

Profylactische trombocytentransfusie: nuttig en wanneer?

Profylactic platelet transfusion: useful, and when?

drs. A.L. Kreuger¹, drs. P.F. Ypma² en dr. J-L. Kerkhoffs²

Samenvatting

In de huidige praktijk wordt over het algemeen bij stabiele, niet-bloedende patiënten een profylactisch trombocytentransfusiebeleid aangehouden met een transfusiedrempel van $10 \times 10^9/l$. Uit 2 recente studies blijkt dat bij patiënten die een autologe stamceltransplantatie ondergaan ook een therapeutisch transfusiebeleid veilig is. Bij patiënten met bijkomende problematiek, zoals eerder doorgemaakte bloedingen, actieve infectie, koorts, graft-versus-hostziekte en ernstige mucositis lijkt het verstandig om de drempel te verhogen naar $20 \times 10^9/l$. Goede klinische studies ontbreken echter. Ook bij invasieve ingrepen is het aan te bevelen om een hogere drempel te hanteren. Zo lijkt het bij een lumbaalpunctie en het inbrengen van een centrale katheter veilig om een drempel van $20 \times 10^9/l$ te hanteren. Voor het verwijderen van een centrale katheter zijn geen aanvullende transfusies nodig. Bij een sterke indicatie voor trombocytenaggregatieremmers is aspirine-monotherapie in combinatie met een laagdrempelig therapeutisch transfusiebeleid eerste keuze. Bij WHO-graad 3-bloedingen, therapeutische antistolling of grote chirurgische ingrepen adviseren wij een drempel van $50 \times 10^9/l$ te hanteren en deze te verhogen naar $100 \times 10^9/l$ in geval van levensbedreigende bloedingen, CZS-bloedingen en neurochirurgie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:21-8)

Summary

In general, platelets are prophylactically transfused to stable, non-bleeding patients, at a transfusion threshold of $10 \times 10^9/l$. According to 2 recent studies, a therapeutic policy seems to be safe in patients undergoing an autologous stem cell transplantation. In patients with additional risk factors, like previous bleeding complications, infection, fever, graft-versus-host-disease or severe mucositis, we recommend to raise the threshold to $20 \times 10^9/l$. However, clinical studies are lacking. Also in case of invasive procedures a higher platelet count should be implemented. Before a lumbar puncture and insertion of a central venous catheter a platelet count of $20 \times 10^9/l$ is recommended. It is not necessary to change the transfusion threshold before removal of a central catheter. If a patient has an indication for platelet inhibitors, aspirin monotherapy and a therapeutic transfusion policy is preferred. We recommend a threshold of $50 \times 10^9/l$ in case of WHO grade 3 bleeding complications, use of therapeutic anticoagulation and massive surgery. Increasing to $100 \times 10^9/l$ is recommended in case of life-threatening bleed, CNS bleed and neurosurgery.

Inleiding

Discussies over het te volgen beleid rondom transfusies van trombocyten worden regelmatig gevoerd op menig afdeling waar intensieve hematologische zorg wordt

geleverd. Het betreft dan patiënten in specifieke omstandigheden of situaties waarbij bepaalde ingrepen of het gebruik van medicatie de vraag oproepen wat de trombocytentransfusietrigger is onder die bepaalde

¹promovendus, Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Leiden, ²internist-hematoloog, Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin Leiden en afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. A.L. Kreuger, promovendus, Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin, Plesmanlaan 1a, 2333 BZ Leiden, tel.: 071 526 56 20, e-mailadres a.l.kreuger@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: invasieve ingrepen, profylactisch en therapeutisch beleid, risicofactoren, transfusiedrempel, trombocytentransfusie

Keywords: invasive procedures, platelet transfusion, prophylactic and therapeutic policy, risk factors, transfusiontrigger

Tabel 1. Graderingssysteem WHO-bloedingen.¹⁸

WHO-graad	Omschrijving
1	Huidbloeding
2	Licht bloedverlies, klinisch significant
3	Ernstig bloedverlies, transfusiebehoefstig
4	Levensbedreigend bloedverlies, bloeding in retina of CZS

omstandigheid. Naast de vraag of de trigger in specifieke omstandigheden ‘anders’ zou moeten zijn, is er ook een meer fundamenteel onderwerp van discussie, namelijk: is een deel van de hemato-oncologische patiënten die (tijdelijk) afhankelijk is van trombocytentransfusie niet beter af met enkel transfunderen in geval van een bloeding, ofwel een therapeutisch beleid, in plaats van het streven naar een minimaal trombocytengetal, het (gebruikelijke) profylactische transfusiebeleid? Deze vraag – profylactisch of therapeutisch transfunderen van trombocytten – is onderwerp van 2 tamelijk recente gerandomiseerde studies en een Cochrane-analyse.¹⁻³ De vraag voor dit overzichtsartikel is of er naar aanleiding van de recente literatuur argumenten zijn om de huidige aanbevelingen zoals deze zijn vastgelegd in de CBO-consensus van 2011 te veranderen. Ook rijst de vraag of er recente literatuur is die aanleiding geeft in specifieke omstandigheden een duidelijker transfusieadvies betreffende trombocytentransfusies (bijvoorbeeld aangepaste trigger) te formuleren.⁴

Huidige richtlijn

De basis van ons huidige trombocytentransfusiebeleid is de vooronderstelling dat er een onmiskenbare relatie bestaat tussen het trombocytenaantal en het risico op bloedingen. Vaak wordt een figuur uit de studie van Gaydos et al. aangehaald als onderbouwing van deze aanname.⁵ Tot aan het verschijnen van de richtlijn in 2011 waren er 5 gerandomiseerde studies die het profylactisch versus het therapeutisch transfunderen van trombocytten onderzochten.⁶⁻¹⁰ Een Cochrane-analyse uit 2004 toonde dat profylaxe resulteerde in een gereduceerd risico op ernstige bloedingen (risicoreductie 0,49; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,28-0,87).¹¹ Ofschoon de hierin geanalyseerde studies methodologisch zeer heterogeen te noemen zijn, is het aannemelijk dat de door het CBO geadviseerde transfusietrigger van $10 \times 10^9/l$ bij ‘stabiele’ patiënten veilig is.¹²⁻¹⁵ Er zijn

ook aanwijzingen dat bij stabiele, niet-bloedende patiënten de trigger kan worden verlaagd naar $5 \times 10^9/l$.¹⁶ Hierbij moet men zich bewust zijn van meetvariaties die optreden bij het bepalen van trombocytenaantallen. Deze variaties kunnen leiden tot significante verschillen in het al dan niet bestellen van trombocyttenproducten met als gevolg hiervan zowel over- als onderbehandeling van patiënten.¹⁷ De term ‘stabiele patiënten’ wordt in de huidige richtlijn niet of nauwelijks gedefinieerd en de vraag betreffende een eventueel te hanteren hogere trigger doet zich juist voor bij patiënten die medische ingrepen moeten ondergaan of geenszins ‘stabiel’ zijn qua klinische conditie. Ook ten aanzien van de te hanteren transfusietrigger wat betreft trombocytten tijdens het gebruik van antistolling zijn slechts vuistregels voor handen.

Profylactisch versus therapeutisch: nieuwe studies

Sinds de eerder genoemde Cochrane-analyse zijn 2 nieuwe studies verschenen die het profylactische versus therapeutische transfusiebeleid onderzochten.

Wandt et al. randomiseerden 391 patiënten (190 AML-patiënten en 201 autologe transplantatiepatiënten), één groep kwam in aanmerking voor een profylactisch trombocytentransfusieregime, de andere voor een therapeutisch regime.² In het profylactische regime werden patiënten getransfundeerd bij een trombocytenaantal $\leq 10 \times 10^9/l$. In de therapeutische groep kregen patiënten alleen trombocytten toegediend als er sprake was van een WHO-graad ≥ 2 -bloeding (zie Tabel 1; uitgezonderd huidbloedingen), of in geval van sepsis, infecties met verhoogd bloedingsrisico en diffuus intravasale stolling als het trombocytengetal $\leq 10 \times 10^9/l$ was. In de therapeutische en opmerkelijk genoeg niet in de profylactische groep werd er bij nieuw ontstane hoofdpijnklachten of andere neurologische symptomen beeldvorming verricht ter uitsluiting van een intracranieële bloeding. Het primaire eindpunt van deze studie was het aantal trombocytentransfusies en het belangrijkste secundaire eindpunt was het optreden van klinisch relevante bloedingen. Er was een voorspelbare, significante reductie in het aantal transfusies, echter het risico op \geq graad 2-bloedingen was significant hoger in de therapeutische transfusiegroep, 42% versus 19% ($p < 0,01$) als ook het risico op graad 4-bloedingen; 5% versus 1% ($p = 0,02$). Graad 4-bloedingen werden alleen waargenomen in de AML-groep, waarbij moet worden opgemerkt dat dit mogelijk kan worden verklaard door het verschil in monitoren, aangezien alleen in de therapeutische groep laagdrempelig CT-scans van het hoofd werden gemaakt. De auteurs

Tabel 2. Recente studies naar profylactisch versus therapeutisch trombocytentransfusiebeleid.

Patiënten in de profylactische groep kregen een trombocytentransfusie bij een trombocytentgetal $<10 \times 10^9/l$. In de therapeutische groep werd een transfusie gegeven bij een WHO-graad ≥ 2 bloeding (uitgezonderd huidbloedingen), in geval van sepsis, infecties met verhoogd bloedingsrisico en diffuus intravasale stolling als het trombocytentgetal $\leq 10 \times 10^9/l$ was. In de tabel zijn de resultaten van beide studies samengevat.

		Wandt ²						Stanworth ¹					
		P			T			P			T		
		Alle	AML	SCT	Alle	AML	SCT	Alle	AL	SCT	Alle	AL	SCT
Patiënten	n	194	96	98	197	94	103	299	56	210	301	60	210
Therapiecycli	n	343	245	98	301	198	103						
Bloedingen													
\geqgraad 2	%	19¹	24 ¹	8 ¹	42	51	28	43	38 ²	45	50	62	47
graad 3-4	%	2	3 ²	0	7	10	1	0			2		
Transfusies													
trombo	mean	2,44¹	2,68 ¹	1,80 ²	1,63	1,83	1,18	3,2¹			1,9		
ery	mean	2,85	3,66	1,61	3,14	3,90	2,15	2,8²			3,0		

n=aantal; bij de studie van Wandt betreffen het percentages per cyclus, het totaal bij de studie van Stanworth betreft patiënten behandeld met autologe SCT, allogene SCT en chemotherapie; AML=acute myeloïde leukemie, AL=acute leukemie, SCT=autologe stamceltransplantatie, P=profylactisch beleid, T=therapeutisch beleid, ¹ =p<0,01, ²=p<0,05.

adviseren uitsluitend nog een profylactisch transfusieregime bij patiënten met AML met als trigger $10 \times 10^9/l$ en een therapeutisch regime bij stabiele patiënten met een autologe stamceltransplantatie.

In de TOPPS-studie werden 600 patiënten gerandomiseerd (301 therapeutisch versus 299 profylactisch).¹ In deze studie werd geen significant verschil gevonden in het percentage patiënten met graad ≥ 2 -bloedingen (p=0,06), ‘non-inferiority’ kon echter niet worden aangetoond. Subanalyse van de resultaten toonde een significant verschil in bloedingen ten nadele van het therapeutische beleid bij patiënten met acute leukemie en ontvangers van chemotherapie (anders dan bij patiënten die in de studie conditionering voor een autologe transplantatie ondergingen). Opvallend was een kleine maar significante toename van het verbruik van erythrocytenconcentraten bij patiënten in de therapeutische groep. In de TOPPS-studie werden slechts 7 patiënten met een graad 3-4-bloeding beschreven en allen behalve 1 hadden additionele klinische risicofactoren. De resultaten van beide studies zijn samengevat in *Tabel 2*. Uit een post-hoc-subgroepanalyse van de TOPPS-studie

werd geconcludeerd dat het voordeel van een profylactisch transfusiebeleid bij patiënten met een autologe stamceltransplantatie substantieel kleiner is in vergelijking met het effect bij patiënten die chemotherapie of een allogene stamceltransplantatie krijgen. Belangrijke kanttekeningen hierbij zijn dat ook in de autologe transplantatiegroep er meer erythrocytentransfusies werden gegeven aan patiënten in de therapeutische transfusiegroep en dat ook alle graad 3-4-bloedingen bij de autoloog getransplanteerde patiënten optraden in deze groep.¹⁹

Transfusietrigger bij patiënten zonder bijkomende problemen

In de CBO-consensus betreffende het transfusiebeleid in Nederland wordt geadviseerd een transfusiedrempel van $10 \times 10^9/l$ te hanteren bij stabiele patiënten met trombocytopenie. Dit berust op een aantal wat langer geleden uitgevoerde gerandomiseerde studies.¹²⁻¹⁵ Een Cochrane-analyse, waarbij de 2 nieuwe studies nog niet zijn meegenomen, toont dat het hanteren van een lagere transfusiedrempel bij stabiele patiënten vanzelfsprekend leidt tot significant minder trombocytentrans-

Tabel 3. Leidraad transfusiedrempels bij hemato-oncologische patiënten.

In de aanwezigheid van klinische risicofactoren of voor bepaalde ingrepen raden wij aan de transfusiedrempel aan te passen. De tabel kan hierbij als leidraad worden gebruikt.

Factor/klinische situatie	Niveau	Trigger
Trombocytopenie bij auto-SCT	A	T
Trombocytopenie bij overige therapeutische regimes	A	10
Koorts ¹ , actieve infectie, GVHD, graad 2-bloeding ²	D	20
Plaatsen centrale lijn, lumbaalpunctie, kleine chirurgische ingrepen	C	20
Therapeutische antistolling, trombocytenuitremmers (bij WHO-graad 1-2 bloedingen)	D	50
WHO-graad 3-bloeding ² , grote chirurgische ingrepen (exclusief neurochirurgie)	D	50
WHO-graad 4-bloeding ² , neurochirurgie	D	100

¹>38,5°C, ²WHO, SCT=stamceltransplantatie, DIS=diffuus intravasale stolling, GVHD='graft-versus-host disease', LMWH=laagmoleculairgewichtheparine, T=therapeutisch transfusiebeleid.
Niveau A: gebaseerd op systematische review of minimaal 2 RCT's; C: kleine, niet-vergelijkende studies; D: expert opinie.

fusies (gemiddelde reductie 2,09; 95%-BI 0,99-3,20), echter ook significant meer dagen met bloedingen (gemiddelde toename in dagen 1,72; 95%-BI 1,33-2,22). Het verschil komt vooral door een toename van graad 2-bloedingen. Het aantal graad 3-4-bloedingen lijkt niet te zijn toegenomen bij een lagere trigger.³ Alle andere geteste parameters, waaronder het aantal patiënten met significant bloedverlies, het aantal erytrocyttransfusies en remissiepercentages verschillen niet significant.

Transfusietriggers bij ernstig zieke patiënten met bloeding en/of infectie

De veelheid aan studies aangaande triggers, profylactisch versus therapeutisch transfunderen en de dosis trombocytenuitremmers staan in schril contrast met het bijna volledig ontbreken van studies bij patiënten met bijkomende problematiek. De meest concreet benoemde klinische factoren geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen zijn eerder doorgemaakte bloedingen, actieve infectie (vooral schimmelinfecties), koorts, allogene transplantatie, graft-versus-hostziekte, ernstige mucositis en in wat minder recente literatuur ook leukocytose.^{20,21} Tot op heden ontbreken studies waarin is onderzocht of het transfunderen van trombocytenuitremmers in deze situaties daadwerkelijk ernstige bloedingen voorkomt. Het lijkt verdedigbaar om bij deze situaties een hoger trombocytenuitremmersaantal na te streven. Hieronder volgt een overzicht over gehanteerde drempels bij veel voorkomende ingrepen,

namelijk het verrichten van een lumbaalpunctie bij hemato-oncologische patiënten, het inbrengen van een centraalveneuze katheter en het gebruik van antistollingsmedicatie (zie ook *Tabel 3*).

Transfusiedrempels bij veel voorkomende ingrepen

1. Lumbaalpuncties bij hemato-oncologische patiënten

Adviezen betreffende invasieve ingrepen bij patiënten met trombocytopenie in internationale richtlijnen zijn bij gebrek aan bewijs grotendeels gebaseerd op consensus en niet eenduidig. De CBO-richtlijn 'Bloedtransfusie' adviseert om bij stabiele patiënten (zonder blasten in het perifere bloed) voor een lumbaalpunctie een transfusiedrempel van 20 x 10⁹/l te hanteren, terwijl de 'British Committee for Standards in Haematology' een lumbaalpunctie pas veilig acht bij een trombocytenuitremmersaantal van 50 x 10⁹/l.^{4,22} De Amerikaanse richtlijn van de 'American Society of Clinical Oncology' doet hierover zelfs in het geheel geen uitspraak.²³ Ter onderbouwing van de trigger van 20 x 10⁹/l in de CBO-consensus ter preventie van de gevreesde spinale en intracranieële bloedingen worden oudere 'case series' aangehaald.^{24,25} Howard en collega's analyseerden 5.609 lumbaalpuncties bij 956 kinderen met recent gediagnosticeerde acute lymfatische leukemie, die voor de procedure geen profylactische trombocytenuitremmers kregen. Bij 942 lumbaalpuncties verricht bij <50 x 10⁹/l trombocytenuitremmers traden geen ernstige neuro-

logische hemorragische complicaties op. In verband met een te kleine groepsgrootte deden de onderzoekers geen uitspraken over de veiligheid van deze ingreep bij $<10 \times 10^9/l$ trombocyten.²⁶ Risicofactoren voor een traumatische (>10 erythrocyten/ μl liquor) en bloedige (>500 erythrocyten/ μl liquor) lumbaalpunctie waren een recente, vooral traumatische lumbaalpunctie en een trombocytenaantal $<100 \times 10^9/l$.²⁷ Gebaseerd op 3 andere niet-gerandomiseerde studies lijkt het bij kinderen veilig om voor een lumbaalpunctie een drempel van $10 \times 10^9/l$ te hanteren voor een trombocytentransfusie.²⁸⁻³⁰ Bij volwassenen is deze ingreep echter vaak technisch meer gecompliceerd en het is onduidelijk in hoeverre de resultaten van deze onderzoeken bij kinderen te extrapoleren zijn. Naast de eerder genoemde studie door Breuer en collega's is er slechts 1 studie, die de veiligheid van lumbaalpuncties bij volwassen patiënten met trombocytopenie bij acute leukemie heeft onderzocht.²⁵ Bij 66 patiënten werden in totaal 195 lumbaalpuncties uitgevoerd, waarbij werd gestreefd naar een minimaal trombocytenaantal van $20 \times 10^9/l$. Hierbij traden geen neurologische bloedingen op, maar werd wel een significante trend gezien naar een hoger percentage traumatische procedures bij een dalend aantal trombocyten.^{25,31} Gebaseerd op deze studie lijkt een trombocytenaantal van $20 \times 10^9/l$ adequaat om veilig een lumbaalpunctie te verrichten, zoals ook wordt geadviseerd in de CBO-consensus.

2. Inbrengen centraalveneuze lijn

De andere veel voorkomende ingreep bij patiënten met een trombocytopenie waarbij de transfusiedrempel discutabel is, is het inbrengen en verwijderen van een centraalveneuze lijn. In een prospectieve studie van Tercan et al. trad slechts bij 6% van de patiënten met een mediaan trombocytenaantal van $30 \times 10^9/l$ een nabloeding op, die in het algemeen mild verliep. De centraalveneuze katheters werden echogeleid geplaatst en het optreden van nabloedingen was onafhankelijk van het aantal trombocyten.³² Dit lage bloedingsrisico bij lijnplaatsing wordt bevestigd door een recentere studie waarbij in deze setting een trigger van $20 \times 10^9/l$ werd onderzocht bij het plaatsen van 604 lijnen bij 195 patiënten met acute leukemie.³⁴ Alle bovengenoemde onderzoeken hadden betrekking op jugularis- of subclavia-katheters. Het plaatsen van een 'peripherally inserted central catheter' (PICC) lijkt onafhankelijk van het aantal trombocyten veilig te kunnen plaatsvinden, zelfs indien het trombocytenaantal $<20 \times 10^9/l$ is.³⁴ Voor het verwijderen van een centrale lijn lijkt geen indicatie te bestaan

voor een extra trombocytentransfusie. Dit is echter gebaseerd op een in 2007 gepubliceerde studie, waarin slechts een klein deel van de onderzochte populatie trombopenie had.³⁵

Hoewel slechts gebaseerd op enkele studies, lijkt het veilig om de transfusiedrempel voor het plaatsen van een centrale lijn in de vena subclavia of vena jugularis ook op $20 \times 10^9/l$ te stellen in plaats van $50 \times 10^9/l$, zoals wordt geadviseerd in de CBO-richtlijn.

Het gebruik van antistolling

Regelmatig komt het voor dat bij een patiënt de combinatie van trombocytopenie en het optreden van veneuze of arteriële trombo-embolie noopt tot beleid over het noodzakelijke gebruik van antistollingsmedicatie en eventuele transfusies ter voorkoming van bloedingen. De verwachte duur en ernst van de trombocytopenie en de oorzaak hiervan (HIT, hypoproliferatief na chemotherapie, DIS) spelen een rol bij de besluitvorming over het te voeren beleid. Wat betreft trombocytopenie na chemotherapie en noodzaak tot antistolling adviseert de CBO-richtlijn om een trigger van $50 \times 10^9/l$ te hanteren, maar hierbij wordt vermeld dat ondersteunend bewijs voor deze uitspraak ontbreekt. Ook wordt geen onderscheid gemaakt tussen gebruik van laagmoleculair-gewichtheparine (LMWH), ongefractioneerd heparine, coumarines of trombocytenaggregatieremmers.

Gebaseerd op een systematisch overzichtsartikel van Lyman et al. en ook uit het oogpunt van farmacokinetiek, heeft het gebruik van LMWH's een sterke voorkeur boven coumarines bij de behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose bij patiënten met een maligniteit.³⁶ Literatuuronderzoek ten aanzien van het gebruik van LMWH's bij patiënten met een trombocytopenie levert enkele cohortstudies en 'case reports' op. Gerber et al. beschrijven 1.514 patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan en vinden bij 4,6% een symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE). Hiervan is het merendeel geassocieerd met een centraalveneuze lijn. Van alle VTE's in deze studie trad 34% op bij een trombocytenaantal $<50 \times 10^9/l$ en 13% bij een trombocytenaantal $<20 \times 10^9/l$. De trombocytentransfusiedrempel in deze studie bedroeg $50 \times 10^9/l$ ten tijde van gebruik van antistolling.³⁷ Desondanks leverde de analyse naar voorspellers van bloedingen bij dezelfde groep patiënten een oddsratio van 3,1 op bij het starten van LMWH-behandeling. Herishanu en collega's beschreven 10 patiënten met een hematologische maligniteit, waarvan 5 werden behandeld met profylactische enoxaparine in verband met

verhoogd risico op trombose en 5 patiënten met een therapeutische dosering in verband met een centrale lijn geassocieerde trombose. Bij alle patiënten was de trombocyten nadir gedurende follow-up rond $10 \times 10^9/l$, waarop het doseringsregime werd aangepast naar tweemaal daags een halve dosis om de piekspiegel te verlagen. Bij geen van deze patiënten traden ernstige bloedingen op.³⁸ Een andere, minder recente, case serie beschrijft 5 patiënten die werden behandeld met een autologe stamceltransplantatie, gecompliceerd door een Hickman-katheter geassocieerde trombose. Zij werden ongecompliceerd behandeld met enoxaparine, ondanks een trombocytenaantal van $15-22 \times 10^9/l$ bij 4 van de patiënten.³⁹

Gebaseerd op bovenstaande literatuur heeft de 'International Society on Thrombosis and Haemostasis' (ISTH) in 2013 een advies uitgebracht over hoe te handelen in deze situatie.⁴⁰ Indien de veneuze trombo-embolie minder dan 1 maand geleden is, wordt geadviseerd een therapeutische dosering LMWH te geven en een transfusiedrempel van $>50 \times 10^9/l$ te hanteren. Dit is conform de CBO-richtlijn. Indien de veneuze trombo-embolie meer dan een maand geleden is, wordt gesuggereerd de dosering LMWH te halveren bij een trombocytenaantal van $25-50 \times 10^9/l$ en deze te stoppen indien het trombocytenaantal $<25 \times 10^9/l$ is. Hierbij wordt echter vermeld dat deze suggestie hoofdzakelijk is gebaseerd op consensus en enkele kleinere cohortstudies.

Met betrekking tot het gebruik van tromboseprofylaxe bij trombopenie bestaat geen literatuur. Hiervoor kan derhalve ook geen algemeen advies worden gegeven en moet per patiënt worden besloten of profylaxe gewenst is en welk transfusiebeleid hierbij dient te worden aangehouden.⁴¹

Over hoe te handelen in geval van gebruik van trombocytenaggregatieremmers bestaat heel weinig literatuur. Afhankelijk van de indicatie moet een individuele afweging worden gemaakt. De aggregatieremmende effecten van aspirine en clopidogrel zijn gemiddeld respectievelijk 4 en 10 dagen na het staken verdwenen. De plaatjesremmende effecten van aspirine zijn met een aanmerkelijk lagere hoeveelheid trombocyten te couperen dan de effecten van clopidogrel. Bij een sterke indicatie voor trombocytenaggregatieremming (zoals recent infarct) bestaat een sterke voorkeur voor aspirine-monotherapie bij niet-bloedende patiënten gecombineerd met een laagdrempelig therapeutisch trombocytentransfusiebeleid.⁴² Bij lichte tot matig-ernstige (WHO graad 1-2) bloedingen is te overwegen te switchen naar profylactische dosering met als transfusiedrempel $50 \times 10^9/l$. Bij ernstigere

bloedingen adviseren wij, conform de CBO-consensus, naast trombocytentransfusies de aspirine te staken.

Conclusie

Er zijn voldoende aanwijzingen dat een profylactisch trombocytentransfusiebeleid het optreden van ernstige, en bij patiënten met acute leukemie ook matig-ernstige, bloedingen reduceert. Bij stabiele, niet-bloedende patiënten in een autologe stamceltransplantatiesetting is het veilig om een therapeutisch transfusiebeleid toe te passen. Vooralsnog zijn er geen redenen om de gehanteerde transfusiedrempel van $10 \times 10^9/l$ als standaard te veranderen bij stabiele patiënten zonder bijkomend bleedingsrisico. Bij patiënten met risicofactoren, zoals koorts, actieve infectie, GVHD of graad 2-bloeding, lijkt het verstandig om de trigger te verhogen naar $20 \times 10^9/l$. Voor het inbrengen van centraalveneuze katheters en het uitvoeren van lumbaalpuncties volstaat tevens een trigger van $20 \times 10^9/l$. Ten aanzien van trombocytenaggregatieremmers bij patiënten die een indicatie hebben om deze middelen te gebruiken, wordt geadviseerd aspirine-monotherapie voor te schrijven tezamen met een laagdrempelig therapeutisch transfusiebeleid en in geval van WHO-graad 1-2-bloedingen te switchen naar een profylactisch beleid met een drempel van $50 \times 10^9/l$. Voor patiënten met WHO-graad 3-bloedingen, therapeutische antistolling of ter voorbereiding op grote chirurgische ingrepen adviseren we de drempel op $50 \times 10^9/l$ te houden en te verhogen naar $100 \times 10^9/l$ bij levensbedreigende bloedingen, CZS-bloedingen en neurochirurgie. Met betrekking tot het gebruik van tromboseprofylaxe is geen eenduidig advies te geven door gebrek aan klinisch bewijs. Meer klinische studies om het transfusiebeleid bij deze vaker en minder vaak voorkomende bijzondere situaties te onderzoeken zijn nodig. Ook is behoefte aan meer onderzoek naar risicofactoren voor het ontstaan van ernstige bloedingen.

Referenties

1. Stanworth SJ, et al. for the TOPPS investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368:1771-80.
2. Wandt H, et al. for the Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012;380:1309-16.
3. Estcourt L, al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD004269.
4. CBO Consensus Bloedtransfusie 2011. Te raadplegen via <http://nvc.nl/sites/default/files/CBO%20Richtlijn%20Bloedtransfusie.pdf>.
5. Gaydos LA, et al. The quantitative relation between platelet count and hemor-

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Er wordt een therapeutisch trombocytentransfusiebeleid geadviseerd bij patiënten die een autologe stamceltransplantatie ondergaan. Bij patiënten met trombocytopenie door andere therapeutische regimes lijkt afdoende bewezen dat profylactische trombocytentransfusies het risico op bloedingen reduceren.**
- 2. Er zijn geen argumenten om de standaardtransfusiedrempel van $10 \times 10^9/l$ voor profylactische trombocytentransfusies aan te passen.**
- 3. Voor lumbaalpuncties en het inbrengen van centraalveneuze katheters in de vena subclavia en jugularis lijkt een trombocytenaantal van $20 \times 10^9/l$ voldoende. Een PICC-lijn kan ook bij $<20 \times 10^9/l$ trombocytten veilig worden geplaatst.**
- 4. Bij het gebruik van een therapeutische dosering (laagmoleculairgewicht)heparine of coumarines en bij patiënten met lichte tot matig-ernstige bloedingen (graad 1-2) in combinatie met het gebruik van aspirine wordt een trigger van $50 \times 10^9/l$ geadviseerd.**
- 5. Er is sterke behoefte aan meer klinische studies over het gewenste trombocytenaantal bij instabiele patiënten (koorts, sepsis, GVHD, enz.), het gebruik van antistolling en plaatjesaggregatieremmers.**

rhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962;266:905-9.

6. Higby DJ, et al. The prophylactic treatment of thrombocytopenic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion* 1974;14:440-5.

7. Solomon J, et al. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1978;1:267.

8. Murphy S, et al. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1982;12:347-56.

9. Wandt H, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy without routine prophylactic transfusion is feasible and safe and reduces platelet transfusion numbers significantly: preliminary analysis of a randomized study in patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:286 (abstract).

10. Wandt H, et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/l$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/l$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91(10):3601-6.

11. Stanworth SJ, et al. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4).

12. Heckman KD, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia: $10 \times 10^9/l$ versus $20 \times 10^9/l$. *J Clin Oncol* 1997;15:1143-9.

13. Rebulla P, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1997;337:1870-5.

14. Zumberg MS, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell recipients: $10,000/\mu l$ versus $20,000/\mu l$ trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:569-76.

15. Diedrich B, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of $10 \times 10^9/l$ versus $30 \times 10^9/l$ in allogeneic hematopoietic

progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2005;45(7):1064-72.

16. Sagmeister M, et al. A restrictive platelet transfusion policy allowing long term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999;93:3124-6.

17. Lozano M, et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Counting platelets at transfusion threshold levels: impact on the decision to transfuse. A BEST Collaborative - UK NEQAS(H) International Exercise. *Vox Sang* 2014;106(4):330-6.

18. Miller AB, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-14.

19. Stanworth SJ, et al. for the TOPPS Study Investigators. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematological malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion* 2014.

20. Friedmann AM, et al. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2002;16(1):34-45.

21. Weber K, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.

22. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122(1):10-23.

23. Schiffer CA, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1519-38.

24. Edelson RN, et al. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 1974;31(2):134-7.

25. Breuer AC, et al. Radicular vessels are the most probable source of needle-induced blood in lumbar puncture: significance for the thrombocytopenic cancer patient. *Cancer* 1982;49(10):2168-72.

26. Howard SC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 2000;284(17):2222-4.

27. Howard SC, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2002;288(16):2001-7.
28. Ruell J, et al. Platelet count has no influence on traumatic and bloody lumbar puncture in children undergoing intrathecal chemotherapy. *Br J Haematol* 2007;136(2):347-8.
29. Shaikh F, et al. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2014.
30. Veen JJ, et al. Lumbar puncture in thrombocytopenic children. *Br J Haematol* 2004;127(2):233-4.
31. Vavricka SR, et al. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol* 2003;82(9):570-3.
32. Tercan F, et al. US-guided placement of central vein catheters in patients with disorders of hemostasis. *Eur J Radiol* 2008;65(2):253-6.
33. Zeidler K, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011;51(11):2269-76.
34. Potet J, et al. Peripherally inserted central catheter placement in cancer patients with profound thrombocytopenia: a prospective analysis. *Eur Radiol* 2013;23(7):2042-8.
35. Stecker MS, et al. Time to hemostasis after traction removal of tunneled cuffed central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(10):1232-9.
36. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2189-204.
37. Gerber DE, et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008;112:504-10.
38. Herishanu Y, et al. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1407-11.
39. Drakos PE, et al. Low molecular weight heparin for Hickman catheter - induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1992;70(7):1895-8.
40. Carrier M, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760-5.
41. Farge D, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
42. Li C, Hirsch J, Xie C, et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:521-8.

Ontvangen 4 juli 2014, geaccepteerd 26 november 2014.