervolgd worden volgens de afgesproken tijd.
3. Voor de vitale parameters die voor, tijdens en na bloedtransfusie dienen te worden vastgelegd wordt verwezen naar tabel 2.5.

blz. 58

Tabel 2.5: Vastlegging vitale parameters

	vóór transfusie	5-15 minuten na start transfusie	bij transfusie-reactie	bij afkoppelen	na transfusie
temperatuur	+	+	+	+	+
pols	+	+	+	+	+
bloeddruk	+		+	+	+
beoordelen conditie patiënt	+	+	+	+	+
vastlegging van toediening					+
vastlegging wel/geen transfusiereactie					+

blz. 58

Om het effect van een transfusie te meten dient ten minste 15 minuten te worden gewacht na het inlopen.

blz. 58

1. Medicatie mag nooit gelijktijdig met bloedproducten via een enkellumen infuus worden toegediend.
2. Medicatie kan via een enkellumen infuus alleen worden toegediend via een tweede toedieningssysteem en terwijl de toediening van het bloedproduct tijdelijk is onderbroken, bijvoorbeeld door gebruik te maken van een drieweg-kraansysteem.
3. De toedieningsweg (perifeer infuus) dient vóór en na de medicatietoediening ruim gespoeld te worden met een indifferente infusievloeistof zoals bijvoorbeeld NaCl 0,9%, waarna de transfusie herstart kan worden.
4. De transfusie mag niet langer dan 2 uur worden onderbroken waarbij de transfusielijn nooit tussentijds mag worden losgekoppeld in verband met het risico op bacteriële contaminatie.
5. Dubbel of tripple lumen catheters zijn in principe wél geschikt voor het gelijktijdig toedienen van bloed en medicijnen. Geadviseerd wordt om één lumen te reserveren voor het toedienen van bloedproducten.
6. Nader onderzoek over het effect van het gelijktijdig toedienen van bloedproducten met intraveneuze medicamentoplossingen via een enkellumen infuus wordt aanbevolen.

2.5 blz. 59-60

De procedures rondom bloedtransfusies buiten het ziekenhuis moeten zijn vastgelegd en in principe aan dezelfde normen voldoen als transfusies binnen het ziekenhuis.

1. Een bloedtransfusie mag alleen buiten het ziekenhuis plaatsvinden indien de betreffende patiënt reeds eerder een transfusie heeft gehad zonder dat daar bijwerkingen bij zijn opgetreden.

2. De patiënt dient goed geïnformeerd te zijn over de extra risico's van bloedtransfusie buiten het ziekenhuis en toestemming te geven voor deze behandeling buiten het ziekenhuis.

3. Er moet toestemming zijn van alle betrokken ((huis)arts/thuiszorgorganisatie/-ziektekostenverzekeraar et cetera).

4. De bloedtransfusieprocedure dient aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als die in het ziekenhuis gelden voor allogene transfusies; transfusie protocollen zijn aanwezig en actueel.

5. Er dienen heldere afspraken te worden gemaakt met de (huis)arts die in geval van problemen zal worden ingeschakeld.

6. Er is een duidelijk plan van actie vastgelegd bij het optreden van transfusiereacties en andere problemen, acties bij levensbedreigende complicaties waaronder spoedopname in het ziekenhuis zijn beschreven in een noodprocedure.

7. De gegevens met betrekking tot de transfusie moeten traceerbaar worden opgeslagen in het transfusiearchief van het uitgevende laboratorium en in het zorgdossier van de patiënt.

8. Een systeem van aantoonbare bevoegdheid en bekwaamheid van de betrokken zorginstelling en verpleegkundigen is operationeel.

9. De verpleegkundige of arts start de transfusie en controleert de vitale parameters van de patiënt minimaal gedurende de eerste 5 à 10 minuten en bij beëindiging van de transfusie. Gedurende de transfusie wordt de patiënt geobserveerd door de verpleegkundige of andere geïnstrueerde volwassene.

10. Er zijn afspraken gemaakt over melding van complicaties en incidenten via het uitgevende ziekenhuislaboratorium (TRIP, hemovigilantie).

blz. 61

Een mobiel medisch team bestaat uit een medisch specialist en een verpleegkundige die snel ter plekke kunnen zijn (trauma helikopter) en specialistische acute medische zorg verlenen aan slachtoffers van ernstige ongevallen en / of rampen.

1. De bloedtransfusie procedure buiten het ziekenhuis dient aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als die in het ziekenhuis gelden voor allogene transfusies.

2. De medisch specialist van het MMT is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en de medisch inhoudelijke aspecten ter plaatse en bij de overdracht.

3. De procedures met betrekking tot de logistiek van bloedafnames en spoedtransport van ongekruiste bloedproducten, en de communicatie tussen uitgevende ziekenhuislaboratorium, MMT en ziekenhuis van bestemming zijn vastgelegd in een prehospitaal transfusieprotocol MMT.

4. De gegevens met betrekking tot de patiënt, bloedproduct(en) en de transfusie moeten traceerbaar worden opgeslagen in het transfusiearchief van het uitgevende ziekenhuislaboratorium, in het registratiesysteem van het MMT en in het ziekenhuis van bestemming (laboratorium, afdeling).

5. Een systeem van aantoonbare bevoegdheid en bekwaamheid van de MMT medewerkers is operationeel.

6. Er zijn afspraken gemaakt over melding van transfusiecomplicaties via de uitgevende en/of ontvangende ziekenhuislaboratoria (TRIP, hemovigilantie).

Hoofdstuk 3: Laboratoriumaspecten

3.1 blz. 69

1. Het bloedtransfusielaboratorium neemt alleen bloedmonsters in behandeling die voorzien zijn van een label met daarop een éénduidige koppeling van de buis aan de patiënt. Dit betekent dat bloedbuizen in aanwezigheid van de patiënt moeten worden voorzien van etiketten. Deze etiketten bevatten direct leesbare informatie en tenminste twee unieke en onafhankelijke op de patiënt herleidbare kenmerken te weten de volledige naam, geboortedatum en/of burgerservicenummer of een ander uniek nummer van een patiëntidentificatiesysteem. Naast direct leesbare informatie heeft het gebruik van barcodes en/of RFID's (radio-frequency identification) sterk de voorkeur.

3. Bij het definitief vaststellen van de ABO/RhD-bloedgroep dienen er tenminste twee onafhankelijke afnames van bloedmonsters te worden uitgevoerd. Onafhankelijk betekent dat de twee afnames met volledige patiëntenidentificatie moeten worden uitgevoerd op verschillende tijdstippen, verschillende locaties of door verschillende flebotomisten. Bij beide monsters moet er sprake zijn van een éénduidige identificatie van de patiënt en een éénduidige koppeling van het monster aan de patiënt. Een ABO/RhD-bloedgroep is pas definitief vastgesteld wanneer aan deze eis is voldaan zonder dat hierbij discrepanties zijn ontdekt.

blz. 70

4. In geval van twijfel dient altijd een nieuw monster te worden afgenomen en de **ABO/RhD-**bloedgroepbepaling te worden herhaald. Op basis van de de uitkomst van een zorgvuldige analyse van alle beschikbare gegevens kan door het bloedtransfusielaboratorium het resultaat uit dit monster als eerste of als tweede bloedgroepbepaling beschouwd worden.

6. Het bloedtransfusielaboratorium neemt geen transfusieaanvragen in behandeling die niet voldoen aan de in de instelling gestelde criteria. Hiertoe behoort ook dat de ABO/RhD-bloedgroep bepaald dient te zijn uit twee bloedmonsters, met een éénduidige koppeling van het monster aan de patiënt.

7. De aanvragend arts dient relevante klinische informatie (over antistoffen (allo en/of auto), zwangerschappen, transplantaties, Hb-pathiëen etc.) aan het transfusie-laboratorium te verstrekken.

9. Een duidelijke en werkbare cito-procedure dient bekend te zijn bij alle zorgverleners die betrokken zijn in de transfusieketen.

12. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt en eveneens bij elke nieuwe behandeling(speriode) TRIX geraadpleegd te worden (zie hoofdstuk 3.3.3 en hoofdstuk 7.2.2.)
13. Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO-incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

3.2.1 **blz. 72**

1. Bij volwassenen en kinderen ouder dan drie maanden dient de ABO-bloedgroepbepaling volledig te worden verricht. Dat wil zeggen dat de aan- of afwezigheid van de antigenen van het ABO-systeem op de erytrocyten van de patiënt dient te worden vastgesteld met behulp van testreagentia en de aan- of afwezigheid van anti-A- en anti-B-antistoffen in het plasma/serum van de patiënt met behulp van test-erytrocyten.
2. Zie ook paragraaf 3.1 aanbevelingen 1 t/m 5.

blz. 73

1. Bij pasgeborenen en kinderen tot en met drie maanden na de geboorte kan voor de ABO-bloedgroep bepaling volstaan worden met bepaling van de antigenen A en B. Bij navelstrengbloed dient in verband met de Whartonse gelei een vals positief resultaat te worden uitgesloten.
2. Deze voorlopige ABO-bloedgroep kan gebruikt worden voor identiek transfunderen van bloedproducten.

3.2.2 **blz. 75**

1. In verband met de kans op vorming van anti-R(h)D en toekomstige hemolytische transfusiereacties dient voorkomen teworden dat patiënten die RhD-negatief zijn ten onrechte als RhD-positief worden benoemd.

blz. 76

2. Voor de RhD-bloedgroepbepaling dient in het ziekenhuis een onderscheid gemaakt te worden in twee groepen, te weten: ontvangers van bloed en pasgeborenen (in verband met het toedienen van anti-RhD-immunoglobuline aan de moeder).
5. Indien de pasgeborene ontvanger is van een bloedproduct kan worden volstaan met één anti-RhD reagens, zie ook voorgaande aanbeveling 4.

3.2.3 **blz. 77**

1. Bij ABO-discrepanties dient te worden onderzocht of er sprake is van een monsterverwisseling of een patiëntenverwisseling. Afhankelijk van deze analyse zal vervolgonderzoek conform het in de instelling geldende protocol plaats dienen te vinden.
2. Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO-incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze

procedures essentieel. Hierbij dient het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

3.3.1 **blz. 78**

2. De volgende antigenen dienen op minimaal een van de testerytrocytensuspensies homozygoot aanwezig te zijn: C, c, D, E, e, k[1], Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, S, s.

[1]: *uitsluiten van anti-k (anti-Cellano) met homozygote testerytrocyten, wijziging t.o.v. versie* 2004

blz. 79

3. Indien men absoluut zeker is dat er in de afgelopen drie maanden geen sprake is geweest van transfusie of zwangerschap dan is de antistofscreening geldig tot de volgende bloedtransfusie.

3.3.2 **blz. 81**

2. Wordt volgens de Type & Screen (T&S)-strategie gehandeld, dan moet worden voldaan aan de volgen eisen:
   - o de ABO-bloedgroep en het D-antigeen, zowel van de patiënt als van de donor(en) moeten bekend zijn;
   - o screening op irregulaire erytrocytenantistoffen bij de patiënt met behulp van een drie-cel panel testerytrocyten;
   - o controle van de compatibiliteit van de ABO-bloedgroep van de patiënt en de donor dient onderdeel te zijn van de uitgifteprocedure.

blz. 82

De werkgroep beveelt aan om bij het compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screenstrategie de ABO-bloedgroepcompatibiliteit tussen donor en een recent monster (maximaal 72 uur oud) van de patiënt te testen door:

o een korte kruisproef in zout tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt;

of

o de computer. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van ISBT-128-streepjescodes op de donoreenheden en een ABO-bloedgroepcontrole met testreagentia op de erytrocyten van de patiënt. Vooraf dient de ABO-bloedgroep van de donoreenheid in het bloedtransfusielaboratorium van het ziekenhuis één keer met testreagentia te zijn gecontroleerd. Deze controle dient te worden gedocumenteerd in de computer. Het uitsluitend controleren van de ABO-compatibiliteit met behulp van de computer (elektronische kruisproef) zonder controle bepalingen van de bloedgroep vooraf is onvoldoende;

of

- door ABO-controle met testreagentia van ontvanger en donor bij iedere uitgifte van erytrocyten.

blz. 84
ontvangers van intra-uteriene transfusies (zowel moeder als pasgeborene);

3.3.3 blz. 87

1. Om een alloantistof met zekerheid te kunnen identificeren moet het onderzoek aan de volgende eisen voldoen:
   * de antistofidentificatie dient primair uitgevoerd te worden met de techniek waarin de antistoffen zijn aangetoond. Aanvullende technieken kunnen bij de identificatie behulpzaam zijn maar zijn niet noodzakelijk;
   * om een antistof te kunnen identificeren dient de antistofidentificatie uitgevoerd te worden volgens de Fisher exact methode ($p< 0.05$) of moet het patiëntenserum met tenminste twee antigeenpositieve testerytrocyten reageren;
   * indien er sprake is van irregulaire erytrocytenantistoffen dienen de erytrocyten van de patiënt te worden gecontroleerd op het ontbreken van het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht;
   * onderliggende antistoffen dienen tenminste één keer en bij voorkeur, indien mogelijk, twee keer te worden uitgesloten. Het gaat hierbij om: antistoffen tegen de C-, c-, D-, E-, e-, k-, Fya-, Fyb-, Jka-, Jkb-, M-, S-, s-antigenen met homozygote testerytrocyten en antistoffen tegen het K-antigeen met heterozygote testerytrocyten. Wanneer een anti-D-antistof aanwezig is, mag de eventuele aanwezigheid van anti-C- en anti-E-antistoffen met heterozygote testerytrocyten worden uitgesloten. Bij de aanwezigheid van een anti-c mag de eventuele aanwezigheid van een anti-E met heterozygote testerytrocyten worden uitgesloten, evenzo bij de aanwezigheid van een anti-e de eventuele aanwezigheid van een anti-C-antistof.
2. Bij patiënten met klinisch belangrijke auto-antistoffen dient voor transfusie de aanwezigheid van onderliggende irregulaire erytrocytenantistoffen zo goed mogelijk te worden uitgesloten en dienen preventief erytrocyten gekozen te worden die compatibel zijn voor antigenen in het Rhesus systeem en K. Als dit uitsluitonderzoek niet (volledig) mogelijk is kan overwogen worden tevens preventief erytrocyten te kiezen die compatibel zijn voor Kidd, Duffy, S en s.
4. De aanwezigheid van klinisch belangrijke irregulaire erytrocytenantistoffen dient goed geregistreerd te worden. De werkgroep is van mening dat dit dient te geschieden:
   * in het archief van het bloedtransfusielaboratorium;
   * in een rapportage van dit bloedtransfusielaboratorium aan de behandelend arts voor registratie in het medisch dossier;
   * op een transfusiekaart die aan de patiënt wordt verstrekt met een voor leken begrijpelijke uitleg;
   * in TRIX

5. Bij complexe antistof identificatie, bijvoorbeeld door een combinatie van meerdere antistoffen, of antistoffen tegen hoogfrequente antigenen, acht de werkgroep het gebruik van verschillende panels testerytrocyten noodzakelijk. In dit soort situaties acht de werkgroep het wenselijk een gespecialiseerd laboratorium te consulteren.

3.3.4 blz. 89

1. De technieken Polyethylene glycol (PEG) -antiglobulinetesten en LISS-kolom- en LISS-'solid phase'-methoden worden door de werkgroep aanbevolen bij het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen aangezien deze het meest gevoelig zijn voor het aantonen van zwakke Kidd-antistoffen.

3.4 blz. 90

1. De werkgroep is van mening dat voor het uitgeven van compatibele bloedproducten ieder bloedtransfusielaboratorium nauwgezet dient te registreren of van de betreffende patiënt de ABO RhD-bloedgroep is bepaald (en eenduidig is vastgesteld), welke bloedtransfusies deze heeft ontvangen en welke irregulaire antistoffen eventueel in het eigen laboratorium of elders (dat wil zeggen vragen naar een transfusiekaartje) zijn aangetoond. Voorafgaand aan elke transfusie dient ditziekenhuis-gerelateerde bestand en de (online) landelijke database TRIX geraadpleegd te worden voor verificatie.

3.5.1 blz. 92

5. Er dient een sluitende, bij voorkeur met behulp van een elektronisch transfusiebewakingssysteem, registratie plaats te vinden waaruit blijkt welk bloedproduct aan welke patiënt op welk tijdstip daadwerkelijk is toegediend. Deze administratie dient 30 jaar bewaard te blijven conform Europese wetgeving.

3.6.1 blz. 94

3. Voor de selectie van RhD identieke eenheden wordt bij vrouwen jonger dan 45 jaar aanbevolen om zolang de RhD bloedgroep niet definitief bepaald is negatieve eenheden te selecteren. Voor mannen met een negatieve antistofscreening kan worden overwogen bij een eenmalig RhD bepaling RhD-identieke eenheden te selecteren. In noodgevallen kan ook bij vrouwen ouder dan 45 jaar en mannen waarvan geen RhD bloedgroep bekend is overwogen worden om RhD positieve eenheden te selecteren.

3.6.2 blz. 97

1. Voor patiënten die bekend zijn met klinisch belangrijke alloantistoffen tegen erytrocyten, dient uitsluitend bloed geselecteerd te worden waarbij het betreffende antigeen ontbreekt. Naast het gebruik van getypeerde erytrocyten dient ook een kruisproef in de IAT te worden uitgevoerd.
4. Patiënten die eerder een klinisch belangrijke antistof gevormd hebben, zullen in de regel sneller een tweede antistof vormen tegen een lichaamsvreemd antigeen. Om antistoffen tegen bijzondere (private) antigenen uit te sluiten dient bij het compatibiliteitsonderzoek altijd een volledige kruisproef (inclusief indirecte antiglobulinefase) uitgevoerd te worden.
5. Het verdient daarom aanbeveling aan ontvangers met klinisch belangrijke alloantistoffen preventief rhesusfenotype en K compatibele erytrocyten toe te dienen om verdere antistofvorming te voorkomen.

3.7.1 blz. 98

Om het aantal gevallen van hemolytische ziekte bij pasgeborenen ten gevolge van anti-K en anti-c zo veel mogelijk te reduceren, dienen alle vrouwen jonger dan 45 jaar getransfundeerd te worden met K, c en E--compatibele eenheden. Het is niet noodzakelijk deze vrouwen eerst te typeren voor het K-antigeen. Indien de typering van het K-antigeen van de patënt bekend is kan ook K-compatibel getransfundeerd worden.

3.7.2 blz. 100

1. Transfusie-afhankelijke patiënten met hemoglobinopathie dienen zo vroeg mogelijk getypeerd te worden voor de bloedgroepen van het Rhesus, Kell, Duffy, Kidd en MNS systeem, waarbij de zeer zeldzame S- en s-negatieve patiënten ook uitgetypeerd moeten worden voor bloedgroep U.
2. Voor (potentieel) transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelanemie of thalassemie dient rhesusfenotype, K en Fy^a compatibel bloed geselecteerd te worden. Het verdient aanbeveling om indien mogelijk tevens respectievelijk Jk^b-, S- en s-negatieve erytrocyten te selecteren voor patienten die zelf negatief zijn voor deze antigenen (in volgorde van belang).

3.7.3 blz. 101

Ter voorkoming van alloantistofvorming dient indien mogelijk rhesusfenotype en K compatibel bloed geselecteerd te worden voor patiënten met een Auto-Immuun Hemolytische Anemie (AIHA).

3.7.4 blz. 101

Gezien het immunisatie risico bij patiënten met MDS verdient het de voorkeur deze patiënten te transfunderen met rhesusfenotype en K compatibel bloed.

3.7.5 blz 103

Het is niet nodig om patiënten die een operatieve ingreep ondergaan met een milde hypothermie (~ 30°C) preoperatief bij kamertemperatuur te screenen op koude antistoffen.

3.8.1.1 blz.104

1. Bij transfusie van trombocyten in plasma wordt geadviseerd waar mogelijk ABO-identiek te transfundereren (zie tabel 3.8.1),dit is met name van belang voor neonaten.
2. Indien ABO-incompatibel donorplasma bij een trombocytentransfusie aan een neonaat wordt toegediend, moet de titer anti-A of anti-B kleiner zijn dan 128 (zie ook paragraaf 2.1.3). Alle pediatrische producten voldoen hieraan.

3.8.1.2 blz. 106

1. Aanbevolen wordt om trombocyten van donoren met hoge (of onbekende) anti-A en/of B titers bij voorkeur ABO identiek te transfunderen.
2. Er dient een ziekenhuisbeleid te zijn dat beschrijft hoe te handelen in het geval er sprake is van ABO-minor incompatibele trombocytentransfusies.
3. Een titer anti-A/B kleiner dan 128 in het trombocytenproduct in geval van minor-ABO incompatibele transfusies is aanbevolen voor transfusies aan patiënten die meerdere transfusies tegelijk ontvangen of voor kinderen/neonaten, voor wie het transfusievolume ≥ 10 mL/kg lichaamsgewicht is. Indien ABO identieke producten niet voorradig zijn, kan een reductie van de anti-A/B antistoffen worden bereikt door selectie op basis van screening van de titer in het product, het gebruik van bewaarvloeistoffen of door plasmavolumereductie.

3.9 blz. 108

2. Het verdient aanbeveling om nader te onderzoeken of plasma transfusies ABO identiek dienen te zijn. Voor plasmatransfusie is het niet nodig om rekening te houden met de RhD- bloedgroep
3. Voor uitgifte wordt de eenheid plasma gecontroleerd op kleur, stolsels en lekkage.

Hoofdstuk 4: Chronische anemie

Aanbevelingen 4.1 blz. 119

1. De enige indicatie voor een therapeutische erytrocytentransfusie bij een chronische anemie is een symptomatische anemie*.
2. Een Hb < 3 mmo/L is een absolute indicatie voor een erytrocytentransfusie.
3. Profylactische erytrocytentransfusies kunnen geïndiceerd zijn voor een asymptomatische chronische anemie bij een patiënt zonder cardiopulmonale beperkingen en een Hb < 4 mmol/L.
4. Profylactische erytrocytentransfusies kunnen geïndiceerd zijn bij beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden c.q. risicofactoren conform tabel 5.2, de 4-5-6-regel, in Hoofdstuk 5.
5. Indien er geen duidelijke beperkte cardiopumonale compensatiemogelijkheden c.q. risicofactoren zijn, kunnen de volgende Hb-triggers worden gehanteerd voor profylactische erytrocytentransfusies bij chronische anemie:

	Leeftijd (jaren)	Hb trigger (mmol/L)
a.		
b.	< 25	3.5- 4.5
c.	4.0 -5.0	
d.	5.5	
e.	> 70	6.0

Voor de aanbevelingen 1, 3 en 4 geldt: mits geen betere alternatieve behandeling mogelijk.

***symptomen van anemie: tachycardie, dyspneu, hartkloppingen, angina pectoris, duizeligheid, syncope, de novo ST depressie of elevatie op het ECG en nieuwe ritmestoornis op het ECG**

4.2.2 blz. 122

1. Patiënten met een immuun-gemedieerde hemolyse bij CLL dienen te worden behandeld volgens de protocollen die zijn ontwikkeld voor patiënten met idiopathische AIHA. Zie ook paragraaf 4.4.5.

4.2.4 blz. 123

1. Bij anemie van chronische ziekte is er zelden een transfusie-indicatie bij een Hb> 5.0 mmol/L.
2. Bij inflammatory bowel disease (IBD) patiënten met anemie dient er onderzoek naar ijzertekort verricht en indien aanwezig adequate ijzersuppletie gegeven te worden.
3. De werkgroep is van mening dat een HIV-infectie (zonder maligniteit) geen indicatie is voor bestraling van bloedproducten.

4.2.5 blz. 125

2. Bij ijzergebreksanemie in de zwangerschap kan ijzersuppletie. worden overwogen.
4. Een vrouw in de (pre)fertiele leeftijd dient cEK-compatibele erytrocytentransfusies te ontvangen (zie ook Hoofdstuk 3.7.1).

4.2.6 blz. 128

1. Ter preventie van hemolyse bij major ABO-incompatibel stamcel-/beenmergtransplantaat, dient bij IgG- en/of IgM-titer >16 te worden gestreefd naar <15 mL erytrocyten in het transplantaat. De toedieningsnelheid moet aangepast worden aan de titer. Bij kinderen is tot <10 mL erytrocyten aanbevolen.
2. Bij minor ABO-incompatibiliteit wordt plasmareductie van het transplantaat aanbevolen bij titer > 32.
4. Stamceltransplantatiecentra dienen richtlijnen te hebben voor het beleid bij ABO-incompatibiliteit tussen donor en ontvanger.

4.3.1 blz. 130

1. Erythropoiëse stimulerende agentia (ESA's) dienen alleen gebruikt te worden voor de behandeling van patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie bij kanker met het doel bloedtransfusies te besparen.
3. Gebruik van EPO bij patiënten met kanker voor andere indicaties dan de behandeling van een door chemotherapie geinduceerde anemie wordt afgeraden.

4.3.2 blz. 131

1. De therapeutische indicatie voor EPO dient strikt gevolgd te worden. Dit wil zeggen dat behandeling met EPO alleen geïndiceerd is bij volwassen patiënten met chemotherapie geïnduceerde anemie met een niet-myeloïde maligniteit. Hierbij dient het start Hb ≤ 6,2 mmol/L te zijn en het streef Hb 6,2 – 7,4 mmol/L.
2. De behandeling met EPO dient gestaakt te worden bij een Hb > 8,2 mmol/L.

4.3.3 blz. 133

1. EPO wordt niet aanbevolen bij de behandeling van patiënten met myelodysplasie met een hoge (> 500 mg/L) endogene EPO-spiegel.

4.3.5 blz. 135

2. Bij HIV-infectie dient de endogene erytropoëtinespiegel betrokken te worden bij de beslissing tot behandeling met erythropoiëse stimulerende agentia (ESA's). Studies laten zien dat 'responders' erytropoëtinespiegels hebben van < 500 mg/L.

4.4.1.1 blz. 138

1. Bij patiënten met sikkelcelziekte zijn bloedtransfusies geïndiceerd wanneer er cardiale of respiratoire symptomen ontstaan als gevolg van anemie. Er is geen specifieke Hb-trigger waarbij transfusies moeten worden gegeven.

2. Bij het geven van bloedtransfusie aan patiënten met sikkelcelziekte dient men er op toe te zien dat het Hb <6.5 mmol/L blijft ten einde hyperviscositeit te voorkomen.

4.4.1.2 blz. 138

1. Geadviseerd wordt patiënten met sikkelcelziekte en een acuut chest syndroom te behandelen met een bloedtransfusie. Bij ernstige hypoxie (pO_2<60 mmHg bij volwassenen en pO_2<70 mmHg bij kinderen) wordt geadviseerd een wisseltransfusie te verrichten met een streef HbS% <30%.

4.4.1.3 blz. 139

1. Bij patiënten met sikkelcelziekte en een acuut CVA wordt geadviseerd een wisseltransfusie te verrichten waarbij gestreefd moet worden naar een HbS% van <30%.

4.4.1.5 blz. 140

1. Er is geen indicatie voor een (wissel)transfusie bij de acute behandeling van priapisme.

4.4.2.1 blz. 142

1. Ondanks het ontbreken van prospectieve gerandomiseerde studies valt te overwegen bij sikkelcelpatiënten, die een operatie moeten ondergaan met een intermediair risico (abdominale chirurgie zoals cholecystectomie, sectio casesaria, appendectomie, splenectomie of orthopedische chirurgie zoals humerus of femurkopvervanging), preoperatief een bloedtransfusie toe te dienen tot een maximaal Hb van 6.5 mmol/L.

4.4.2.2 blz. 143

1. Er is geen indicatie om patiënten met sikkelcelziekte profylactisch te transfunderen tijdens de zwangerschap. Alleen bij sikkelcelpatiënten met een verhoogd risico op complicaties zoals vrouwen met meerlingzwangerschappen of een voorgeschiedenis van perinatale mortaliteit kunnen profylactische transfusies worden overwogen.

4.4.2.3.1 blz. 144

2. Chronisch transfusiebeleid moeten voor kinderen met een verhoogd risico op een CVA of doorgemaakt CVA in elk geval tot volwassen leeftijd worden gecontinueerd.
3. Na het bereiken van de volwassen leeftijd kan het staken dan wel verminderen van de intensiteit worden overwogen mits de patiënt ten minste 4 jaar neurologisch stabiel is.

4.4.2.3.2 blz. 145

1. Bij patiënten met sikkelcelziekte met recidief acute chest syndroom (ACS) ondanks behandeling met hydroxyurea kan een chronisch (wissel)transfusiebeleid met een streef HbS% van <50%. overwogen worden.

4.4.2.3.3 blz. 146

1. Een chronisch transfusiebeleid ter preventie van frequent recidiverende vaso-occlusieve crisen zonder response op hydroxyurea kan bij patiënten met sikkelcelziekte overwogen worden. Ondanks de bewezen effectiviteit dienen de nadelige consequenties van chronisch transfusiebeleid (alloimmunisatie, ijzerstapeling en het risico op de overdracht van infectieziekten) voor deze indicatie meegewogen te worden bij de besluitvorming om tot chronische bloedtransfusies over te gaan.

4.4.3 blz. 148

3. Een chronisch transfusiebeleid bij beta-thalassemiepatiënten dient te worden gecomplementeerd met adequate chelatietherapie met als target een gemiddeld ferritine van <2500 µg/L. Dit voorkomt hartfalen en orgaanschade als gevolg van ijzerstapeling.

4.4.4 blz. 150

3. Bij een patiënt met klassieke transfusie-afhankelijke PNH dient behandeling met eculizumab ter vermindering van de transfusiebehoefte in overweging te worden genomen.

4.4.5 blz. 152

2. Bij auto-immuunhemolytische anemie (AIHA) in de acute fase is diagnostiek vaak met spoed geïndiceerd ter vaststelling van het type antistoffen, eventuele specificiteit en het uitsluiten van allo-antistoffen (zie ook Hoofdstuk 3. 7.3).

***Warme typen auto-immuunhemolytische anemie (WAIHA):* blz. 152**

3. Bij prednison-resistente patiënten kan Rituximab worden overwogen.

blz. 153

11. Bij complementgemedieerde auto-immuunhemolytische anemie (AIHA) gepaard gaand met intravasculaire hemolyse kan uitputting van de complement cascade optreden. Toediening van 'vers ingevroren plasma' (FFP) kan dan hemolyse verergeren.

4.4.6.1 blz. 155

3. Vrouwen die intra-uteriene transfusies ondergaan, hebben een sterk verhoogd risico op bloedgroepimmunisatie. Het wordt aanbevolen de compatibiliteitstest na voorafgaande intra-uteriene transfusies (IUT) met een zo vers mogelijk (< 24 uur oud) monster uit te voeren.

4.4.6.2 blz. 158

4. Routinematige toediening van intraveneuze immunoglobuline (IVIG) bij behandeling van hemolytische ziekte van de pasgeborene wordt niet aanbevolen.

4.5 blz. 163

1. Afnavelen van premature en a terme neonaten dient pas plaats te vinden na minimaal 30 seconden tot maximaal 2-3 minuten na de geboorte.
2. Iatrogeen bloedverlies door bloedafnames bij prematuren neonaten dient gereduceerd te worden door onder andere gebruik te maken van micro-analyse technieken en door bloedonderzoek te beperken.
3. Bij beademde (premature) neonaten met respiratoire insufficiëntie wordt handhaving van Hb > 8 mmol/L geadviseerd.
4. Bij stabiele pasgeborenen met cardiopulmonale afwijkingen en zuurstofgebruik wordt handhaving van Hb > 7 mmol/L geadviseerd.

Hoofdstuk 5: Transfusiebeleid bij acute anemie door bloedverlies

blz. 181

Tabel 5.2 : De 4-5-6 regel voor erytrocytentransfusie bij acute normovolemische anemie

Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 4 mmol/L** sprake is van:

- acuut bloedverlies bij gezonde personen (ASA I, *zie tabel 5.1.3*) < 60 jaar, normovolemisch, bloedverlies op 1 locus

Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 5 mmol/L** sprake is van een van onderstaande situaties:

- acuut bloedverlies bij gezonde personen (ASA I, zie tabel 5.1.3) van > 60 jaar en normovolemisch, bloedverlies op 1 locus
- acuut bloedverlies bij gezonde personen < 60 jaar, normovolemisch, bloedingen op meer loci (polytraumapatiënten)
- patiënt < 60 jaar, preoperatief, met een te verwachten bloedverlies van > 500 mL

- koorts
- postoperatieve fase na openhartchirurgie, ongecompliceerd
- ASA II en ASA III

Overweeg een transfusie indien er bij een **Hb < 6 mmol/L** sprake is van een van onderstaande situaties:
- ASA-IV-patiënten
- patiënt die niet in staat is het hartminuutvolume te verhogen ter compensatie van hemodilutie
- septische* en toxische patiënt
- patiënt met ernstige longziekte
- patiënt met symptomatische cerebrovasculaire ziekte

* Zie 5.10 voor nuancering

Aanbeveling bij paragraaf 5.2 blz. 181

1. Aanbevolen wordt om de de zogenaamde 4-5-6 regel (zie tabel 5.1.2: De 4-5-6 regel*)* te hanteren als richtlijn voor een erytrocytentransfusie bij acute normovolemische anemie.

5.3.4 Algemene aanbevelingen bij massaal bloedverlies blz. 192

Bij acuut massaal bloedverlies en een **gedecompenseerde situatie** (dreigende verbloeding, shock) wordt aanbevolen:

1. Snel met resuscitatie te starten volgens het 'advanced trauma life support' (ATLS)-principe. Accepteer hierbij een zogenaamde 'permissive hypotension'. Zorg voor goede intraveneuze toegangen en eventueel een botnaald.
2. Maatregelen te nemen om bloedverlies zo snel mogelijk te stoppen.
3. Om in het geval van ernstig bloedverlies snelle 'damage control'-chirurgie te overwegen en eventueel radiologische interventie (zie ook hoofdstuk 8.1.1).
4. Normothermie, adequate oxygenatie en het vermijden van acidose na te streven.
5. Eventueel extramurale transfusies te overwegen.
6. De hemostase met multicomponent transfusies te corrigeren in de onder aanbeveling 7 genoemde verhoudingen. In extreme situaties bv. ATLS IV en aanwijzingen voor coagulopathie zijn fibrinogeenpreparaten vroeg in de behandeling geindiceerd.
7. Multicomponent transfusies bv. in een 3:3:1 verhouding tussen erytrocyten/plasma/ trombocyten te geven
8. Bloedproducten en infusie-vloeistoffen voor te verwarmen ter voorkoming van hypothermie.
9. Tranexaminezuur bij massaal bloedverlies na een ernstig trauma te overwegen, bij voorkeur in onderzoeksverband.

Bij massaal bloedverlies **in een gecompenseerde fase** (geen verbloedingsgevaar) wordt aanbevolen:

6. Maatregelen te nemen om de bloeding zo snel mogelijk te stoppen.
7. Het circulerend bloedvolume door vochttherapie te normaliseren.
8. Het zuurstofaanbod te optimaliseren.
9. Normothermie (opgewarmde bloedproducten en infusievloeistoffen) na te streven.

10. Om bij toediening van grote hoeveelheden citraat bevattende transfusieproducten bet calcium met Ca gluconaat te corrigeren.
6. Als een cell saver aanwezig is kan men overwegen hiermee de te transfunderen erytrocyten te wassen; hiermee kan het kaliumgehalte worden verlaagd.
7. Zo snel mogelijk, en zeker bij minder fors bloedverlies of een acceptabele korte delay tussen afname en bepaling, het transfusiebeleid op geleide van laboratorium bepalingen te voeren. Het erytrocyten transfusiebeleid kan dan worden gebaseerd op de 4, 5, 6 regel (zie Tabel 5.2). Met aanvullende single component transfusies kan gestreefd worden naar een activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) en Prothrombin Time (PT) < 1,5 maal verlengd, trombocyten > 50 x 10^9/L en fibrinogeen > 1,0 – 1.5 g/L.
8. Indien de eerste fibrinogeenmeting <1,5 g/L is en er nog groot bloedverlies te verwachten of gaande is, direct het fibrinogeengehalte te herstellen met plasma of een fibrinogeenpreparaat.
9. De waarde van TEG en TEM als point of care hemostase screenende methoden verdienen in onderzoekssetting verder gevalideerd te worden.

5.4.1 blz. 194

Specifieke aanbevelingen ten aanzien van acuut massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus zijn:

1. Overweeg altijd een diffuse intravasale stolling (DIS) component in bloedverlies en gestoorde hemostase post partum.
2. Anticipeer op groot bloedverlies bij risicopatiënten (bijvoorbeeld patiënten met retentio placentae): bestel bloed, zorg voor access lijnen.
3. Overweeg het gebruik van een 'cell saver' (gewassen techniek) bij acuut massaal bloedverlies in de graviditeit en rond de partus (zie ook hoofdstuk 8.2.2.).
4. Overweeg in de obstetrische setting, met name in het geval van aanhoudend en ongecontroleerd bloedverlies, ook radiologische embolisatie of andere radiologische interventies om uterus extirpaties te voorkomen.

5.4.2 blz. 196

1. Bij IC-patiënten zonder een verhoogd metabolisme of een cardiale en/of pulmonale comorbiditeit dient een restrictief transfusiebeleid te worden nagestreefd. Het hanteren van een transfusietrigger Hb < 4,3 mmol/L bij IC-patiënten wordt daarbij aanbevolen.*
2. Bij alle IC patiënten maar zeker bij patiënten met cardiovasculair en/of pulmonaal lijden of bij patiënten met een verhoogd metabolisme dient echter steeds gekeken te worden of er tekenen zijn die aangeven of restrictief transfunderen niet te restrictief is. Deze comorbiditeit vermindert namelijk de weefsel perfusie en/of oxygenatie capaciteit.*

   * Deze aanbevelingen zijn compatibel met de 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.2)

5.4.2.1 blz. 199

1. In geval van acute anemie in combinatie met sepsis is het gebruiken van louter het Hb als erytrocytentransfusietrigger een te simpel concept vanwege de ernstige comorbiditeit Desondanks wordt vooralsnog aanbevolen hierbij een Hb waarde van 6 mmol/L van de 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.1) als erytrocytentransfusietrigger te hanteren.
2. Bij acute anemie en sepsis kan overwogen worden de systemische zuurstofextractie ratio (O2ER) en/of ScvO2 bepalingen te laten meewegen in het besluit tot transfusie en het meten van het resultaat. Bij verlaagde waarden zou een transfusie eerder moeten worden overwogen. Meer onderzoek is nodig om concrete richtlijnen hierover te formuleren.

5.4.3 blz. 203

1. Bij de individuele cardiovasculair gecompromitteerde patiënt is een kritische grens voor anemie niet vast te stellen; men moet rekening houden met een optimale range van Hb´s. De 4-5-6 regel (zie paragraaf 5.1) biedt hierbij enig houvast.
2. In verband met de veronderstelde correlatie tussen mortaliteit en het verschil tussen het Hb postoperatief versus preoperatief, verdient het overweging de absolute Hbafname postoperatief versus preoperatief ook te betrekken bij de beslissing om wel of niet te transfunderen.

5.4.4 blz. 204

1. Aanbevolen wordt om bij patiënten met een cerebraal trauma bij een Hb beneden 5 mmol/L over te gaan tot transfusie met als streefwaarde Hb 6 mmol/L.

5.4.5 blz. 206

1. Bij acute anemie onder anesthesie verdient het overweging niet alleen op een streef Hb of Ht te varen. Andere parameters die weefselperfusie, oxygenatie en verbruik weergeven dienen bij voorkeur ook betrokken te worden bij het transfusiebeleid.

5.4.7 blz. 210

1. Vooralsnog kan bij kinderen op de IC-afdeling hetzelfde beleid als voor volwassenen worden gehanteerd. Verwezen wordt dus naar de aanbevelingen bij paragraaf 5.4.2

5.4.9 blz. 211

1. De werkgroep beveelt aan dat een ziekenhuis schriftelijk vastgelegde richtlijnen opstelt wanneer een “Type en Screen” verricht moet worden en wanneer pre-operatief bloedproducten aangevraagd of gereserveerd moeten worden. Deze richtlijnen worden pre-operatieve bloedbestellijsten genoemd.
2. De implementatie en het nut van deze pre-operatieve bloedbestellijsten dient periodiek geëvalueerd te worden.

Hoofdstuk 6: Trombocyten- en plasmatransfusiebeleid

6.1.2 blz. 224

1. Bij het afwegen van de indicatie voor een trombocytentransfusie dient het doel van de transfusie in relatie tot de oorzaak van de trombocytopenie of trombocytopathie te worden gedefiniëerd. Preventie van spontane bloedingen, preventie van bloedingen bij ingrepen of behandeling van manifeste (ernstige) bloedingen > graad 2 zijn mogelijke doelen van trombocytentransfusies bij trombocytopenie of trombocytopathie. Hierbij wordt door de werkgroep aanbevolen om de indicatiestelling conform Tabel 6.1.2 als leidraad te hanteren.

Tabel 6.1.2: Indicaties voor trombocytentransfusies bij trombopenie, evt trombopathie; zie voor triggers aanbeveling 6.2.1 en tabel 6.4.2

	Verworven trombopenie +/- pathie door :				Aangeboren Trombocyto-pathie
	Hemodi-lutie	Aanmaak-stoornis	Spleno-megalie	Afbraak/ verbruik	
Preventie spontane bloedingen	**Ja**	**Ja**	**Overwegen**	**Nee**	**Nee**
Preventie bij ingrepen	**Ja**	**Ja***	**Ja**	**Eventueel**	**Eventueel***
Bloeding > graad 2	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**

6.2.1. Tabel 6.2.1. blz. 225

Tijdens extra corporele membraan oxygenatie) 100 x 10^9/L

6.2.2 blz. 228

1. Bij de behandeling van foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) dient er onderscheid te worden gemaakt tussen een neonaat met onverwachte trombocytopenie of een zwangerschap waarbij sprake is van een paternale trombocyt-specifiek antigeen (HPA)-incompatibiliteit na een voorafgaand kind met foetale/neonatale allo-immuun-trombocytopenie (FNAIT).
2. Bij een à terme neonaat met trombocytopenie <50 x 109/L zonder aanwijzingen voor congenitale afwijkingen, infecties of idiopatische autoimmuuun trombocytopenie (ITP) bij de moeder dient diagnostiek voor foetale /neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) te worden ingezet. Bij bloedingsneiging dient de neonaat conform tabel 6.2.1 (zie paragraaf 6.2.1) te worden getransfundeerd. Hierbij dienen bij voorkeur paternale trombocyt-specifieke antigeen (HPA)-compatibele trombocyten te worden gegeven (dat wil zeggen HPA-negatief voor het antigeen waar de antistof tegen is gericht).
3. Indien paternale trombocyt-specifiek antigeen (HPA)-compatibele trombocyten niet direct voorradig zijn, zijn random transfusies niet gecontraindiceerd in afwachting van HPA-compatibele transfusies.
4. Bij een electieve bevalling van een kind met foetale/neonatale allo-immuun-trombocytopenie (FNAIT) dienen paternale trombocyt-specifiek antigeen (HPA)-compatibele trombocyten transfusies direct voorhanden te zijn.
5. Foetale/neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) wordt gedurende de zwangerschap bij voorkeur niet-invasief behandeld.

6.2.3 blz. 230

2. Bij een pasgeborene van een moeder met idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP) dient tenminste tot 5 dagen postpartum het trombocytengetal te worden gecontroleerd ter controle op het onstaan van trombocytopenie.
3. Bij een pasgeborene met passieve idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP) en trombocyten < 50 x 10^9/L zonder klinische bloedingsneiging worden intraveneus immunoglobuline (IVIG) als eerste lijn aanbevolen; bij langdurige trombocytopenie te combineren met (methyl)prednisolon.
4. Bij een pasgeborene met passieve idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP) en < 20 x 10^9/L trombocyten en/of bloedingen is trombocytentransfusie al of niet in combinatie met intraveneus immunoglobuline (IVIG) aanbevolen.

6.2.4 blz. 231

1. Aanbevolen wordt bij een trombocytentransfusie aan pasgeborenen een dosering van minimaal 10 x 10^9/kg lichaamsgewicht te hanteren.
3. Verder onderzoek naar bijvoorbeeld de optimale dosis en/of de verschillende trombocyten producten in het trombocytentransfusie-beleid bij neonaten is noodzakelijk.

6.3.1 blz. 232

1. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie wordt geadviseerd het toedienen van trombocytentransfusies te beperken in verband met het ontwikkelen van allo-antistoffen.
2. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies slechts geïndiceerd bij ernstige bloedingen en wanneer andere behandelmogelijkheden niet werkzaam zijn.

6.3.2 blz. 233

1. Bij kinderen in een stabiele situatie met leukemie behandeld met een hoge dosis chemotherapie of na stamceltransplantatie adviseert de werkgroep een profylactische trombocytentransfusietrigger van 10 x 109/L aan te houden.
2. Bij kinderen met leukemie, behandeld met een hoge dosis chemotherapie of na stamceltransplantatie en waarbij sprake is van een verhoogd risico op bloedingen door verbruik, zoals bij sepsis, hyperleukocytose, een zeer snelle daling van het trombocytengetal of andere storingen in de hemostase, wordt een trombocytentransfusietrigger van 20 x 109/L geadviseerd.

6.3.3 blz. 235

1. Bij stabiele kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA) wordt aanbevolen restrictief te zijn met profylactische trombocytentransfusies en bijvoorbeeld een trigger van 5 x 10^9/L te hanteren.

2. Bij kinderen met ernstige aplastische anemie (SAA) met infecties, koorst of sepsis worden profylactische trombocytentransfusies geadviseerd bij een trombocyten transfusietrigger van 10 x 109/L.
3. Bij kinderen die behandeld worden met anti-thymocytenglobuline (ATG) worden profylactische trombocytentransfusies geadviseerd bij een trombocyten-transfusietrigger van 20 x 109/L.

6.3.4 blz. 236

1. Bij trombocytopenie door verhoogde afbraak of verbruik bij idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP), diffuse intravasale stolling (DIS), trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) of heparine-induced trombocytopenie (HIT) is het transfunderen van trombocyten alleen geïndiceerd bij levensbedreigende bloedingen.
2. Bij levensbedreigende bloedingen bij idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP) wordt geadviseerd om trombocytentransfusies te geven in combinatie met intraveneus immuunglobuline (IVIG).
3. Bij kinderen met trombocytopenie door diffuse intravasale stolling (DIS) zou men kunnen overwegen profylactische trombocytentransfusies te geven bij een trombocytentrigger van 20x109/L.

6.3.5 blz. 237

1. Er is onvoldoende literatuur beschikbaar ten aanzien van het trombocytentransfusiebeleid bij invasieve procedures c.q. operatieve ingrepen anders dan een lumbaalpunctie bij kinderen met trombocytopenie. Daarom adviseert de werkgroep vooralsnog voor deze ingrepen de aanbevelingen voor volwassenen aan te houden (zie paragraaf 6.4).

blz. 239

1. Bij kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) met blasten in het perifere bloed is voor een lumbaal punctie (LP) een trombocytenaantal van > 50x109/L aanbevolen.
2. Bij stabiele kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) zonder blasten in het perifere bloed kan een lumbaal punctie (LP) voldoende veilig worden verricht bij een trombocytenaantal van >10x109/L.
3. Indien er bij een lumbaal punctie (LP) bij een kind geen algehele anesthesie kan worden toegepast en/of indien er is sprake van een onervaren operateur dient een hogere trombocytentransfusietrigger te worden overwogen. Voor de randvoorwaarden omtrent het toepassen van anesthesie en/of procedurele sedatie en/of analgesie (PSA) bij het uitvoeren van een lumbaal punctie wordt verwezen naar de Richtlijn PSA bij kinderen op locaties buiten de OK (NVA, NVK 2010).

6.4.1 blz. 241

1. Bij patiënten met een aangeboren trombocytopathie en/of trombocytopenie wordt geadviseerd het toedienen van trombocytentransfusies zoveel mogelijk te beperken

in verband met het ontwikkelen van alloantistoffen, die het effect van trombocytentransfusies teniet doen.

2. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocyten transfusies ter preventie van bloeding niet geïndiceerd.
3. Bij congenitale trombocytopenie en trombocytopathie zijn trombocytentransfusies wel geïndiceerd bij ingrepen en ernstige bloedingen indien andere behandel-mogelijkheden niet werkzaam zijn.

6.4.2 blz. 242

1. Profylactische trombocytentransfusies worden bij patiënten met een trombopenie door een verworven aanmaakstoornis niet aanbevolen. Bij niet-zieke patiënten die een korte periode van pancytopenie doormaken kan mogelijk een therapeutisch transfusiebeleid worden overwogen.

blz. 245

2. Bij profylactische trombocytentransfusies wordt indien er sprake is bijkomende klinische complicaties die bloedingen bevorderen aanbevolen de trombocytentransfusietrigger naar 20 x 109/L te verhogen.
3. Bij patiënten met een indicatie voor antistolling of gedurende de eerste 2 dagen van toediening van antithymocyten globuline (ATG) wordt aanbevolen de trombocytentransfusietrigger ter preventie van spontane bloedingen te verhogen naar 50 x 109/L; dit is niet gebaseerd op onderzoek.
4. Bij patiënten die recent (afgelopen 5 dagen) een WHO > graad 2 bloeding hadden wordt aanbevolen de drempel voor een trombocytentransfusie te verhogen en andere risicofactoren te analyseren dan wel weg te nemen.

Aanbeveling 6.4.2.4 blz. 248

De volgende tabel kan als vuistregel gebruikt worden voor trombocyten-streefwaarden ter preventie van bloedingen bij veel voorkomende, electieve ingrepen.

Tabel 6.4.2 Streefwaarden trombocyten bij ingrepen

INGREEP	Trombocytenx 10^9/L
arthrocentese	>50
Ascites/pleurapunctie (dunne naald)	nvt
Ascites-, pleura- en pericarddrain	>50
Beenmergaspiratie	nvt
Beenmergbiopsie (Jamshidi naald)	nvt
Blinde orgaanbiopsie of punctie	>50
Bronchoscopie met biopsie of brush	>50
Centraal ven. cath. inbrengen	>50
Centraal ven. cath. verwijderen	nvt
Dunne darm biopsie	>50
EMG	>20
Endoscopie + diepe lisbiopsie of	

poliepectomie grote poliep	>50
Endoscopie zonder biopsie	>20
Endoscopie met “gewone biopsie”	>50
ERCP met papillotomie	>50
Laparoscopie zonder biopsie	>50
Laparoscopie met biopsie of ingreep	>50
Laser coagulatie (niet retina)	nvt
Leverbioptie (percutaan)	>50
Lumbaalpunctie	>20*
Myelo-, saccografie	>50
Neurochirurgie	>100
Oogheelkundige ingreep (behalve cataract)	>100
Pacemakerimplantatie	>50
Percut. Transhep. Cholangiografie	>50
Plexusanesthesie, epiduraal	>50
Seldinger arterieel	>50
Spierbiopsie	>50
Scleroseren oesofagus varices	>50
Tand-/kiesextracties	>50
Thoracoscopie/arthroscopie	>50

* Ingeval leukaemische blasten in het perifere bloed: > 50 x 10^9/L

6.4.2.5 blz. 249

1. In geval van een grote bloeding (≥WHO graad 3) dienen ook trombocyten te worden getransfundeerd tot de bloeding stopt en/of het trombocytengetal > 50 x 109/L is.
2. Bij bloeding in een gesloten ruimte van vitaal orgaan zoals de hersenen, het zenuwstelsel en het oog,wordt geadviseerd trombocyten te transfunderen tot een trombocytengetal van >100 x 109/L.

6.4.3.1 blz. 250

2. Bij electieve ingrepen bij idiopatische auto-immuun trombocytopenie (ITP) wordt prednisolon, respectievelijk intraveneus immuunglobuline (IVIG), al of niet gevolgd door trombocytentransfusie aanbevolen.
3. Bij idiopatische auto-immuun trombocytopenie (ITP) worden trombocyten bij voorkeur toegediend na intraveneus immuunglobuline (IVIG).
4. Bij patiënten met idiopatische auto-immuun trombocytopenie (ITP) en ernstige (WHO graad >2) bloedingen wordt aanbevolen (hoge doseringen) trombocytentransfusies te geven ook indien het effect van een therapeutische dosis intraveneus immuunglobuline (IVIG) niet kan worden afgewacht.

blz. 251

1. Bij posttransfusionele purpura (PTP) zijn random trombocytentransfusies gecontra-indiceerd.

6.4.4.3 blz. 253

1. Bij relatief simpele ingrepen zoals het inbrengen van een centraal veneuze catheter (CVC) worden bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) trombocytentransfusies niet aanbevolen, tenzij er een sterk verhoogd bloedingsrisico bestaat zoals in het geval van enorme adipositas of diepe trombocytopenie van < 5 x 109/L. Indien er wordt besloten tot trombocytentransfusies wordt aanbevolen eerst te starten met behandeling met plasma.
2. Bij verbruiks- en/of afbraakstoornissen anders dan trombotische trombocytopenische purpura (TTP) worden ter preventie van bloeding bij een vaginale partus en sectio Ceasarea trombocytentransfusies aanbevolen teneinde het trombocytengetal van > 50 x 109/L te bereiken.

6.4.4.4 blz. 254

1. In het geval van WHO > graad 2 bloedingen bij een patiënt met heparine geïnduceerde trombocytopenie (en trombose) (HIT(T)) en adequate therapeutische behandeling met alternatieve antistolling bestaat er geen absolute contra-indicatie tegen een trombocyten transfusie.

blz. 255

Tabel 6.4.4: Indicaties en contra-indicaties voor trombocytentransfusies bij trombopenie door verbruiks- en/of afbraakstoornissen (TTP, HUS, HELLP, DIS, ITP, PTP en HIT(T)(T))

	Profylaxe	Ingrepen	Graad > 2 bloedingen
TTP	Contra indicatie	Mits verhoogd risico , bij voorkeur na start plasmatherapie	Overwegen
HUS	Geen indicatie	Overwegen	Indicatie
HELLP	Geen indicatie	Bevalling > 20 - 50 x 10^9/L	Indicatie
DIS	Geen indicatie	Overwegen	Indicatie
ITP	Geen indicatie	Overwegen(+ IVIG of prednisolon)	Indicatie (+ IVIG)
PTP	Contra-indicatie	Contra-indicatie	HPA-gematcht
HIT(T)	Geen indicatie	Overwegen mits (alternatieve antistolling	Mits (alternatieve) antistolling

6.4.5 blz. 256

1. Voor patiënten met trombocytopenie bij splenomegalie zijn voor preventie en behandeling van bloedingen hogere doseringen van trombocytentransfusies noodzakelijk. Bij een therapeutische transfusie moet, afhankelijk van de miltgrootte, 2-4 keer de standaarddosis worden toegediend.

6.4.6 blz. 257

1. Bij trombocytopenie door verworven trombocytopathie wordt gehandeld afhankelijk van de oorzaak.
2. Bij trombocytopenie van < 50 x 109/L en trombocytopathie zijn trombocyten-transfusies geadviseerd alvorens Desmopressine te geven.
3. Bij trombocytopathische bloedingen bij hyperviscositeitssyndroom door een paraproteïne is plasmaferese aanbevolen.
4. Men dient ermee rekening te houden dat het effect van Desmopressine na een ingreep uitgeput raakt en dat er zonodig na 24 uur een tweede dosis moet worden gegeven.

blz. 260

1. Bij indicaties om acetylsalicylzuur (Aspirine) en Clopidrogel niet te stoppen voor een cardiovasculaire ingreep dient men met meer bloedverlies rekening te houden.
2. Bij ingrepen in niet kritische localisaties hoeft Aspirine niet voor de ingreep te worden gestaakt.
3. Bij electieve operaties in kritische (gesloten ruimte: hersenen, oog, binnenoor etc) localisaties dient aspirine tenminste 5 dagen van tevoren gestopt te worden.
5. Onderzoek is nodig om het nut van trombocytentransfusies bij (hersen)bloeding bij het gebruik van plaatjesremmers vast te stellen.
6. Bij een acute ingreep na het gebruik van anti-IIb/IIIa antistoffen zijn trombo-cytentransfusies, al of niet gecombineerd met Desmopressine, noodzakelijk om het medicament te absorberen.

6.5.1 blz. 263

1. Indien bij een patiënt, zonder klinische factoren die een toegenomen trombocytenverbruik zouden verklaren, de 1 uurs Corrected Count Increment (CCI) van verse ABO compatibele trombocytentransfusie tweemaal < 7,5 is (er is dan sprake van trombocyten refractairiteit), wordt screening op HLA antilichamen aanbevolen.
2. Indien ABO en HLA compatibele transfusies in afwezigheid van klinische factoren die gepaard gaan met trombocytenverbruik, in een Corrected Count Increment (CCI) van < 7,5 resulteren, wordt serologische analyse naar trombocyt-specifieke antigenen (HPA) aanbevolen.
3. De werkgroep is van mening dat overleg tussen de behandelaar en de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin een voorwaarde is voor een doelmatige toepassing en effectieve ondersteuning van Humane Leukocyte Antigenen (HLA)-gematchte trombocytentransfusies.

6.5.3.1 blz. 265

1. Bij patiënten met trombocytopenie, die niet of slecht te corrigeren is met trombocytentransfusies, wordt aanbevolen het verhogen van het hematocriet tot > 0.30 L/L te overwegen teneinde de bloedingsneiging te verminderen.
2. Bij patiënten met trombocytopenie en slijmvliesbloedingen (neus-, tandvleesbloedingen, menorrhagie) kan overwogen worden met anti-fibrinolytische medicatie de bloedingsneging te verminderen. Fibrinolyseremming is gecontraïndiceerd bij hematurie in verband met het risico op trombusvorming in de urinewegen.
3. Aanbevolen wordt dat er een (bij voorkeur landelijke) registratie komt van recombinant Factor VII (rFVII) gebruik bij bloedingen met trombopenie en dat protocollen worden ontwikkeld voor evaluatie en rapportage van het effect van het gebruik van rFVII voor deze indicatie.

6.5.3.2 blz. 266

1. Toediening van Intraveneus immunoglobuline (IVIG) voor een trombocytentransfusie is niet aanbevolen bij refractairiteit ten gevolge van HLA antistoffen.

6.6.3 blz. 268

1. Bij kinderen met d+ hemolytisch uremisch syndroom (HUS) is behandeling met plasma of plasmafarese over het algemeen niet geïndiceerd
2. Bij kinderen met atypische (d neg) HUS of recidief HUS in een getransplanteerde nier is plasmatherapie aanbevolen.
3. Bij kinderen met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) op basis van een congenitale ADAMTS-13 deficiëntie zijn na de therapeutische plasmatoediening, profylactische plasmatransfusies geïndiceerd.

6.6.4.1 blz. 271

1. Behandeling met plasma(ferese) bij Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets (HELLP)-syndroom wordt niet aanbevolen tenzij er > 72 uur post-partum geen verbetering is opgetreden.
3. Bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en bij HUS voor of kort na de partus is plasmatoediening geindiceerd.
5. Methyleen-blauw behandeld plasma wordt vooralsnog ontraden voor de behandeling van Trombotische microangiopathieën (TMA)/ trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

6.6.4.2 blz. 274

1. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij trombotische microangiopathie (TMA) geassocieerd met een uitgebreid gemetastaseerd carcinoom.
2. Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij post stamceltransplantatie (SCT) en post beenmergtransplantatie (BMT) geïnduceerde trombotische microangiopathie (TMA).

Plasma(ferese) wordt niet aanbevolen bij trombotische microangiopathie (TMA) door cytostatica.

6.6.4.3 blz. 276

1. Het verdient aanbeveling in geval van ingrepen rekening te houden met verdunningscoagulopthie ten gevolge van plasmaferesebehandeling met een dagelijkse of om de dag frequentie zonder plasma als retourvloeistof.
2. Er is geen plaats voor behandeling met plasma bij vitamine K deficientie en/of het couperen van orale anticoagulantia.
3. Voor het couperen van antifibrinolytica verdient het aanbeveling bij een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en een laag fibrinogeen-gehalte naast tranexaminezuur plasma of een fibrinogeenpreparaat toe te dienen op geleide van aPTT en fibrinogeenspiegel.

6.6.5 blz. 278

1. Nader onderzoek is noodzakelijk om het optimale plasmaproduct in relatie tot indicatie en patiënt te kunnen aanbevelen.
2. Het verdient aanbeveling om nader onderzoek te verrichten naar effecten van ABO compatibel maar niet identiek plasma, en bij voorkeur ABO identiek te transfunderen.

Hoofdstuk 7: Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

7.1.2 blz. 295

3. Voor de differentiaal diagnostiek en behandeling van acute transfusiereacties moet de behandelend arts worden ingeschakeld. De behandelend arts wordt aanbevolen hierbij het bovenstaand schema 7.1 “verdenking acute transfusiereactie” (inclusief toelichting) of een aan de locale situatie aangepast eigen schema te hanteren. Voor meer gedetailleerde aanbevelingen bij (verdenking op) specifieke reacties: zie paragraaf 7.2.
4. Indien wel anafylactische symptomen (zoals glottisoedeem, dyspnoe, hypotensie, shock) ontstaan: onmiddellijk de eenheid afkoppelen, neutrale infusievloeistof (bijvoorbeeld 0,9% NaCl) aanhangen en als anafylactische reactie behandelen: antihistaminica, corticosteroïden en eventueel adrenaline. Overleg met transfusiespecialist over diagnostiek naar IgA deficientie. Zie verder paragaaf 7.2.3.

blz. 296

6. Indien het bloedproduct wordt afgekoppeld dient dit zo snel mogelijk aan het bloedtransfusielaboratorium te worden geretourneerd voor nader onderzoek.
   Voorschriften voor afkoppelen, transport- en bewaarcondities en wijze van bemonstering dienen in het ziekenhuis aanwezig te zijn en te worden gevolgd.
7. Melding: Transfusiereacties moeten allereerst gemeld worden aan de behandelend arts en het bloedtransfusielaboratorium. Bij elke verdenking op een transfusiereactie of incident met mogelijke consequenties voor andere ontvangers van bloedproducten (bijvoorbeeld: verdenking op bacterieel of viraal besmette eenheid, verdenking op

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)) dient zo snel mogelijk contact opgenomen te worden met de Sanquin Bloedvoorziening. De hemovigilantie functionaris van het ziekenhuis meldt alle reacties en incidenten aan het TRIP (Transfusie Reacties in Patiënten) Landelijk Hemovigilantie Bureau. Ernstige reacties c.q. calamiteiten moeten ook aan Inspectie voor de GezondheidsZorg (IGZ) worden gemeld. Voor meldingen en definities van ernst, zie www.tripnet.nl.

10. Ieder ziekenhuis dient behalve over een Hemovigilantiefunctionaris ook over een hemovigilantiemedewerker te beschikken. Een belangrijke taak van de hemovigilantiemedewerker is het scholen van alle personen die betrokken zijn bij het voorschrijven en toedienen van bloedproducten (zie Hoofdstuk 9.3).

blz. 297

11. De werkgroep is van mening dat hemovigilantie zowel transfusies van (kort houdbare) bloedproducten als bloedbesparende technieken dient te omvatten.

7.2.1 blz. 298

1. Bij (verdenking op) een acute hemolytische transfusiereactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt en de eenheid afgekoppeld te worden, bloed worden afgenomen voor serologisch onderzoek, Hb en hemolyse parameters en met behandeling (zie aanbeveling 2) gestart te worden.
2. De behandeling van een acute hemolytische transfusiereactie begint met maatregelen die de diurese in stand houden:
   - NaCl 0.9% infuus
   - Diuretica toedienen (furosemide), overweeg mannitol
   - Bij shock dienen inotropica overwogen te worden
   - De verdere behandeling is symptomatisch met speciale aandacht voor eventuele diffuse intravasale stolling (DIS)
   - Er is geen plaats voor het toedienen van corticosteroïden
5. Bij verdenking op foute vermeldingen op het etiket van het geleverde bloedproduct dient met spoed contact te worden opgenomen met de Sanquin Bloedvoorziening.
6. Indien er sprake is van een verwisseling dient dit onmiddellijk aan de Sanquin Bloedvoorziening gemeld te worden.

7.2.2 blz. 300

2. Bij elke aanvraag van een cellulair bloedproduct dient de antistofvoorgeschiedenis van de patiënt alsmede TRIX (Transfusie Register ***Irregulaire antistoffen*** en X (kruis)proefproblemen) geraadpleegd te worden (zie Hoofdstuk 3).
3. Irregulaire erytrocyten antistoffen dienen te worden geregistreerd in TRIX.
4. Indien na recente transfusie klinisch relevante antistoffen worden aangetoond, verdient het aanbeveling om de patiënt en/of de laboratoriumhistorie te controleren op een eventuele uitgestelde hemolytische transfusiereactie.

7.2.3 blz. 302

1. Bij (verdenking op) een anafylactische reactie dient de transfusie onmiddellijk gestaakt te worden (zie schema 7.1)en behandeling te worden ingesteld. Deficiëntie van IgA en aanwezigheid van anti-IgA en anti-IgA subklasse dient overwogen te worden.
2. Alleen bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA of bij aangetoonde IgA deficiëntie (<0,05 mg/dL (= 0,5 mg/L)) dient in het vervolg gebruik te worden gemaakt van gewassen erytrocytenconcentraten waarbij plasma-eiwitten nagenoeg volledig zijn verwijderd.Zie ook 2.2.1
3. Bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA of bij aangetoonde IgA deficiëntie (<0,05 mg/dL (= 0,5 mg/L)) dient overwogen te worden bij trombocytentransfusie en bij transfusie van vers ingevroren plasma gebruik te maken van IgA deficiënte donoren. (zie 2.2.7)
4. Indien bij herhaling ernstige anafylactische reacties op erytrocytenconcentraten optreden die niet door een IgA deficiëntie of anti-IgA verklaard kunnen worden, dient in het vervolg gewassen erytrocytenconcentraten toe te dienen (zie 2.2.1).

7.2.4 blz. 304

1. Aanbevolen wordt om bij een andere (dat wil zeggen milde en niet-anafylactische) allergische transfusiereactie een antihistaminicum toe te dienen; doorgaans kan voorzichtig verder getransfundeerd worden.
2. Na één (of meerdere) andere (dat wil zeggen milde en niet-anafylactische) allergische transfusiereactie kan bij toekomstige transfusies een antihistaminicum als premedicatie toegediend worden.

7.2.5 blz. 306

1. De diagnose niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) is een diagnose bij uitsluiting.
2. Een niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) is nooit levensbedreigend, maar transfusiereacties die wel levensbedreigend zijn zoals acute hemolytische transfusiereactie (AHTR), bacteriële contaminatie en Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) moeten uitgesloten worden alvorens de diagnose NHTR kan worden gesteld.
3. Bij de beoordeling van de oorzaak van een temperatuursstijging bij bloedtransfusie dient gelet te worden op de gehele klinische conditie van de patiënt, inclusief de temperatuurcurve.
4. Ter bestrijding van de symptomen bij een niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR) kan koortswerende medicatie (paracetamol, NSAID) worden toegediend.
5. Indien een acute hemolytische transfusiereactie (AHTR), bacteriële contaminatie en Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) zijn uitgesloten kan overwogen worden de transfusie te hervatten.

7.2.6 blz. 308

1. Bij elke verdenking op transfusion-related acute lung injury (TRALI) dient een X-thorax te worden gemaakt.
2. (Mogelijke) transfusion-related acute lung injury (TRALI) is een klinische diagnose.
3. Voor het stellen van de diagnose transfusion-related acute lung injury (TRALI) dienen overige oorzaken voor (al dan niet transfusiegerelateerde) dyspnoe of hypoxie, met name volume overbelasting, te worden uitgesloten.

blz. 310

6. Bij elke transfusiereactie die aan de definitie van transfusion-related acute lung injury (TRALI) voldoet moeten de donor(s) en de patiënt (in het geval van toediening van een leukocyten bevattend bloedproduct) worden onderzocht op antistoffen tegen HLA en/of granulocyten. Sanquin Bloedvoorziening coördineert dit onderzoek.

7.2.7 blz. 310

1. Bij het ontstaan van dyspnoe, orthopnoe, cyanose, tachycardie >100/min, enkeloedeem of verhoogde centraal veneuze bloeddruk tijdens of binnen 6 uur na bloedtransfusie, dient naast onderzoek naar een mogelijke transfusion-related acute lung injury (TRALI) of anafylactische reactie, ook nagegaan te worden of er sprake is van transfusion-associated circulatory overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd).
2. Bij elke verdenking op transfusion-associated circulatory overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) verdient het overweging een X-thorax te maken. De X-thorax geeft bij TACO een beeld passend bij decompensatio cordis.
3. Indien er sprake is van transfusion-associated circulatory overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) dient de behandeling vroegtijdig aan te vangen. De transfusie dient onmiddellijk gestaakt te worden en de behandeling kan bestaan uit zuurstof en antidiuretica en de patiënt rechtop laten zitten. Eventueel kan een aderlating worden overwogen.
4. Bij patiënten die gevoelig zijn voor transfusion-associated circulatory overload (TACO) (ook wel volume overbelasting genoemd) verdient het aanbeveling om in het vervolg langzaam te transfunderen, bijvoorbeeld 1 mL/kg/uur, en/of diuretica toe te dienen voor en/of tijdens de transfusie.

7.2.10 blz. 315

1. Bij iedere patiënt die meer dan 20 erytrocyten eenheden toegediend heeft gekregen , transfusieafhankelijk blijft en een levensverwachting van meer dan 1 jaar heeft dient met het oog op ijzerstapeling door secundaire hemochromatose (hemosiderose) gestart te worden met ijzerchelatie en het ferritinegehalte in het bloed gecontroleerd te worden.
2. Bij transfusie afhankelijke patiënten met een ferritine gehalte > 1000 µg/L en een levensverwachting van meer dan één jaar dient gestart te worden met ijzerchelatie.
3. Door middel van ijzerchelatie dient er gestreefd te worden naar een ferritinegehalte < 1000 µg/L en het normaliseren van het MRI-patroon van de lever.

4. Deferoxamine wordt aanbevolen als middel van eerste keus. Indien er sprake is van cardiale ijzerstapeling wordt deferiprone aanbevolen, eventueel in combinatie met deferoxamine. Indien de patiënt beide ijzerchelatoren niet verdraagt of de therapietrouw slecht is, waardoor er sprake is van onvoldoende ontijzering, wordt deferasirox aanbevolen.

7.3.1 blz. 322

2. Voorschriften voor afkoppelen, transport- en bewaarcondities en wijze bemonstering van een bloedproduct dienen in het ziekenhuis aanwezig te zijn en te worden gevolgd.
3. Geïnfecteerde bloedproducten dienen door middel van een goed hemovigilantiesysteem opgespoord te worden. Bij (verdenking op) bacteriële contaminatie van bloedproducten dient dit zo spoedig mogelijk te worden gemeld aan de Sanquin Bloedvoorziening.
4. Bij een melding van bacteriële contaminatie van een bloedproduct aan de Sanquin Bloedbank (of andere producent) waarbij het bloedproduct reeds is of wordt toegediend, is het noodzakelijk om de patiënt te controleren op verschijnselen van bacteriemie / sepsis.

7.3.2 blz. 323

1. Een reële verdenking op een post transfusie virale infectie dient direct aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld.

7.3.2.2 blz. 326

1. Voor patiënten die een verhoogd risico lopen op ernstige nadelige consequenties van een B19 infectie bij transfusie van standaard kort houdbare bloedproducten, (zie Hoofdstuk 2 paragraaf 2.6) dienen B19-veilige producten te worden aangevraagd.

7.3.2.3 blz. 327

1. Bij virale hepatitis dient ook de (kleine) mogelijkheid van overdracht door een bloedtransfusie te worden overwogen.
2. Elk geval van virale posttransfusiehepatitis (PTH) door HBV of HCV met een positieve bloedtransfusiehistorie dient ook te worden gemeld aan de Sanquin Bloedvoorziening.

7.3.3 blz. 329

1. In geval van malaria bij een ontvanger van erytrocytentransfusies dient de (uiterst kleine) mogelijkheid van posttransfusiemalaria worden overwogen indien andere oorzaken zijn uitgesloten.

7.3.4 blz. 331

1. Indien de diagnose Ziekte van Creutzfeldt Jakob (CJD) of variant Ziekte van Creutzfeldt Jakob (vCJD) wordt gesteld, dient te worden nagegaan of de patiënt ooit een transfusie van bloedproducten heeft ontvangen en of hij ooit bloed heeft gedoneerd. Zo ja,dan dient dit aan IGZ en in het geval van bloeddonatie ook aan Sanquin Bloedvoorziening te worden gemeld.

Hoofdstuk 8: Bloedbesparende technieken en geneesmiddelen

8.1.2 blz. 345

1. Overweeg gecontroleerde hypotensie, bij voorkeur in combinatie met acute normovolemische hemodilutie (ANH) (zie ook 8.1.4).

8.1.3.2 blz. 351

4. Macroscopische hematurie is een contra-indicatie voor tranexaminezuur therapie bij alle genoemde indicaties.
5. Tranexaminezuur toediening wordt niet aanbevolen bij trans-urethrale prostatectomie (TURP) en bij subarachnoïdale bloedingen.

8.1.3.4 blz. 352

1. De locale applicatie van fibrinelijm is een optie ter vermindering van peri-operatief bloedverlies.

blz. 353

1. Er zijn nog te weinig gegevens voorhanden om een aanbeveling ten aanzien van het gebruik van platelet-leuciocyte enriched gel (PLG) als locaal hemostaticum te kunnen formuleren.

8.1.3.6 blz. 362

1. Overwogen kan worden om recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescue-medicatie bij massaal bloedverlies toe te passen mits het trombocyten aantal > 100 x 10^9/L en het fibrinogeen gehalte > 1g/L zijn eneventuele acidose en hpothermie gecorrigeerd.
2. De aanbevolen dosis recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescue-medicatie bij aanbeveling 1 is in dat geval 90-120 µg/kg. De toediening mag maximaal 1 keer herhaald worden in het geval er een effect is.
3. Indien er geen effect is na toediening van recombinantfactor VIIa (rFVII) als rescuemedicatie zoals genoemd onder aanbeveling 1, wordt herhaling niet aanbevolen.
4. Bij off-label (rFVIIa is niet geregistreerd voor rescue medicatie) toepassing van recombinantfactor VIIa dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op het voorkomen van trombo-embolische complicaties.

8.1.4 blz. 370

1. Overweeg acute nornovlemische hemodilutie (ANH) bij operaties met een verwacht fors bloedverlies en zeker van >40% van het totale bloedvolume van de patiënt.
2. Bij een (verwacht) peri-operatief bloedverlies < 40% van het bloedvolume kan ook hypervlemische hemodilutie (HVH) worden overwogen.
3. Vermeld bij afname bij acute normovolemische hemodilutie (ANH) zorgvuldig de naam en geboortedatum van de patiënt, het volgnummer van afname (zak I, II etc.)en het tijdstip van afname.
6. Monitor bij hypervolemische hemodilutie (HVH) altijd zorgvuldig de cardiac output en let op tekenen van overvulling.
7. Acute normovolemische hemodilutie (ANH)-techniek niet toepassen bij patiënten waarvan bekend is dat zij drager zijn van hepatitis B of C of HIV.

8.2.1 blz. 375

1. Toepassen van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) als bloedbesparende techniek vereist een goede indicatiestelling om verspilling van afgenomen eenheden te voorkomen.
2. Vanwege de complexe logistiek, de relatief hoge kosten, het ontbreken van veiligheidswinst en de verspilling van plasma beveelt de werkgroep een restrictief beleid ten aanzien van preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) als bloedbesparende techniek aan.
3. Overige Indicaties voor preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD): situaties waarin compatibel donorbloed niet of nauwelijks voorhanden is en in geval van een erytrocytentransfusie-indicatie bij aangetoonde hemolytische transfusiereactie zonder aantoonbare oorzaak.
5. Indien besloten wordt tot preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD) verdient het ook overweging deze niet alleen met ijzersuppletie maar ook met EPO therapie te combineren om de efficientie nog verder te verhogen.
6. Van elke preoperatieve autologe bloeddonatie (PAD)-eenheid moet de bloedgroep/rhesus factor bepaald worden. Controle voor transfusie is conform de regels die gelden voor een allogene bloedtransfusie.

8.2.2 blz. 389

3. Oncologische chirurgie is een relatieve contra-indicatie voor het toepassen van peri-operatieve autotransfusie. De techniek kan eventueel worden ingezet mits het bloed vóór reïnfusie wordt bestraald met 50 Gy, al dan niet in combinatie met een leukocytenfilter.
4. Bij Jehovah's getuigen kan peri-operatieve autotransfusie ook tijdens oncologische chirurgie levensreddend zijn. Er moet dan van tevoren overleg met de patiënt plaatsvinden om de risico's af te wegen.Zie ook aanbeveling 3.
5. Vooralsnog wordt aanbevolen om peroperatief opgezogen bloed te wassen.
6. Postoperatieve reïnfusie van ongewassen drainbloed in de cardiochirurgie en orthopedie dient bij volwassenen te worden beperkt tot 15% van het circulerend bloedvolume met een maximum van 1500 mL. Bij reïnfusie wordt een filter van 40 micron aanbevolen.

7. Toepassen van de ongewassen peri-operatieve autotransfusietechniek bij kinderen wordt niet aanbevolen.

8.3 blz. 392

2. Voor een optimaal rendement van een eventuele combinatie van bloedbesparende technieken en geneesmiddelen bij chirurgische ingrepen wordt aanbevolen van tevoren een strategie te bepalen, die rekening houdt met de aard van de ingreep, het Hb en het te verwachten bloedverlies.

Addendum 3 Jehovah's Getuigen en bloedtransfusie : blz. 427

Tabel 1: De patiënt is wils*be*kwaam en ≥ 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Wel toestemming voor transfusie	Dient transfusie toe op indicatie
Geen toestemming voor transfusie: - arts respecteert standpunt van de patiënt - indien de arts zich niet kan verenigen met het standpunt van de patiënt, vraag dan een collega, of verwijs naar een ander ziekenhuis	In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de patiënt (eventueel via een vertegenwoordiger) duidelijk te krijgen; geef bloed indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen

Tabel 2: De patiënt is wils*on*bekwaam en ≥ 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Schriftelijke wilsverklaring aanwezig: Geen toestemming voor transfusie: - arts moet controleren of wilsverklaring nog geldend is en van recente datum - bij geen twijfel: respecteren - bij gegronde twijfel mag de verklaring genegeerd worden, maak een aantekening in het dossier	Recente datum is < 5 jaar in levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de ouders/ vertegenwoordigers duidelijk te krijgen; geef bloed indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen
Vertegenwoordiger behartigt belang van de patiënt en er is geen toestemming voor transfusie: - als er geen twijfel bestaat: dan weigering respecteren - weigering transfusie kan worden genegeerd indien gegronde twijfel bestaat een "goed vertegenwoordigerschap"	Idem levensbedreigende situaties
Geen wilsverklaring aanwezig, geen vertegenwoordiger: - beslissing op basis van goed hulpverlenerschap. Nota bene: weigering van andere familieleden is niet doorslaggevend!	Idem levensbedreigende situaties

Tabel 3: De patiënt is wils*be*kwaam en tussen 12 en 16 jaar

Acuut/niet acuut	**Opmerkingen**
Wel toestemming voor transfusie van kind en ouders	Dubbele toestemming vereist Dien transfusie toe op indicatie
Geen toestemming kind, wel toestemming ouders: - arts respecteert standpunt kind, met inachtneming van de professionele standaard - arts kan zich niet kan verenigen met het standpunt van het kind; dan overleg met collega's, eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis	In levensbedreigende situaties kan het onmogelijk zijn om de wens van de patiënt (eventueel via een vertegenwoordiger) duidelijk te krijgen; dien dan bloed toe indien dat noodzakelijk is om ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen
Geen toestemming kind en geen toestemming ouders: - arts respecteert standpunt met inachtneming van de professionele standaard - arts kan zich niet verenigen met het standpunt van het kind en de ouders: dan overleg met collega's; eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis	Idem

Tabel 4: Kind < 12 jaar en wils*on*bekwame patiënt tot 16 jaar

Niet acuut	**Acuut**	**Opmerkingen**
Wel toestemming van ouder voor transfusie	Wel toestemming van ouder voor transfusie	
Geen toestemming ouder: - arts respecteert het standpunt - arts kan zich niet verenigen met het standpunt van het kind en de ouders: dan overleg met collega's en eventueel overplaatsing naar een ander ziekenhuis - indien transfusie noodzakelijk is om gevaar voor de gezondheid te voorkomen, kan ook via de kinderrechter worden verzocht om een beschermingsmaatregel	Geen toestemming ouder: - arts respecteert het standpunt - arts wijst op de consequenties van de weigering; bij blijvende weigering en indien transfusie noodzakelijk is om gevaar voor de gezondheid te voorkomen, kan via de kinderrechter worden verzocht om een beschermingsmaatregel - indien vanwege de acute situatie geen toestemming kan worden gevraagd, dan beslissing op basis van goed hulpverlenerschap	In levensbedreigende situ-aties kan het onmogelijk zijn om de wens van de ouders of de vertegen-woordigers duidelijk te krijgen; dan bloed toedienen indien dat noodzakelijk is om ernstig letsel voor de patiënt te voorkomen

Opmerking van de auteurs:
Tabel 4 is ook van toepassing op (bijvoorbeeld) een pasgeborene die na een sectio Caesarea door verbloeding in een levensbedreigende situatie is geraakt.

Hoofdstuk 9: Kwaliteitssysteem en indicatoren

9.1.3 **blz. 454**

Norm

1. Het verdient aanbeveling in elk ziekenhuis waar bloedtransfusies toegediend worden, naast de wettelijk verplichte Hemovigilantiefunctionaris, ook een Hemovigilantiemedewerker in dienst te hebben die behalve het verzorgen van de juiste gegevens voor de meldingen van bijwerkingen en incidenten ook (bij)scholing op het gebied van hemovigilantie verzorgt. Om deze taken te kunnen vervullen dient een Hemovigilantiemedewerker in het algemeen minstens 8 uur per week te zijn aangesteld.
2. In instellingen waar bloedtransfusies worden gegeven dient een adequaat ziekenhuishemovigilantiesysteem toegepast te worden. Dit hemovigilantiesysteem dient in ieder geval de volgende elementen te bevatten:
   - Een centraal systeem in de instelling voor de registratie van bijwerkingen en incidenten. Alle bijwerkingen dienen aan TRIP te worden gemeld, en ernstige bijwerkingen bovendien ook aan IGZ. Indien de bijwerking product gerelateerd is dient deze ook aan Sanquin te worden gemeld. Elk ziekenhuis waar bloedtransfusies worden gegeven dient een hemovigilantiefunctionaris te hebben aangesteld die verantwoordelijk is voor de meldingen naar TRIP (zie ook Hoofdstuk 7). Fouten en incidenten dienen te worden besproken in de lokale transfusiecommissie (zie paragraaf 9.2 Transfusiecommissie) en vervolgens dienen acties besproken te worden die tot verbeteringen kunnen leiden.

9.2

Eisen aan transfusiecommissie

blz. 456

Samenstelling: in een transfusiecommissie dienen bij voorkeur de volgende disciplines en instellingen zitting te hebben:

- bloedgebruikende disciplines;
- bloedtransfusielaboratorium;
- hemovigilantiefunctionaris en hemovigilantiemedewerker;
- verpleegkundigen;
- Sanquin.

Vergaderfrequentie: een vergaderfrequentie van tenminste vier keer per jaar wordt aanbevolen.

Aandachtspunten **blz. 456**

Punten die in ieder geval tot het aandachtsgebied van de transfusiecommissie behoren zijn:

- het gebruik van Type & Screen (T&S) in combinatie met de chirurgische bloedbestellijst, indien vereist;
- procedures voor bestelling, levering en overdracht bloedproducten buiten het ziekenhuis bijvoorbeeld thuis of in een verpleeghuis/woonzorgcentrum;
- vastlegging in het dossier van de patiënt;
- toestemming tot en uitvoering van transfusie.

9.3 blz. 457

Norm

Richtlijnen voor transfusie zijn alleen effectief als de medewerkers die er mee moeten werken ook het juiste kennis niveau hebben. Om dit doel te bereiken is een systeem van opleiding noodzakelijk waarvan de kwaliteit is gewaarborgd. Het is de taak van de locale transfusiecommissies om hiervoor normen op te stellen en de realisatie ervan te toetsen.

9.4.5 blz. 461

Indicator 1. Transfusiecommissie blz 461

Operationalisatie

A. Is er in uw zorginstelling een transfusiecommissie?

Antwoordmogelijkheden:

Ja, er is een transfusiecommissie

Nee, er is geen transfusiecommissie

B. Zo ja, hoe vaak is de transfusiecommissie het afgelopen jaar bij elkaar gekomen?

Antwoordmogelijkheden:

…. Keer

Indicator 2. Hemovigilantiemedewerker blz. 463

Operationalisatie

A.Is in uw ziekenhuis een Hemovigilantiemedewerker werkzaam?

Antwoordmogelijkheden:

JA/NEE

B. zo ja: hoeveel uren besteedt deze persoon per week aan hemovigilantietaken?

Antwoordmogelijkheden:

…. uur per week

Indicator 3. Genereren van indicatoren met behulp van een ziekenhuis- cq. (Bloedtransfusie-) laboratoriuminformatiesysteem. Blz. 465

Operationalisatie

Welke van de volgende procesindicatoren kunt u (nog) niet met behulp van uw ziekenhuis- cq. (Bloedtransfusie-) laboratoriuminformatiesysteem genereren?

Antwoordmogelijkheden

Indicator 5: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE

Indicator 6: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE

Indicator 7: JA/ GEDEELTELIJK/ NEE

Indicator 4. Elektronische pre-transfusie identificatiecontrole

Operationalisatie blz. 466

Wordt er in uw instelling gebruik gemaakt van een elektronische identificatiecontrole van patiënten en eenheden bloedproducten voorafgaand aan bloedtransfusies?

Antwoordmogelijkheden:

JA/ Op een beperkt aantal klinische afdelingen/ NEE

Indicator 5. Indicatiestelling van erytrocytentransfusies

Operationalisatie blz. 467

Het percentage erytrocytentransfusies waarbij het pre-transfusie Hb binnen 72 uur voor transfusie ≤ 6.0 mmol/L bedroeg.

Indicator 6. Indicatiestelling en meten effect van trombocytentransfusies

Operationalisatie blz. 469

Het percentage trombocytentransfusies waarbij < 12 uur vóór transfusie en < 24 uur na transfusie de trombocytenwaarde is gemeten.

Indicator 7. Traceerbaarheid blz. 471

Van welk percentage niet naar het bloedtransfusielaboratorium geretourneerde eenheden heeft het laboratorium een bevestiging van toediening ontvangen ?

BIJLAGE 1: AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK

Naar aanleiding van onderhavige herziening van de richtlijn Bloedtransfusie uit 2004, doet de werkgroep op basis van geconstateerde kennislacunes in de literatuur de volgende aanbevelingen voor verder onderzoek. De aanbevelingen voor verder onderzoek vloeien direct voort uit de richtlijntekst en zijn hieronder per hoofdstuk weergegeven.

Hoofdstuk 2

- De plaats van commerciële plasmaproducten (zoals ESDEP) producten ten opzichte van het door Sanquin Bloedvoorziening geleverde quarantaineplasma is nog niet duidelijk. Het verdient aanbeveling dat dit onderzocht wordt.

- Het effect van toediening van plasmaproducten dient te worden geëvalueerd.

- (De aanbevelingen betreffende) beleid bij toediening van bloedproducten (zijn) is zelden evidence based. Systematisch onderzoek hiernaar is zeer gewenst

- In de praktijk zorgt het niet tegelijk mogen toedienen van medicamenten en een bloedproduct via een enkellumen infuus regelmatig voor praktische problemen. Nader onderzoek op dit punt zou derhalve wenselijk zijn.

Hoofdstuk 4

- Het effect van preoperatieve Fe-suppletie op de noodzaak van peri-operatieve transfusie en de hoogte van het postoperatief Hb dient te worden onderzocht voor verschillende operatie-indicaties.

- Gerandomiseerd onderzoek naar de relatie tussen anemie en eventueel verminderde effectiviteit van chemo/radiotherapie is wenselijk.

- Er dient meer onderzoek gedaan te worden naar de effecten van de Hb-trigger op het aantal bloedtransfusies en de kwaliteit van leven.

- Bij HIV-infectie met anemie dient de plaats van erytropoëtine (EPO) in relatie tot een relatief lage erytropoëtinespiegel verder onderzocht te worden.

- De werkgroep is van mening dat het gebruik van een EPO als ondersteunende therapie bij ernstige aplastische anemie onvoldoende met literatuur wordt onderbouwd. Hier zou onderzoek naar gedaan moeten worden.

- Rituximab is effectief gebleken bij behandeling van warme typen auto-immuun hemolytische anemie (WAIHA) in een aantal case series, maar is nooit gerando-miseerd onderzocht. Het verdient aanbeveling dit te onderzoeken in een gerando-miseerde studie.

- Verder onderzoek naar de effectiviteit van intraveneus immunoglobuline bij hemolytische ziekte van de pasgeborene is noodzakelijk.

- Gezien de schaarste aan goede studies zijn betrouwbare aanbevelingen ten aanzien van optimale transfusietriggers bij neonaten niet mogelijk. Verder onderzoek (met follow-up) naar een restrictiever transfusiebeleid bij premature neonaten is noodzakelijk alvorens dit toe te passen.

Hoofdstuk 5

- Bij groot en massaal bloedverlies, en zeker bij ongecontroleerd bloedverlies lijkt in ieder geval een proactief multicomponent transfusiebeleid aangewezen. Of hierbij vaste verhoudingen tussen erytrocytenconcentraat en plasma van bijvoorbeeld 1 : 1 of 1,4 : 1 kunnen worden aangehouden is nog onduidelijk omdat dit voortvloeit uit retrospectieve studies. Het verdient aanbeveling dit ook in prospectieve studies te onderzoeken.

- Omdat er op weefselniveau in geval van sepsis sprake is van ischemie en perfusie redistributie in 1 of meer organen kan de lokaal in deze organen gemeten zuurstof extractie verschillen van de systemische. Het lijkt er daardoor op dat in de toekomst wellicht overwogen moet worden om het besluit om te transfunderen en het nut ervan te baseren op in target organen gemeten oxygenaties (Stowell 2009). Dit verdient aanbeveling voor verder onderzoek.

- Bij acute anemie onder anesthesie verdient het overweging niet alleen op een streef Hb of Ht te varen. Andere parameters die weefselperfusie, oxygenatie en verbruik weergeven dienen bij voorkeur ook betrokken te worden bij het transfusiebeleid. Onderzoek dient verricht te worden om hiervoor concrete richtlijnen te formuleren.

- Er zijn onvoldoende outcome, veiligheidsdata (eindorgaan morbiditeit en mortaliteit) en kosten effectiviteitsdata om EPO bij anemie op de Intensive Care (IC) aan te bevelen. Ook nieuwe feiten dat EPO meerdere – niet hematopoietische - effecten heeft, geven aan dat EPO in de IC-setting verder onderzoek behoeft.

Hoofdstuk 6

- Onderzoek naar welk trombocytenproduct bij voorkeur bij neonaten moet worden toegediend, ontbreekt. Verder onderzoek naar trombocytentransfusiebeleid (met name bij prematuren) is noodzakelijk.

- Onderzoek is nodig om de zin van trombocytentransfusies bij (hersen)bloeding bij het gebruik van trombocytenaggregatieremmers vast te stellen.

- In een systematische review komen Brunskill en collega's tot de conclusie dat meer onderzoek noodzakelijk is om conclusies te kunnen trekken over de effecten en bijwerkingen van de verschillende plasmaproducten. (Brunskill 2007).

- Onderzoek is noodzakelijk om het optimale plasmaproduct in relatie tot indicatie en patiënt te kunnen aanbevelen.

- Het dient onderzocht te worden of plasma transfusies ABO identiek moeten zijn.

Hoofdstuk 7

- Onderzoek naar mechanismen en causale factoren voor immuunsuppressie door bloedproducten is aanbevolen.

Hoofdstuk 8

- Met grote zekerheid kan geconcludeerd worden dat EPO en PAD niet kosteneffectief zijn ter reductie van allogene erytrocytentransfusies bij patiënten die electieve chirurgische interventies ondergaan. Waarschijnlijk is peri-operatieve autotransfusie meestal ook niet kosten-effectief bij cardiochirurgie. Voor andere ingrepen is geen goede conclusie mogelijk. Aangezien de Nederlandse situatie verschilt van die in het buitenland en de gebruikte apparatuur en disposables inmiddels veel goedkoper zijn geworden zou het een overweging zijn hier in Nederland nader onderzoek naar te verrichten.

- Nader onderzoek, ook naar de Nederlandse situatie, is nodig om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van momenteel in Nederland toegepaste combinaties van alternatieven voor allogene bloedtransfusies bij electieve chirurgische interventies.

BIJLAGE 2: BESCHRIJVING VAN DE LITERATUURSEARCH

De zoekactie is gestart in 2003 en liep in ieder geval tot eind februari 2008. Er is gezocht in Medline en in Embase. De resultaten zijn ingeperkt tot de volgende 4 talen: Nederlands, Duits, Frans of Engels. Er is een inventarisatie gemaakt van systematic reviews en richtlijnen. Verder is er voor een aantal uitgangsvragen separaat gezocht naar nieuwe literatuur. Aan de P zijn dan per uitgangsvraag de specifieke andere onderdelen toegevoegd. Dit is hieronder in de specifieke tabel per vraag aangegeven. De resultaten zijn meestal ingeperkt met studietype filters tot systematische reviews, RCT's of observationele studies.

Voor de update in systematic reviews is er gezocht in: Ovid MEDLINE(R), in de periode 1996 tot Januari week 2 2008.
Search Strategy:

---

1 exp Blood Transfusion/ (20360)
2 Blood Transfusion.mp. (17300)
3 blood preservation.mp. or Blood Preservation/ (1891)
4 blood banks.mp. or Blood Banks/ (2235)
5 exp Blood Group Incompatibility/ (2752)
6 Blood Group Incompatibility.mp. (1041)
7 transfusion?.tw. (24295)
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (37398)
9 "P voor bloedtransfusie 080122".ti. (0)
10 meta analysis.pt. (14612)
11 meta-anal*.af. (25788)
12 metaanal*.af. (746)
13 (quantitativ* adj10 review*).tw. (1469)
14 (quantitativ* adj10 overview*).tw. (117)
15 (systematic* adj10 review*).tw. (14845)
16 (systematic* adj10 overview*).tw. (392)
17 (methodologic* adj10 review*).tw. (2213)
18 (methodologic* adj10 overview*).tw. (123)
19 medline.tw. and review-.pt. (16259)
20 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (48668)
21 "cbo filter systematic reviews".tw. (0)
22 (dutch or german or french or english).la. (5672465)
23 8 and 20 and 22 (518)
24 23 (518)
25 limit 24 to yr="2002 - 2008" (346)
26 exp *Blood Transfusion/ (11623)
27 Transfusion?.ti. (6732)
28 blood preservation.ti. or *Blood Preservation/ (1134)
29 blood banks.ti. or *Blood Banks/ (1211)
30 exp *Blood Group Incompatibility/ (1890)

31 Blood Group Incompatibility.ti. (11)
32 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 (15807)
33 "P bloedtransfusie focus".ti. (0)
34 25 and 32 (133)
35 from 34 keep 1-133 (133)

Werkwijze voor de systematische zoekacties per zoekvraag:
Er is gewerkt volgens de PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) methode.
De formulering van de P is hieronder aangegeven. De termen voor de andere PICOonderdelen worden in de tabel genoemd.
Vragen:

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor het gebruik van vers bloed (verse erytrocyten/verse trombocyten) bij massaal bloedverlies en/of grote traumata?

Uitgangsvraag (Hoofdstuk Anemie):

Welke richtlijnen/triggers voor bloedtransfusie moeten worden gehanteerd voor kinderen?
Welke neonatale richtlijnen/triggers voor bloedtransfusie moeten worden gehanteerd voor neonaten?

Uitgangsvraag (Hoofdstuk Bloedverlies):

Welke richtlijnen/triggers voor bloedtransfusie moeten worden gehanteerd voor kinderen?

Uitgangsvraag (Hoofdstuk thrombopathie):

1. *Welk bewijs is aanwezig dat trombocytentransfusies zinvol zijn bij anti-plaatjesmiddelen?*
2. *Wat is de onderbouwing dat trombocytentransfusies bij hartchirurgie bloedingen verminderen?*

Uitgangsvraag (Hoofdstuk Kosteneffectiviteit):
Welke van de volgende medicijnen,strategieen en/of technieken die peri-operatief worden toegepast ter besparing van het gebruik van bloedproducten van allogene donoren zijn alleen of in combinatie kosten-effectief:

1. *oraal ijzer (Iron sulfate)*
2. *iv ijzer (iron dextran)*
3. *erytropoëtine (EPO, recombinant human erytropoetin , rHuEPO)*
4. *pre-operatieve autologe donatie(PAD= preoperative autologous donation)*

5. anesthesiologische technieken3
6. autologe transfusie (cell-salvage) van ongewassen bloed uit wonddrain
7. cell-saver

. tranexaminezuur (fibrinolyseremmer)

Formulering P voor bloedtransfusie

3 explode "Blood-Transfusion"/ all subheadings
4 "Blood-Preservation"/ all subheadings
5 "Blood-Banks"/ all subheadings
6 #3 or #4 or #5
7 ((Blood or erythrocy*) near5 (Transfus* or donat*)) in ti,ab
8 #3 or #4 or #5 or #6

set 8 is de P voor palliatieve COPD.

Tabel trefwoorden

Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
1. vers bloed	"Erythrocyte-Aging"/ all subheadings "Blood-Preservation"/ all subheadings "Time-Factors" in MIME,MJME,PT	(stor* or age) in ti,ab (after near5 donat*) in ti,ab ((durat* or tim* or day?) near5 stor*) in ti,ab
3 Anemie en 4 bloedverlies, richtlijnen trigeers voor kinderen en neonaten	explode "Child"/ all subheadings explode "Infant"/ all subheadings “Adolescent"/ all subheadings "Erythrocyte-Transfusion"/ all "Fetal-Blood"/ all "Fetofetal-Transfusion"/ all subheadings explode "Anemia-Neonatal"/ all subheadings "Perinatal-Care "Infant-Premature-Diseases"/	child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler? (fet?? or foet?? or premature) in ti,ab erythrocyt* hemoglobin* hematocrit* (erythrocyt* near5 transfusi*) in ti,ab (hemoglobin? with transfus*) in ti,ab ((red near3 cell?) with transfus*) in ti,ab

		(threshold* or hematocri* or adverse or outcome or level? or advantage? or benefit? or indication? or difference?) in ti,ab
5.a verworven thrombopathie	"Thromboxane-A2"/ antagonists-and-inhibitors "Platelet-Aggregation-Inhibitors"/ all subheadings "Anticoagulants"/ all subheadings "Ticlopidine"/ all subheadings "Aspirin"/ all subheadings "Integrin-beta3"/ all subheadings "Antigens-CD36"/ all subheadings "von-Willebrand-Factor"/ all subheadings "Integrin-alpha2beta1"/ all subheadings "Intraoperative-Care"/ all subheadings "Bleeding-Time"/ all subheadings "Postoperative-Hemorrhage"/ all subheadings explode "Hemostasis"/ all subheadings	((thromboxan* near3 inhibi*) in ti,ab) and ((platelet* near3 transf*) aspirin and ((platelet* near3 transf*) or #3 or #7) aspirin and (platelet* near3 transf*) (Platelet-Aggregation-Inhibitors or Aspirin or Ticlopidine or clopidogrel or Thromboxane-B2) in pn plavix Aggrastat or integrin or integrilin? or realpro (bleeding or hemorrhag* or reduc* or effect*) in ti,ab outcome
5.b bij hartchirurgie	explode "Cardiac-Surgical-Procedures"/ all subheadings	((heart of cardi*) near3 (surg* or transpla* or bypass*)) in ti,ab 56 3025 ((heart of cardi* or valv*) near3 (surg* or transpla* or bypass*)) in ti,ab
Overig:medicijnen,strategieen en/of technieken die peri-		

operatief (gezocht tot eind november 2008		
oraal ijzer (Iron sulfate iv ijzer (iron dextran)	exp iron compounds/ or ferric compounds/ Iron-Dextran Complex/ (	iron sulfate.mp.
Epo en bijwerkingen erytropoëtine (EPO, recombinant human erythropoëtine , rHuEPO)	"erythropoietin"/ "erythropoietin"/ae, co neoplastic processes/ or cell transformation, neoplastic/ or cocarcinogenesis/ or precancerous conditions/ "Anemia"/ or *"Hematinics"/	epo.tw. erythropoëtin.tw. epoëtine.tw. epogen.tw. erythropoëtine.rn. erythropoëtine.tw. \ eprex.tw. recormon.tw huepo.tw. r-HuEPO.tw. r.HuEPO".tw. (r adj HuEPO).tw. erythropoietin-alpha.tw. erythropoietin-alfa.tw erythropoietin-beta.tw erythropoietin$.tw. rhEPO.tw. epoietin.tw. rHuEPO.tw. (erythropoietin$ and (adv* or compli*)).ti. risk
pre-operatieve autologe donatie(PAD= preoperative autologous donation)	perioperative care/ or postoperative care/ or exp postoperative period/ or preoperative care/	preoperative autologous donation.ti. blood management.tw (perioperative or postoperative or preoperative).tw. (pre-operative or preoperative).mp
anesthesiologische technieken	exp Anesthesia, Local/ or exp Ambulatory Surgical Procedures/ or or exp Anesthesia, General/ (	anaesthesiological methods.mp.

	Blood Transfusion, Autologous/ *"Erythrocyte Transfusion"/ Aprotinin/	. 83 .
autologe transfusie (cell-salvage) van ongewassen bloed uit wonddrain	Blood Transfusion Autologous/ Erythrocyte Transfusion/ Aprotinin/	cell salvage.tw. autotransfusion.tw.
cell-saver		Cell saver.tw.
tranexaminezuur (fibrinolyseremmer)	*"Antifibrinolytic Agents"/	tranexamic acid.tw. tranexamic acid.rn. Fibrinolytic inhibition.tw. *"Antifibrinolytic Agents"/

Geselecteerde richtlijnen:

Blood transfusion: indications and administration. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2000 Mar 30 (revised 2006 Aug 8). Various pagings. NGC:005274

Care and maintenance to reduce vascular access complications. Registered Nurses Association of Ontario - Professional Association. 2005 Apr. 88 pages. NGC:004322

Gamma Irradiation of Blood Components ANZSBT (Australia). 2003 Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - 13th edition (2007) ISBN: 978-92-871-6137-6

Guidelines for the Administration of Blood Components ANZSBT Australia). 2004

Irradiated Blood Products; and Leucocyte Depletion of Blood & Blood Components ANZSBT (Australia). 1996

Standards for infusion therapy Royal College of Nursing (UK). 2005

Blood Grouping & Antibody Screening in the Antenatal & Perinatal Setting ANZSBT (Australia). 2007

Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK NLH Guidelines Finder. 2002

Guidelines for the Compatibility Procedures in Blood Transfusion Laboratories NLH Guidelines Finder. 2004

ISBT - Guidelines for validation and maintaining the validation state of automated systems in blood banking. Böcker W, Clark M, Desaint C, Davis R, Distler P, Izaguirre C, Kawaters A, Lupo B, McDonnell S, Munk C, Nozick R; ISBT. Vox Sang. 2003 Aug;85 Suppl 1:S1-14. No abstract available. PMID: 12911811

Laboratory Assessment of Fetomaternal Haemorrhage ANZSBT (Australia). 2002

American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding.National Guideline Clearinghouse (USA). 2000

Anaemia – macrocytic CKS (formerly PRODIGY). 2005

Anaemia - iron deficiency CKS (formerly PRODIGY). 2005

Anaemia management in chronic kidney disease. A national clinical guideline for management in adults and children. National Collaborating Centre for Chronic Conditions - National Government Agency [Non-U.S.]. 2006. 172 pages. NGC:005249

Anemia in the long-term care setting. American Medical Directors Association - Professional Association. 2007. 28 pages. NGC:005655

Appropriate patient preparation for renal replacement therapy. Renal Physicians Association - Medical Specialty Society. 2002 Oct. 78 pages. NGC:002817

Better blood transfusion toolkit NLH Guidelines Finder. 2004

Better use of blood in Northern Ireland - guidelines for blood transfusion practice NLH Guidelines Finder. 2001

Blood transfusion: indications and administration. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2000 Mar 30 (revised 2006 Aug 8). Various pagings. NGC:005274

Clinical Practice Guidelines for the use of Blood Components Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecpitate) National Health and Medical Research Council (Australia). 2001
Met als bijlagen:
Blood components - a guide for patients (CP 85) (GIN2882) 2002
NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council
http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm
Blood who needs it? - consumer brochure (CP 83) GIN2884
Een poster (CP 84) en een pocket card (CP 82) en een samenvattingskaart (CP 80) en de richtlijn zelf (CP78)
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm

Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic yndromes. British Committee for Standards in Haematology Professional Association. 2003 Jan. 14 pages. NGC:005107

Guidelines for the management of colorectal cancer. Association of Coloproctology of Britain and Ireland - Medical Specialty Society. 2001 (revised 2007). 117 pages. NGC:005904

Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology - Professional Association. 2004 May. 24 pages. NGC:005104

Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease NLH Guidelines Finder. 2003

Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology - Professional Association. 2005 May 23. 77 pages. NGC:005102

Guidelines on the prophylactic use of Rh D immunoglobulin (anti-D) in obstetrics National Health and Medical Research Council (Australia). 2003

Hemoglobinopathies in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 2007 Jan. 9 pages. NGC:005700

Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. National Anemia Action Council - Private Nonprofit Research Organization. 2006 Feb. 11 pages. NGC:005320

Iron Deficiency - Investigation and Management Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia. 2004

KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. National Kidney Foundation - Disease Specific Society. 1997 (updated 2006 May). 145 pages. [NGC Update Pending] NGC:005110

Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 3-5: blood/serum products. Children's Oncology Group - Medical Specialty Society. 2003 Sep (revised 2006 Mar). 3 pages. NGC:005596

Management of alloimmunization during pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 2006 Aug. 8 pages. NGC:005703

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics - Medical Specialty Society. 1994 Oct (revised 2004 Jul). 20 pages. NGC:003716

Prevention of Rh D alloimmunization. American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 1999 May (reviewed 2004). 8 pages. NGC:003092

Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. American Heart Association Professional Association American Stroke Association - Disease Specific Society. 2006 Jun. 51 pages. NGC:005068

Red Blood Cell and Plasma Transfusion: A Summary Toward Optimized Practice. 2007

Red blood cell transfusions in newborn infants Canadian Paediatric Society. 2002

Sickle cell disease in childhood : standards and guidelines for clinical care NLH Guidelines Finder. 2006

Stroke in childhood Royal College of Physicians (UK). 2004

The Role of Erythropoietin in the Management of Cancer Patients with Non-hematologic Malignancies Receiving Chemotherapy Cancer Care Ontario. 2005

Transfusion guidelines for neonates and older children NLH Guidelines Finder. 2003

Treatment for anemia with erythropoietic agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a clinical practice guideline. Program in Evidence-based Care - State/Local Government Agency [Non-U.S.]. 2007 Jan 17. 32 pages. NGC:005525

Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology - Medical Specialty Society American Society of Hematology - Medical Specialty Society. 2002 Apr 18. 25 pages. [NGC Update Pending] NGC:002768

Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy. Kaiser Permanente-Southern California - Managed Care Organization. 2006 Aug. 27 pages. NGC:005180

Better blood transfusion toolkit NLH Guidelines Finder. 2004

Better use of blood in Northern Ireland - guidelines for blood transfusion practice NLH Guidelines Finder. 2001

Blood transfusion and the anaesthetist : blood component therapy NLH Guidelines Finder. 2005

Blood transfusion and the anaesthetist : red cell transfusion NLH Guidelines Finder. 2001

Blood transfusion: indications and administration. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2000 Mar 30 (revised 2006 Aug 8). Various pagings. NGC:005274

Clinical Practice Guidelines for the use of Blood Components Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecpitate) National Health and Medical Research Council (Australia). 2001
Met als bijlagen
Blood components - a guide for patients (CP 85) (GIN2882) 2002
NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council
http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm
Blood who needs it? - consumer brochure (CP 83) GIN2884
Een poster (CP 84) en een pocket card (CP 82) en een samenvattingskaart (CP 80) en de richtlijn zelf (CP78)
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm

Consent for anaesthesia 2 revised edition 2006 NLH Guidelines Finder. 2006

Diagnosis and Management of Placenta Previa Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2007

Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update MJA Clinical Guidelines. 2003

Guidelines on the management of massive blood loss NLH Guidelines Finder. 2006

Hematemesis. American College of Radiology - Medical Specialty Society. 1998 (revised 2006). 7 pages. NGC:005111

Improving the management of patients with mental ill health in emergency care settings NLH Guidelines Finder. 2004

Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.]. 2003 Mar. 47 pages. NGC:002950

Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.]. 2006 Jun. 69 pages. NGC:005071

Maternal Mortality Review British Columbia Reproductive Care Program. 2007

Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage : guidelines NLH Guidelines Finder. 2002

Perioperative blood transfusion for elective surgery SIGN (UK). 2004

Percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery in the elderly CMA Infobase (Canada). 2002

Placenta praevia and placenta praevia accreta: diagnosis and management. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Medical Specialty Society. 2001 Jan (revised 2005 Oct). 12 pages. NGC:004763

Postoperative management in adults. A practical guide to postoperative care for clinical staff. Scottish Intercollegiate Guidelines Network – National Government Agency [Non-U.S.].2004 Aug. 56 pages. NGC:003791

Postpartum hemorrhage. American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 2006 Oct. 9 pages. NGC:005702

Practice management guidelines for the diagnosis and management of injury in the pregnant patient: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. Eastern Association for the Surgery of Trauma - Professional Association. 2005 Jun. 19 pages. NGC:004746

Practice parameters for colon cancer. American Society of Colon and Rectal Surgeons - Medical Specialty Society. 2004 Aug. 16 pages. NGC:003956

Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. American Association for the Study of Liver Diseases - Private Nonprofit Research Organization American College of Gastroenterology - Medical Specialty Society. 1997 (revised 2007 Sep). 17 pages. NGC:005907

Prevention & Management of Postpartum Haemorrhage Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2000

Red Blood Cell and Plasma Transfusion: A Summary Toward Optimized Practice. 2007

Surgical treatment of disease and injuries of the spleen. Society for Surgery of the Alimentary Tract, Inc - Medical Specialty Society. 2004 Feb 21. 3 pages. NGC:003836

The role of emergency and elective interventional radiology in postpartum haemorrhage
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK). 2007

Total knee replacement. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Total Knee Replacement - Independent Expert Panel. 2004 Feb 17. 18 pages. NGC:003622

Transfusion guidelines for neonates and older children NLH Guidelines Finder. 2003

Treatment of acute nonvariceal gastrointestinal tract bleeding. American College of Radiology - Medical Specialty Society. 2006. 6 pages. NGC:005537

Autologous Blood Collection ANZSBT (Australia). 2002

Better blood transfusion toolkit NLH Guidelines Finder. 2004

Better use of blood in Northern Ireland - guidelines for blood transfusion practice NLH Guidelines Finder. 2001

Blood transfusion: indications and administration. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2000 Mar 30 (revised 2006 Aug 8). Various pagings. NGC:005274

Clinical Practice Guidelines for the use of Blood Components Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecpitate) National Health and Medical Research Council (Australia). 2001
Met als bijlagen
Blood components - a guide for patients (CP 85) (GIN2882) 2002 NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council
http://nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm
Blood who needs it? - consumer brochure (CP 83) GIN2884
Een poster (CP 84) en een pocket card (CP 82) en een samenvattingskaart (CP 80) en de richtlijn zelf (CP78)
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm

Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. British Committee for Standards in Haematology - Professional Association. 2003 Jan. 14 pages. NGC:005107

Guidelines for the management of colorectal cancer. Association of Coloproctology of Britain and Ireland - Medical Specialty Society. 2001 (revised 2007). 117 pages. NGC:005904

Guidelines for the use of platelet transfusions NLH Guidelines Finder. 2003

Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology - Professional Association. 2004 May. 24 pages. NGC:005104

Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology - Professional Association. 2005 May 23. 77 pages. NGC:005102

Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and hrombolytic Therapy. American College of Chest Physicians - Medical pecialty Society. 2004 Sep. 27 pages. NGC:003877

Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 3-5: blood/serum products. Children's Oncology Group - Medical Specialty Society. 2003 Sep (revised 2006 Mar). 3 pages. NGC:005596

Red Blood Cell and Plasma Transfusion: A Summary Toward Optimized Practice. 2007

Thrombocytopenia in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society. 1999 Sep (reviewed 2004). 12 pages. NGC:003094

Thrombocytopenia. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2001 Apr 30 (revised 2005 April 17). Various pagings. [NGC Update Pending] NGC:004328

Transfusion guidelines for neonates and older children NLH Guidelines Finder. 2003

Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO)[Article in German] Dtsch Med Wochenschr. 2006 Nov 24;131(47):2675-9. PMID: 17109279

A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Petz LD. Br J Haematol. 2004 Mar;124(6):712-6. PMID: 15009058

Guidelines for the NHS : in support of the Memorandum of Understanding : investigating patient safety incidents involving unexpected death or serious untoward harm NLH Guidelines Finder. 2006

Safer practice notice 14 : right patient, right blood NLH Guidelines Finder. 2006

Safer practice notice 24 - standardising wristbands improves patient safety NLH Guidelines Finder. 2007

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) NLH Guidelines Finder. 2003

Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update MJA Clinical Guidelines. 2003

Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion : predeposit autologous blood donation and transfusion NLH Guidelines Finder. 2006

Management of the Third Stage of Labour to Prevent Postpartum Hemorrhage Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2003

Pre-operative Autologous Blood Collection ANZSBT (Australia). 1996

Standards for infusion therapy Royal College of Nursing (UK). 2005

Total knee replacement. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Total Knee Replacement - Independent Expert Panel. 2004 Feb 17. 18 pages. NGC:003622

Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ann Thorac Surg. 2007 May;83(5 Suppl):S27-86. PMID: 17462454

Improving the management of patients with mental ill health in emergency care settings NLH Guidelines Finder. 2004

ISBT - Guidelines for validation and maintaining the validation state of automated systems in blood banking.Böcker W, Clark M, Desaint C, Davis R, Distler P, Izaguirre C, Kawaters A, Lupo B, McDonnell S, Munk C, Nozick R; ISBT.Vox Sang. 2003 Aug;85 Suppl 1:S1-14. No abstract available. PMID: 12911811

ISBT guidelines for information security in transfusion medicine.International Society of Blood Transfusion Information Security Task Force, Bobos A, Boecker W, Childers R, Couture A, Davis R, Espensen L, Fournier S, Holcombe J, Hulleman R, Lupo B, McDonnell S, Mokros I, Munk C, Steinke W, Wurzbach T. Vox Sang. 2006 Jul;91 Suppl 1:S1-23. No abstract available. PMID: 16732812

Providing patients with better information in emergency departments – Toolkit NLH Guidelines Finder. 2004

The retention and storage of pathological records and archives Royal College of Pathologists (UK). 2006

The specification and use of information technology IT systems in blood transfusion practice NLH Guidelines Finder. 2007

Br J Haematol. 2008 Mar;140(5):496-504. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M.
PMID: 18275427 [PubMed - in process]

Transfusion 2008;48:2S-30S A review of transfusion risk and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery Despotis G, Eby C, Lublin DM

WEBSITES

Britse Richtlijnen:

http://www.transfusionguidelines.org.uk

http://www.bcshguidelines.com/guidelines.com

Richtlijnen Europese Commissie:
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/human_substance/legal_blood_en.htm

Australische Richtlijnen:
http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm

http://www.anzsbt.org.au/publications/index.cfm

ASA Richtlijnen:
http://www.asahq.org/search.aspx?q=guideline+blood+transfusion&site=all

Amerikaanse Rode Kruis:
http://www.newenglandblood.org/professional/guidelines.htm

http://www.redcrossblood.org

Hieronder staan een aantal documenten (en sites) vermeld, die als algemene informatie ofvoor meerdere modules te gebruiken zijn.

Te downloaden:

Britse Richtlijnen:

Handbook of transfusion medicine Editor DBL McClelland, London TSO, 2007
http://www.transfusionguidelines.org.uk

Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine,* ***2004, 14, 59-73***

Guidelines for the use of Fresh Frozen Plasma, Cryoprecipitate and Cryosupernatant. *British Journal of Haematology* ***2004; 126, 11-28***

Transfusion Guidelines For Neonates and Older Children. *British Journal of Haematology* ***2004; 124, 433-453***

Guidelines For The Use Of Platelet Transfusions. *British Journal of Haematology.* ***2003; 122, 10-23***

The clinical use of red cell tranfusion. *British Journal of Haematology* ***2001; 113, 24-31***

The management of heparin induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematol.* ***2006; 133, 259-269***

http://bcshguidelines.com

http://www.bcshguidelines.com/publishedHO.asp?tf=Blood%20Transfusion&status=

Richtlijnen Europese Commissie:
Te downloaden:
Richtlijn 98/79/EG
Richtlijn 2002/98/EG
Richtlijn 2004/23/EG
Richtlijn 2004/33/EG
Richtlijn 2005/61/EG
Richtlijn 2005/62/EG

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/human_substance/legal_blood_en.htm

Australische Richtlijnen:

Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components - (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate) 2002

Appropriate Use of Red Blood Cells - summary
Blood Platelets Frozen Plasma Blood Components - pocket book Use of Red Blood Cells
BLOOD Who needs it?

http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp77syn.htm

Pretransfusion Laboratory Practice - ***Mar 2007***
Blood Grouping & Antibody Screening in the Antenatal & Perinatal Setting - *Mar 2007*
Administration of Blood Components - ***Oct 2004***
Gamma Irradiation of Blood Components - *May 2003*
Laboratory Assessment of Fetomaternal Haemorrhage - *Nov 2002*
Autologous Blood Collection - *Apr 2002*

http://www.anzsbt.org.au/publications/index.cfm

ASA Richtlijnen:Te downloaden:

Questions and Answers About Transfusion Practices, Third Edition.2002
http://www.bbts.org.uk/pdfs/education/q&%20A%20transfusion%20practices.pdf

Amerikaanse Rode Kruis:

Transfusion Guidelines for Blood Components Dec 2003
Plasma Guidelines
Platelet Guidelines
Red Cell Guidelines

http://www.newenglandblood.org/professional/guidelines.htm

Practice Guidelines for blood Transfusion
http://www.redcrossblood.org

BIJLAGE 3: AFKORTINGENLIJST

ADAMTS-13	Von Willebrand factor klievend protease (stollingsfactor)
AIHA	auto-immuun hemolytische anemie
ALL	acute lymfatische leukemie
ANH	acute normovolemische hemodilutie
aPTT	activated partial trombin time
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATG	anti-thymocyten globuline
ATLS	advanced trauma live support
BIG	(wet op) beroepen in de individuele gezondheidszorg
BMT	beenmergtransplantatie
CABG	coronary artery bypass graft
CBO	Kwaliteitsinstuuut voor de gezondheidszorg
CCI	corrected count increment
CVD	centraal veneuze druk
CMV	cytomegalovirus
CVA	cerebrovasculair accident
CVC	centraal veneuze catheter
DAT	directe antiglobuline test
DDAVP	Desmopressine
DLI	donorlymfocyten infusie
DIS	diffuse intravasculaire stolling
EDTA	ethyleendiaminotetra-acetaat (ontstolmiddel)
EPO	erytropoëtine
ESA	erytropoëse stimulerende agentia
FNAIT	foeto/neonatale auto-immuun trombopenie
(Ta)GvHD	Graft versus Host disease (door bloedtransfusie)
Gy	gray (eenheid van stralingsdosering)
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
HIT(T)	heparin induced trobocytopenia (and trombosis)
HIV	humaan immuunodeficiëntie virus
HLA	human leucocyte antigen
HNA	human neutrofyl antigen
HPA	human platelet antigen
HTLV	human T-cell lymphotropic virus
HTR	hemolytische transfusiereactie
HUS	hemolytisch uremisch syndroom
IAT	indirecte antiglobuline test
IGZ	Inspectie voor de gezondheidszorg
IC	intensive care
Ig (A,G,M)	immuunglobuline (A,G,M)
ITP	auto-immuun trombocytopenische purpura
IUT	intra-uteriëne transfusie
IVIG	intraveneus immuunglobuline

MDS	myeodysplastisch syndroom
LD	lactaat dehydrogenase
LP	lumbaal punctie
NHTR	niet-hemolytische transfusiereactie
PAD	pre/operatieve autologe (bloed) donatie
PAS II	platelet additive solution type II (trombocytenbewaarvloeistof)
PBSC	perifere bloed stamcel
PEEP	positive end-expiratory pressure
PNH	paroxysmale nachtelijke hematurie
PT	protrombine tijd
PTP	post-transfusie purpura
rfVIIa	recombinant factor VIIa
SAGM	saline and adenine glucose mannitol (erytrocyten bewaar-vloeistof)
TACO	transfusion associated circulatory overload
TMA	trombotische micro-angiopathie
TRALI	transfusion associated acute lung injury
TRIP	nationaal hemovigilantiesysteem
TRIX	Transfusie Register voor Irregulaire antistoffen en X-proef problemen
TTP	trombotische trombocytopenische purpura
X-proef	kruisproef

BIJLAGE 4: TRANSFUSIEGIDS

De Transfusiegids is als apart document bijgevoegd.Zie www.cbo.nl/bloedtransfusie

INDEX

ABO incompatibiliteit, 41, 130
ABO/RhD bloedgroep, 90
ABO-bloedgroep, 79
ABO-bloedgroepdiscrepanties, 75
ABO-compatibiliteit trombocyten, 103
ABO-incompatibiliteit, 56, 70
ABO-rhesus-D-compatibele bloedtransfusie, 92
ABO-rhesus-D-identieke bloedtransfusie, 92
Acetylsalicylzuur, 260
ACS, 138, 140
acute anemie, 31, 199, 208
acute chest syndroom. Zie ACS, Zie ACS
acute hemolytische transfusiereactie, 298
acute lymfatische leukemie (ALL) of acute niet-lymfocytaire leukemie (ANLL), 234
acute myeloïde leukemie (AML), 245
acute normovolemische hemodilutie. Zie ANH
acuut bloedverlies, 181
ADAMTS-13, 269
ADCC, 156
afnavelen, 161, 164
AIHA, 101, 155
albumine, 30
ALI, 309
ALL, 240
alloantistoffen, 85
anafylactische reacties, 56
anafylactische transfusiereactie, 302
anemie bij chronische nierinsufficientie, 124
anemie bij chronische ziekte, 124
anemie in de zwangerschap, 126
ANH, 365, 366, 367, 369, 370, 418
anti-A IgM, 29
anti-B IgM, 29
antifibrinolytica, 348
antifibrinolytisch, 233
anti-RhD-immunoglobuline, 75
Antistofidentificatieonderzoek, 84
antistofscreening, 88
Antistofscreening, 78
anti-T cel behandeling, 36, 483
aplastische crise, 138, 149
aplastische crisis, 149
aprotinine, 410
APTT, 191
ARDS, 378
ASCO, 131
ASH, 131
ATG, 237
Auto Immuun Hemolytische Anemie, 101, Zie AIHA
autoantistoffen, 82, 85
auto-immuunhemolytische anemie, 152, Zie AIHA
auto-immuuntrombocytopenische purpura, 251
autotransfusie, 392

BacT/ALERT, 47
bacteriële toxinen, 56
bacteriëmie, 322
beenmerg/stamceltransplantaties, 127
beenmerginsufficiëntie, 123
beenmergpunctie, 238, 249
beenmergtransplantatie, 83
beennergafname, 36, 483
bevalling, 252, 255
bewerkte autotransfusie, 378
BIG, 16
bilirubine, 301
Bloedgroepbepaling, 70
bloedingsneiging, 33
bloedingstijd, 248, 259
bloedproducten, 22, 90
BMT, 128, 273
BSE, 331

CABG, 417
calciumionen, 24

CCI, 262, 267
CCKL, 454
cEK-compatibel, 98
centraal veneuze catheter, 51
Centraal Veneuze Cathethers (CVC), 249
cerebrovasculair accident (CVA), 141
chemotherapie, 131, 133
chronische anemie, 31
chronische bloedtransfusie, 145
CI confidence interval, 134
citraat, 23
citraatintoxicatie, 193
citraationen, 24
citraatplasma, 24
citraat-Q plasma, 24
Clopidogrel, 260
clopidrogel, 353
CMV, 25, 37, 50
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 411
Compatibiliteitsonderzoek, 79
complement, 24
complementsysteem, 299
coronary artery bypass grafting (CABG), 204
CVA, 138, 141
CVC, 249
cytotoxische T-lymfocyten, 36, 483
DBC, 462
DDAVP, 261
desmopressine (DDAVP), 242
di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP), 48
diffuse intravasale stolling, 299, Zie DIS
directe antiglobulinetest (DAT), 270
DIS, 196, 254, 278, 378, 380, 381
DNA, 86, 101
donor lymfocyten transfusie, 36, 483
drainbloed, 379

eculizumab, 151
éénduidige identificatie, 68
elektronische identificatiecontrole, 470
elektronische kruisproef, 81
ELISA, 263
enkellumen infuus, 58
enzymdeficiënties, 38
EORTC, 131
epiduraal anaesthesie, 252
EPO, 132, 355, 417
epoëtine, 130, 392
ernstige aplastische anemie (SAA), 236
erytrocytenantistoffen, 80
erytrocytenconcentraat, 23
Erytropoëse Stimulerende Agentia, 130, Zie ESA's
erytropoëtine, 130
erytropoëtische groeifactoren, 130
Erytropoiëtine (EPO), 355
ESA, 130, 134, 136
ESDEP, 30
essentiële nutriëntendeficiënties, 121
EU Blood Directive, 456, 467
EU-richtlijn, 13

factor H, 269
Factor V, 48
factor VIIa. Zie rFVIIa
Factor VIII, 30, 48
ferritine, 316, 356
FFP, 30
fibrinelijm, 353
Fibrinelijm, 353
fibrinogeen. Zie fibrinogeengehalte, Zie fibrinogeengehalte
fibrinogeen en/of antithrombine (AT), 58
fibrinogeengehalte, 191
fibrinolyse, 265, 380
Fisher exact methode, 84, 87
FNAIT, 228
foliumzuur, 121, 356
foliumzuurdeficiëntie, 122
FONA, 455
fototherapie, 157
fresh frozen plasma. Zie FFP

gammabestraling, 23, 35
G-CSF, 31
geactiveerd recombinant Factor VIIa, 242

geldigheidsduur, 79, 87
Geneesmiddelenwet, 13
glucosegehalte, 23, 30
glycolyse, 46
graft-versus-host-reactie, 314
GvHD, 23

haptoglobine, 301
Haptoglobinedeficiëntie, 303
Hazard Ratio = HR, 132
HbF, 161
HbSC, 143
HD-IVIG, 313
HELLP syndroom, 255, 271
hematologische maligniteiten, 130
hemodilutie, 207, 365
Hemodilutie, 365
hemoglobinopathie, 99
hemoglobinurie, 299
hemolytische crise, 139
hemolytische ziekte van de foetus, 156
hemolytische ziekte van de pasgeborene, 73, 98
hemostase, 33, 192, 193, 194, 504
hemovigilantie, 456, 467
hemovigilantiefunctionaris, 458
hemovigilantiemedewerker, 458, 467
high frequency antigen, 33
HIT, 313
HLA, 25, 36, 41, 263, 267, 483
HLA antistoffen, 309
HLA-antistoffen, 318
HLA-immunisatie, 233
HNA, 41
HPA, 25, 228, 263, 267
HPA antistoffen, 85
HPA-1a, 228, 253, 312
HPA-3a, 228
HPA-5b, 228
HPA-antistoffen, 318
human immunodeficiency virus. Zie HIV
Human Leukocyte Antigenen (HLA), 242
HUS, 254, 269
hydrops, 38, 156
hydroxyurea, 147
hyperbilirubinemie, 32
hyperconcentraat, 29, 34
hyperconcentratie, 105
hyperkaliemie, 193
hypervolemische hemodilutie. Zie HVH
hypervolemische hemodilutie (HVH), 366
hypothermie, 186
hypovolemisch, 186

IAT, 78, 79, 83, 94
IAT kruisproef, 80
IBCT, 76
IBD, 125, 137
ICH, 228
Idiopatische auto-immuuntrombocytopenie (ITP), 237
IgA antistoffen, 85
IgA-deficientie, 303
IgA-deficiëntie, 39
IgE, 303
IgG, 228, 299, 301
IgG-antistoffen, 94
IgM, 299
IGZ, 455
IIb/IIIa remmer, 260
ijzer, 121, 316
ijzerdepletie, 356
ijzerstapeling, 148
ijzersuppletie, 419
IL-6 spiegel, 381
immunoglobulinen, 30
incorrect blood component transfusion, 76, 90
indicatoren, 460
indirecte antiglobulinetest. Zie IAT
inflammatory bowel disease. Zie IBD
infuuspompen, 52
INK-managementmodel, 454
intensive care, 196, 199
interferon, 137
interleukines, 381
intracraniële bloeding, 228
intracraniele bloedingen, 227
intra-uteriene transfusie, 31, 38, 90
intra-uterine transfusie, 36, 483
intraveneus immunoglobuline, 267

intraveneus immunoglobuline (IVIG), 229
intraveneus immuunglobuline. Zie IV-Ig
irregulaire erytrocytenantistoffen, 78, 85, 87, 90, 94
ISO-9001, 454
ITP, 231, 237
IUT, 39, 156
IV-Ig, 158
IVIG, 231, 237, 253, 267

Jehova's getuigen, 427
Jehovah's Getuigen, 380

kaliumgehalte, 23, 30
kanker, 133
kinderen, 72
kosteneffectiviteit, 416
koude antistoffen, 102
koude rilling(KR), 306
kruisproef, 82, 88, 94
kruisproef in IAT, 82
Kwaliteitswet Zorginstellingen, 17, 454, 458

laagfrequente antigenen, 82
lactaatgehalte, 46
LD, 301
leverbiopsie, 249
levercirrhose, 258
levertransplantatie, 348, 349
LISS, 78
LISS-'solid phase', 88, Zie LISS
LISS-kolomtest, 88, Zie LISS
LP, 240
luchtembolie, 378
lumbaal punctie. Zie LP
lumbaalpuncties, 239

major ABO-incompabiliteit, 127
major ABO-incompatibele, 103
massaal Bloedverlies, 184
milde niet-hemolytische koortsreactie, 307
miltsequestratie, 138
minor ABO-incompatibele, 105
minor ABO-incompatibiliteit, 128, 129, 130
MIP, 455
Mixed Lymphocyte Culture, 35
MMT, 59
mobiel medisch team, 59
Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigen (MAIPA), 263
MPN. Zie myeloproliferatieve neoplasmata
multi-orgaanfalen, 141
myelodisplatisch symdroom. Zie MDS
myelodysplasie, 258
myeloproliferatieve neoplasmata. Zie MPN

natriumgehalte, 23, 30
NEN-EN-ISO 15189, 454
neonaat, 82, 225, 228, 268
NHTR, 306
NIAZ, 454
nierfunctiestoornissen, 378
niertransplantatie, 358
niet-hemolytische transfusiereactie, 307, Zie NHTR
normothermie, 194, 504
nucleinezuuramplificatietest, 330

Onbewerkte autotransfusie, 378
opleiding, 460

PABD, 357
PAD, 373, 392, 417, Zie PABD
paraproteïne, 258
paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Zie PNH
Parvo B19, 25, 38, 50, 126, 138, 149, 157
Parvovirus B19 (afgekort: B19), 326
pasgeborene, 84, 90
PAS-II, 26, 29

patiëntenidentificatie, 68
PBSC, 128
PEG, 78
PEG-IAT, 88
perifeer infuus, 51
perifeer ingebrachte centrale catheter, 51
perioperatieve autotransfusie, 378
plasma-incompatibele trombocyten, 26
Plasmatransfusie, 58
plateletgel. Zie PLG
Platelet-leucocyte enriched gel (PLG), 354
PLG, 354
PNH, 150
Point of care-bepalingen, 193
polycythemie, 32
polyethylene glycol, 88, Zie PEG
polytraumatisee, 187, 194, 504
Port a Cath, 51
positieve directe antiglobulinetest (DAT), 74
Posttransfusie HIV infectie, 329
posttransfusiehepatitis (PTH), 328
Posttransfusiepurpura (PTP), 312
Posttransfusionele purpura (PTP), 253
Pre-operatieve autologe (bloed) donatie(PAD), 372
preoperatieve autologe donatie. Zie PAD
priapisme, 142
primo-infectie, 325
prioneiwit, 332
proteaseremmer, 30
PT, 191
PT, aPTT, 58
PTP, 253
purine/pyrimidine antagonisten, 36, 483

quarantaine plasma, 24, 30

Raad voor Accreditatie, 454
Raad voor de Kinderbescherming, 433
radiotherapie, 131
Recombinant Factor VIIa, 362
recombinant Factor VIIa (rFVIIa), 266
Recombinant Factor VIIa (rFVIIa), 265
refractairiteit, 262
Relatief Risico = RR, 132
resuscitatie, 187, 188
rFVIIa, 265, 362
RhD klasse VI, 73, Zie RhD-VI-variant
RhD-antigeen, 73
RhD-variant, 73
RhD-VI-variant, 75
Rhesus-D-bloedgroepbepaling, 73
Rhesus-D-compatibele trombocyten, 106

SAA, 236
SAGM, 23, 24
salicylaten, 353
Sanquin Bloodbank of Frozen Blood, 25, 33
SCID, 36, 483
SCT, 273
SCZ, 138
SD-plasma, 271
Secundaire hemochromatose (hemosiderose), 316
sepsis, 199, 322
seroconversie, 324
sferocytose, 38
SHOT, 67, 71, 76, 90
sikkelcelanemie, 38, 99
sikkelcelziekte, 138, 166, Zie SCZ
Sikkelcelziekte (SCZ), 138
SKION, 41
solide tumoren, 123, 130
Solvent-detergent behandeld (SD) plasma, 279
splenomegalie, 258
spuitpompen, 52
stamcelaferese, 36, 483
stamceltransplantatie, 234, 245, 273
stille infarcten, 145
stollingsfactoren, 23, 30, 48
stollingsonderzoek, 34
stollingsstoornis, 195, 378
storage pool ziekte, 225
swirling, 46
swirlingeffect, 29

T&S, 80
TACO, 311
TA-GvHD, 36, Zie GvHD
TA-GVHD, 162
testerytrocyten, 78, 80
thalassemie, 38, 99, 148, 149, 166
TMAs, 254, 273
TRALI, 28, 56, 166, 279, 309
tranexaminezuur, 242, 348, 392, 420
transfusie geassocieerde cytomegalovirus CMV-infectie, 325
transfusiecommissie, 459, 464
transfusiekaart, 85, 302
Transmissible Spongiforme Encephalopathieën (TSE), 331
transplantatie, 82
trasylol. Zie aprotinine
TRIP, 67, 71, 75, 455
TRIX, 85, 87, 89, 302, 457
trombocytopathie, 33, 224
trombocytopenie, 33, 224
trombocytopenie door verworven aanmaakstoornissen, 243
tromboelastografie (TEG), 193
trombotische micro-angiopathie, 253
Trombotische Micro-Angiopathie (TMA), 253
TSE, 331
TTP, 34, 254, 255, 269
tuchtcollege, 440
tumorchirurgie, 382
Type & Screenstrategie, 79

uitgestelde hemolytische transfusiereactie, 301
Uitgeven van bloedproducten, 90
Uitgeven van plasma, 107
uraemie, 258

vaso-occlusieve crise, 147
verpleeghuis, 18, 59, 480
verpleegkundige, 51
vers bevroren plasma, 30
vitamine B12, 121, 356
vitamine C, 356
vitamine-B12-deficiëntie, 122
volbloeddonors en aferesedonors, 23
vrij-Hb, 379
vruchtwaterembolie, 381
vWD, 242
VWS aanwijzing, 61

warme type AIHA. Zie WAIH
Warme type AIHA (WAIHA), 153
Wet bescherming persoonsgegevens, 15
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, 15
Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg, 16
Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst, 16
Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal, 13
WGBO, 16, 433, 457
Wibv, 13
wilsbekwaam, 428
wilsonbekwaam, 428
wisseltransfusie, 32, 157, 159
WMO, 16
woonzorgcentrum, 59
Wvkl, 13

ZBC-kliniek, 59
ziekenhuiscontactcomité, 427
Ziekte van Creutzfeldt Jakob (CJD), 331
ziekte van Glanzman, 225
ziekte van Von Willebrand. Zie vWD
zuurstof extractie ratio, 190, 200
zuurstof extractie ratio (O2ER), 200
zuurstoftransport, 181, 187, 207
zuurstoftransportcapaciteit, 31
zwakke RhD-antigenen, 74
zwangerschap, 36, 126, 138, 144, 195, 483