

Evidence-based transfusiegeneskunde (EBTG) in Nederland

Auteurs J.G. van der Bom, A. Brand, J.A. van Hilten, C.L. van der Poel, M.R. Schipperus, P. Strengers, E.C. Vamvakas, R.R.P. de Vries, H.J.C. de Wit, J.J. Zwaginga

Trefwoorden confounding by indication, evidence based, kosteneffectiviteit, transfusiegeneskunde, transfusietriggers

Samenvatting

In een recent aan de Leidse Universiteit gehouden brainstorm/bijeenkomst in het kader van het Boerhaave gasthoogleraarschap van Dr. E. Vamvakas, formuleerden 10 experts hoe de transfusiegeneskunde zich de komende 10 jaar in Nederland moet ontwikkelen. 'Evidence-based practice' en kosteneffectiviteit werden daarbij gezien als belangrijkste leidraden. Hoewel het beste bewijs klassiek komt uit 'randomised controlled trials' zijn (gepoolde) observationele studiegegevens in de transfusiegeneskunde vaak minstens zo waardevol. Zowel 'randomised controlled trials' als goed opgezette observationele studies kunnen het bewijs leveren voor de effectiviteit en veiligheid c.q. de risico's van zowel bestaande als nieuwe bloed- en celproducten.

Dergelijk onderzoek zal ook de voordelen van nieuwe testen en veranderde transfusierichtlijnen ten aanzien van effectiviteit, veiligheid, logistiek gemak, minder bijwerkingen en/of onnodig bloedverbruik meetbaar moeten maken. De moeilijkheid blijft echter dat als we het hebben over deze 'voordelen' dat deze qua economische kosten en baten lastiger te beoordelen zijn. Bij kosten-effectiviteitsstudies moet men zich verder realiseren dat hier vrijwel altijd een aantal aannames en schattingen van de werkelijkheid moeten worden gebruikt. Het voorliggende artikel bespreekt de belangrijkste conclusies uit de bijeenkomst. Weergaven van de afzonderlijk besproken onderwerpen zijn tevens beschikbaar op de NVB-website.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2011;4:90-4)

De balans tussen kosten en baten: de belangrijkste vragen

Centraal in de transfusiegeneskunde staat het wegen van de voor- en nadelen ervan. Zelfs in extreme omstandigheden waar het nut en de noodzaak van bloedtransfusies duidelijk zijn, is het niet makkelijk een kosten-batenanalyse te maken. Een mooi voorbeeld hiervoor kwam echter uit een recent 2-jarig nationaal onderzoek waarin obstetrici alle maternale complicaties en sterfte bestudeerden bij 358.874 bevallingen. Hierin bleken 135 vrouwen vanwege massaal bloedverlies 9 of meer rode bloedceltransfusies nodig gehad te hebben. Deze vrouwen zouden ongetwijfeld overleden zijn als er geen transfusies mogelijk waren geweest. De moedersterfte zou hiermee van 13 naar 88 per 100.000 bevallingen gestegen zijn. Dit komt goed overeen met de moedersterfte bij Jehova's getuigen (68 per 100.000) die uit hun overtuiging bloedtransfusies weigeren.¹

Aannemend dat de transfusies in deze groep per moeder gemiddeld 50 jaar levenswinst opleveren, geeft dit dus 6.000 gewonnen levensjaren. Als we vervolgens een therapeutische ingreep als kosteneffectief beschouwen als deze per gewonnen levensjaar maximaal 50.000 dollar (37.000 euro) kost - het begrip 'quality adjusted life year' (QUALY)- dan zou de bloedtransfusieketen alleen voor deze groep moeders al 220 miljoen euro mogen kosten. Hoewel de bloedvoorziening in Nederland als geheel en het in stand houden van de transfusieketen natuurlijk duurder is en de kosteneffectiviteit daarvan gezien de heterogeniteit van de bloedontvangers lastiger te meten is, laat deze studie mooi zien dat de gezondheidswinst van transfusies soms ook economisch meetbaar is.

Veel wetenschappelijke literatuur gaat echter over de nadelen van transfusies die gegeven worden in minder extreme condities. Onder deze omstandigheden



zijn transfusies veel meer ondersteunend en is de gezondheidswinst door de transfusies afhankelijk van die van de primaire behandeling en moeilijker te meten. Uiteindelijk negatieve 'outcomes' van de patiënt zijn echter een resultaat van het ziektebeeld en de som van alle medische interventies en mogen daardoor niet aan alleen de gegeven transfusies worden toegeschreven. Associaties en correlaties zoals gevonden in observationele studies tussen mortaliteit, belangrijke morbiditeit en bloedtransfusies moeten dus altijd met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Men moet namelijk voor ogen houden dat patiënten die getransfundeerd worden per definitie en a priori 'zeker' zijn dan patiënten die geen of minder transfusies nodig hebben. Deze zogenoemde 'confounding by indication' kan eigenlijk niet met uitsluitend statistische methoden worden gecorrigeerd. In retrospectieve, niet-gerandomiseerde studies blijven namelijk altijd onbekende variabelen met onbekende invloed over.

Rekening houdend met deze kanttekeningen, moet de transfusiegeneskunde de volgende belangrijke vraagstukken in de komende jaren op kunnen lossen:

a. Welke rode bloedcel (RBC)-transfusietriggers zijn levensreddend en welke verhogen juist de mortaliteit? De hemoglobinetriggers die het voor- of nadelig zijn van een transfusie bepalen, zijn verder niet voor iedereen hetzelfde en kunnen bijvoorbeeld bij pasgeborenen en de oudere cardiovasculair gecompromitteerde patiënt, dicht bij elkaar liggen.^{3,4} Als we dergelijke per individu 'optimale Hb/Ht' waardes erkennen, dan moeten niet alleen de marges wanneer we wel en niet gaan transfunderen maar zeker ook de targets waar we na transfusies op uit komen meer aandacht gaan krijgen.

Klinische studies zouden in dit opzicht groeps- en als mogelijk zelfs persoonspecifieke transfusiestrategieën moeten bestuderen. Er wordt verwacht dat juist bij de genoemde groepen zo'n geïndividualiseerd beleid grotere voordelen laat zien. Dit vereist echter wel gecompliceerde studies met stratificatie per groep waarbij de inbreng van epidemiologen van groot belang is.

b. Wat is het mechanisme van de huidige transfusiegerelateerde acute longbeschadiging ('transfusion-related acute lung injury'; TRALI)-gevallen en hoe kunnen we de frequentie nog verder terugbrengen? Het aantal TRALI-gevallen is sinds 2007 met 50% afgenomen. Vanaf die tijd komen plasmarijke producten namelijk alleen van mannelijke donors. Het doel was inderdaad om zoveel mogelijk TRALI-gevallen te voorkomen die veroorzaakt worden door anti-HLA of antileukocytenantistoffen van door

zwangerschappen gealloïmmuniseerde vrouwelijke donoren. Recent onderzoek laat bovendien zien dat RBC-producten van vrouwelijke donors het risico op het voorkomen van TRALI niet verhogen. Dit suggereert dat antistofgemedeerde TRALI alleen door plasmarijke producten veroorzaakt kunnen worden. Een en ander maakt echter ook duidelijk dat het mechanisme van de overgebleven non-immuungemedeerde TRALI-gevallen nog onduidelijk is.

c. Kunnen we bepalen welke patiënten met chemoradiotherapie veroorzaakte trombopenie meer kans op bloedingen hebben en welke niet? Nog steeds worden al deze patiënten behandeld met profylactische plaatjestransfusies op basis van een plaatjesaantal van $10 \times 10^9/l$. Plaatjesaantallen correleren echter slecht met het bloedingrisico. Veel plaatjestransfusies worden dus onnodig gegeven terwijl sommige patiënten misschien wel meer plaatjes nodig hebben. Het lijkt echter mogelijk met (een model van) additionele parameters het bloedingrisico per patiënt beter te kunnen inschatten. Dit zou bij sommige patiënten het geven van minder of geen plaatjestransfusies rechtvaardigen. Daarentegen, bij patiënten met een groot bloedingrisico zou een profylactisch plaatjestransfusiebeleid met wellicht hogere transfusietriggers/targets ook aantoonbaar in minder bloedingen moeten resulteren.

d. Kunnen we condities aanduiden waarbij het beter is dat vanaf de eerste transfusie meer gematchte RBC-eenheden gegeven worden? Alloïmmunisatie tegen donor-RBC-antigenen is namelijk in principe zeldzaam. Het identificeren van klinische of genetische risicofactoren voor alloïmmunisatie is dus van groot belang om de kosten van de extra typeringen van de patiënt RBCs en de logistiek die nodig is voor meer precieze matching van de donoreenheden te rechtvaardigen. Maar ook hier zal een kosteneffectiviteitsstudie nodig zijn om het beleid beter te kunnen bepalen.

e. Wat is een acceptabel effectiviteits- of veiligheidsverlies van een product als de bewaarperiode ervan verlengd wordt? Aan de ene kant kunnen langere bewaarperiodes namelijk van groot belang zijn voor de logistiek en kosten van de bloedvoorziening (bijvoorbeeld door minder outdating van bloedproducten). RBC-producten met een kortere opslagduur zouden zelfs geassocieerd zijn met een betere prognose van cardiovasculaire patiënten. Deze studies bevatten echter vaak methodologische fouten en zijn verricht in de Verenigde Staten waar leukocytenfiltratie niet gebruikt wordt. Aan de andere kant laat onderzoek bij bloedplaatjes duidelijk zien dat de functie van de plaatjes terugloopt als ze langer be-

waard worden terwijl ook de kans op bacteriegroei toeneemt. Om de vraag te beantwoorden of en hoe de bewaarperiode van bloedproducten de outcome van patiënten beïnvloedt, zal in ieder geval uit klinisch onderzoek moeten blijken. In vitro gemeten parameters van de producten zelf zijn namelijk onvoldoende gecorreleerd met klinische uitkomsten.

f. Hoe moeten we proactief omgaan met nieuwe opduikende pathogenen die via bloedproducten overgebracht kunnen worden? Ondanks het streven naar maximale veiligheid van bloedproducten moet besluitvorming bijvoorbeeld over het invoeren van een nieuwe test op (een deel van) de donors of een methode om pathogenen in bloedproducten te inactiveren alleen plaatsvinden na kosteneffectiviteit- en risicoanalyses. Om het invoeren van een test (met uitsluiting van positiefgeteste donors) of pathogeenreductietechnieken ook qua gezondheidswinst te kunnen rechtvaardigen, moet men tevens de gemiddelde ontvanger van een geïnfecteerd product kennen. Dat het mogelijk is om de verdeling van de verschillende ontvangerprofielen in Nederland succesvol in kaart te brengen, blijkt echter uit de recente PROfielen van Transfusie-Ontvangers (PROTON)-studie. In deze studie kon berekend worden dat zelfs uitgaande van een drempel van 110.000 dollar per QALY de huidige pathogeenreductiemethoden op dit moment niet kosteneffectief zijn.

Natuurlijk moeten deze berekeningen voor ieder nieuw pathogeen of nieuwe techniek steeds weer opnieuw worden gemaakt. Het resultaat hangt namelijk sterk af van een (veranderlijk) risicoprofiel en de prevalentie/incidentie van het betreffende pathogeen. Zoals genoemd bij het introduceren van langere opslagperiodes, zal het extra manipuleren van bloedproducten altijd nieuwe onbekenden opleveren. Methoden om pathogenen onschadelijk te maken kunnen namelijk de effectiviteit van het product verminderen of zelfs bijwerkingen introduceren. Zo werd in de onlangs gepubliceerde HOVON 82-studie duidelijk dat trombocytenproducten na pathogeenreductie met behulp van Amotosalen® en UV-B minder effectief waren om bloedingen te voorkomen.⁴

Hoe moeten we de genoemde onderwerpen bestuderen?

Soms is de gerandomiseerd gecontroleerde studie niet de beste manier om in de transfusiegeneskunde een vraag op te lossen. De 'randomised controlled trial' (RCT) is bijvoorbeeld ongeschikt om een zeer zeldzame bijwerking zoals TRALI of allo-immunisatie of infectie met bloedoverdraagbare pathogenen te bestuderen. Ook kan een RCT-

ontwerp onethisch zijn; bijvoorbeeld als we zouden willen onderzoeken of het minder geven van transfusies bij massaal bloedverlies de mortaliteit beïnvloedt. Als laatste kunnen vaste meningen of overtuigingen in het veld, de randomisatie van patiënten voor een bepaalde arm in de RCT onmogelijk maken; bijvoorbeeld als we aan een groep patiënten alleen lang bewaarde RBCs zouden willen geven. Hoewel prospectieve RCTs in principe - mits natuurlijk goed uitgevoerd - in ieder ander veld worden geprefereerd, kunnen in de transfusiegeneskunde aparte of na meta-analyse gepoolde (ook van reeds afgeronde) observationele klinische dataverzamelingen goed voldoen. Bovendien kunnen beschikbare datasets ten aanzien van kosten, outcome, en hemovigilantieparameters van groot nut zijn om associaties te onthullen of nieuwe hypothesen te genereren. Een goed ontworpen observationele studie als alternatief voor een RCT kan dus in de transfusiegeneskunde soms zelfs het best mogelijke bewijs leveren. Natuurlijk moet hierbij bij het vergelijken van groepen altijd gezocht worden naar een selectiemethode die alle confounding voorkomt. Daarnaast moet de verleiding van het a priori matchen van cases en controles worden weerstaan en moeten de gevonden effecten adequaat gemodelleerd en waar nodig gecorrigeerd worden.

Welke spelers en infrastructuur zijn nodig voor de transfusiegeneskunde van morgen?

Voor efficiënt transfusiegeneskundig onderzoek en klinisch studieprogramma is een coherent transfusienetwerk essentieel. In Nederland kent dit netwerk vele spelers en zijn de verantwoordelijkheden in de transfusieketen verdeeld tussen Sanquin en de klinische centra, maar zijn er ook binnen deze organisaties meerdere belanghebbenden. De integratie van deze verschillende verantwoordelijkheden tot een gesloten transfusieketen kan alleen onder de paraplu van op elkaar aansluitende kwaliteitssystemen. Het succes van deze integratie kan dan door audits en uitwisselbare indicatoren worden gemeten die indicatief zijn voor de kwaliteit van het proces. Het aantal verlopen producten, het percentage producten voor CBO-richtlijn conforme indicaties, en de structuur van de keten in de zin van het aanwezig zijn van een transfusiecommissie, een hemovigilantiemedewerker, een elektronisch ordermanagement en een identificatiesysteem van producten zijn voorbeelden van dergelijke indicatoren.

In Nederland zijn gelukkig reeds vele factoren aanwezig die succesvol transfusiegeneskundig onderzoek en multicenterstudies mogelijk maken:



- Een goed georganiseerde transfusiegemeenschap. Het tot stand brengen van de nieuwe CBO-transfusierichtlijn is een duidelijk teken van deze effectieve multidisciplinaire samenwerking. Verder is sprake van een goede interactie met epidemiologen wat van groot belang is bij het ontwerpen van klinische studies zeker als er alternatieven voor RCTs nodig zijn.

- Sanquin als nationale bloedvoorzieningsorganisatie maakt multicenterstudies mogelijk door de algemene beschikbaarheid van state-of-the-artproducten van uniforme kwaliteit.

- Het TRIP-bureau als nationale hemovigilantieorganisatie, registreert, analyseert en publiceert in samenwerking met >95% van de ziekenhuizen, Sanquin, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het Europese bureau voor Bloedveiligheid, alle bijwerkingen van transfusies maar ook fouten en incidenten in de transfusieketen. Het TRIP-bureau is in dit opzicht van groot belang om de kwaliteit van de transfusiegeneskunde te monitoren en daarmee ook de kwaliteit te kunnen verbeteren. De zich ieder jaar uitbreidende database is verder van grote waarde voor transfusiegeneskundig onderzoek.

Naast deze goede basis is een adequate onderzoeksinfrastructuur essentieel. Voldoende fondsen, expertise bij onderzoekers, en een gecoördineerd onderzoeksprogramma met een transparante selectieprocedure van projecten op basis van peer review zijn hierin van groot belang. Sanquin ondersteunt in dit opzicht met een VWS goedgekeurd percentage van de bloedproducten revenuen een volwaardig en reeds jaren succesvol klinisch transfusiegeneskundig onderzoeksprogramma. Als laatste zijn ICT-oplossingen belangrijk die met behoud van privacy, integratie van patiënt en donorgegevens mogelijk maken. De grootste uitdaging in dit opzicht zou samenvoeging van gegevens van getransfundeerde patiënten met de gegevens van de donors van de getransfundeerde producten betekenen. De hiermee beschikbaar komende datasets over tienduizenden transfusies maakt de bestudering van ook zeer zeldzame bijwerkingen zoals alloimmunisatie en TRALI mogelijk.

De verdere horizon: van transfusiegeneskunde naar geavanceerde medicinale celtherapieën

De huidige kwaliteitssysteem geborgde bloedtransfusieketen en de samenwerking tussen academisch medische centra en Sanquin in deze keten zijn uiteindelijk ook een ideale basis voor het gezamenlijk ontwikkelen van geavanceerde medicinale celtherapieën. Alleen zo'n structuur kan namelijk de schaalvergroting be-

werkstelligen die nodig is als celtherapieën zoals mesenchymale stamcellen en dendritische cellen van nut blijken te zijn bij de vele mogelijke indicaties op het gebied van weefselregeneratie en immunomodulatie. Voor ieder product en voor iedere indicatie zal echter bewijs voor veiligheid en effectiviteit uit klinische studies moeten komen. De veelheid van variabelen die met dergelijke therapieën obligaatsamenhangen, moeten hiervoor zoveel mogelijk beperkt worden. De manier waarop en de bron waaruit de betreffende cellen worden verkregen, de ex-vivomanipulaties, eventuele kweekmethodes, opslag en toedieningswijze kunnen namelijk allen de therapeutische effectiviteit beïnvloeden. De uiteindelijk beoogde registratie van deze als medicament te beschouwen therapieën is in dit opzicht alleen mogelijk als sprake is van een gestandaardiseerd product met in gerandomiseerde studies bewezen effectiviteit. Hiermee kunnen uiteindelijk deze typisch zeer kostbare therapieën ook vergoed gaan worden.

Conclusies

De belangrijkste onderwerpen voor toekomstig transfusiegeneskundig onderzoek zijn duidelijk en er is een goede multidisciplinaire infrastructuur voor succesvol onderzoek aanwezig. Hoewel het beste bewijs klassiek komt uit RCTs zijn (gepoolde) observationele studiegegevens in de transfusiegeneskunde vaak minstens zo belangrijk. Een epidemiologisch juiste selectie en vergelijking van cases en controles is voor de kwaliteit van deze studies echter essentieel. Zowel RCTs als goed opgezette observationele studies moeten het bewijs leveren voor de effectiviteit en veiligheid c.q. de risico's van zowel bestaande als nieuwe bloed- en celproducten en het gebruik daarvan in de komende jaren.

Referenties

1. Van Wolfswinkel ME, Zwart JJ, Schutte JM, Duvekot JJ, Pel M, Van Roosmalen J. Maternal mortality and serious maternal morbidity in Jehovah's witnesses in The Netherlands. *BJOG* 2009;116:1103-8;discussion 1108-10.
2. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al.; PINTOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123:207-13.
3. Vincent HK, Vincent KR. Influence of admission hematocrit on inpatient rehabilitation outcomes after total knee and hip arthroplasty. *Am J Phys Med Rehab* 2007;86:806-17.
4. Kerkhoffs JL, Van Putten WL, Novotný VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, et al.; Dutch -

Aanwijzingen voor de praktijk

1. 'Randomised controlled trials' (RCTs) maar zeker ook goede observationele studies kunnen leiden tot evidence-basedtransfusiegeneskunde.
2. Ook bij evidence-basedvoordelen van nieuwe maatregelen, testen, transfusieproducten of richtlijnen moet gewogen worden tegen onverwachte bijwerkingen, een lagere effectiviteit of hogere kosten.
3. Transfusies zijn vaak geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit; de studies die dit laten zien betreffen echter vaak ziekere patiënten die daarom (meer) transfusies krijgen. In observationele studies is deze zogenoemde 'confounding by indication' statistisch niet te corrigeren.

Belgian HOVON cooperative group. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. Br J Haematol 2010;150:209-17.

Ontvangen 13 januari 2011, geaccepteerd 2 mei 2011.

Correspondentieadres

Dhr. dr. J.G. van der Bom, epidemioloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Epidemiologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Dhr. dr. J.A. van Hilten, klinisch transfusieonderzoek specialist

Sanquin-LUMC Jon J. van Rood Centrum voor Klinisch
Tranfusiegeneskundig onderzoek
Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden

Dhr. dr. C.L. van der Poel, UHD

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Julius Centrum
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

Dhr. dr. M.R. Schipperus, internist-hematoloog en directeur van de Nederlands hemovigilantie bureau TRIP

HagaZiekenhuis
Afdeling Hematologie
Leyweg 275
2545 CH Den Haag

Dhr. dr. P. Strengers, klinisch directeur (discussie leider)
Dhr. drs. H.J.C. de Wit, vicevoorzitter Raad van Bestuur

Sanquin Bloedvoorziening
Plesmanlaan 125
1066 CX, Amsterdam

Dhr. dr. E.C. Vamvakas, bloedtransfusiespecialist

Afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, CA
Verenigde Staten

Mw. prof. dr. A. Brand, hematoloog en bloedtransfusiespecialist, manager afdeling O&O Sanquin Research Leiden, en consulent afdeling IHB, klinisch manager van het Sanquin-LUMC Jon J. van Rood Centrum voor Klinisch Tranfusiegeneskundig onderzoek

Dhr. prof. dr. R.R.P. de Vries, bloedtransfusiespecialist, hoofd van de bloedtransfusiedienst

Dhr. dr. J.J. Zwaginga, internist-hematoloog en bloedtransfusiespecialist, hoofd van het Centrum voor Stamceltherapie, klinisch manager van het Sanquin-LUMC Jon J. van Rood Centrum voor Klinisch Tranfusiegeneskundig onderzoek

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie (IHB)
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 5263800
E-mailadres: jj.zwaginga@lumc.nl

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.