

Transfusiebeleid in de Hemato-Oncologie

Dr. Rik Schots
Hematologie-Stamceltransplantatie
AZ-VUB, Brussel

Anemie en thrombopenie zijn frequente problemen in de klinische hematologie. De oorzaken zijn uiteenlopend: beenmerginfiltratie door de onderliggende neoplasie, hematotoxiciteit van de chemotherapie, primaire stamceldisfunctie, myelo-ablatieve behandelingen in de context van stamceltransplantatie, hypersplenisme, infecties en situaties die gepaard gaan met een microangiopathie. Vaak zijn er bij een bepaalde patiënt meerdere oorzaken tegelijkertijd bvb 1) de leukemie-patiënt met beenmerg-infiltratie en splenomegalie die een inductiechemotherapie krijgt of 2) de patiënt post-allogene stamceltransplantatie met een CMV-infectie.

Het transfusiebeleid in de Hemato-Oncologie wordt bepaald door

- 1) het accepteren van bepaalde "triggerwaarden", vanaf dewelke een transfusie aangewezen is
- 2) de problematiek vd transfusiereacties, allo-immunisatie en ontwikkelen van "plaatjesweerstand"
- 3) het risico op Fe-overload door langdurige RBC transfusies waardoor secundaire hart- en leverproblemen
- 4) de variabele status van immunosuppressie waarin hematologische patiënten zich meestal bevinden en waardoor ze blootgesteld zijn aan transmissie van infecties (CMV) en transfusie-geassocieerde graft-versus-host-ziekte (GVHD)
- 5) in de bijzondere situatie van allogene stamceltransplantatie: switch van patiënt naar donor-hematopoiese.

Mbt tot het risico op GVHD, veroorzaakt door lymfocyten aanwezig in het transfusieproduct, is het een algemene gewoonte om alle bloedproducten preventief te bestralen (2500 cGy).

De trigger voor RBC transfusie hangt af van vele factoren: de snelheid waarmee de bloedarmoede opgetreden is (acuut minder goed verdragen dan chronisch), de cardiorespiratoire status vd patiënt alsook zijn leeftijd, activiteitsniveau en levensverwachting op langere termijn. In het algemeen wordt transfusie voorgeschreven als het Hb lager is dan 8 g/dl. In situaties van cardiorespiratoire stress zoals igv sepsis, hartfalen of pneumonie moeten hogere triggerwaarden (< 10 g/dl) toegepast worden.

De situatie voor transfusie van plaatjes is meer ingewikkeld. Meerdere grote studies werden reeds gepubliceerd waarin hogere versus lagere triggerwaarden werden vergeleken. Conclusies zijn niet zo eenvoudig te trekken omdat de design van deze studies grondig verschilt (cfr tabel): type plaatjesproduct, definitie van lagere trigger, definitie van bloeding en type vergelijking (vb comparatief vs gerandomiseerd). Samenvattend kan men stellen dat bij stabiele patiënten (dwz zonder koorts of andere tekens van infectie, zonder behandeling met amfotericine B, zonder hepatische complicaties zoals veno-occlusieve leverziekte en zonder zware chemotherapiegeïnduceerde mucositis) de trigger van 10000/mcl gerust kan gehanteerd worden. In gecompliceerde situaties moet een ochtend-plaatjesaantal van minstens 20000 gehandhaafd worden.

Tabel: plaatjestransfusie-trigger: zie projectie dia nr. 5

Transfusiereacties zijn vaak mild maar kunnen gepaard gaan met hevige rillingen en hoge koorts, soms zelfs toestanden van shock. Als RBC incompatibiliteit en bacteriële contaminatie uitgesloten zijn dan spelen mogelijk een rol: allo-immunisatie (productie van anti-HLA antistoffen door de lymfocyten in het transfusieproduct, vaak sensitisatie als gevolg van vroegere zwangerschap), cytokines aanwezig in plasma, allergie aan plasma-eiwitten.

Sommige patiënten vertonen geen of slechts een zeer beperkte toename van de plaatjes na een plaatjestransfusie: de "corrected count increment" (CCI: nl 13500 ± 6000) is daarvoor een goede en reproduceerbare parameter. **Plaatjesweerstand** wordt gedefinieerd als een CCI van < 5000 , na herhaalde transfusie van ABO-compatiebele en verse plaatjes. De oorzaken van plaatjesweerstand kunnen immunologisch (1/3) en niet-immunologisch (2/3) zijn (cfr tabel).

Tabel: plaatjesweerstand

- immuun-factoren (1/3)
 - allo-immunisatie: 5-15% (anti-HLA of anti-PSA)
 - ABO-incompatibiliteit

- niet-immuun factoren (2/3)
 - koorts
 - DIC, microangiopathie
 - amfotericine B
 - splenomegalie
 - sepsis
 - post-stamceltransplantatie (vooral allogeen)
 - "oude plaatjes" ($> 24h$)

Een belangrijke studie in verband met de problematiek van **allo-immunisatie** en de mogelijke preventie daarvan is de zgn TRAP-studie (NEJM; 337: 1861-1869). In deze studie werden 530 patiënten met acute myeloïde leukemie gerandomiseerd: controle vs gefilterde plaatjesconcentraten vs single donor plaatjes vs UVB bestraalde plaatjes. Alle preventieve maatregelen bleken gelijkwaardig met een halvering van de incidentie van weerstand (16%--> 8%) en anti-HLA immunisatie (45%--> 20%). Opvallend is dat ondanks de maatregelen toch immunisatie mogelijk was.

Als plaatjesweerstand door allo-immunisatie vastgesteld wordt, dan kunnen gedeeltelijk HLA-compatiebele donoren worden opgespoord. Deze maatregel verloopt efficiënter als systematisch "cross-matching" wordt toegepast (vb solid-phase red blood cell adherence assay: SPRCA).

Het beleid igv plaatjesweerstand in 't algemeen kan als volgt worden samengevat: behandeling van onderliggend probleem (vb infectie), gebruik van verse en ABO-identieke plaatjes, gebruik van HLA-getypeerde en cross-match negatieve donoren. In dringende situaties kunnen 2 à 3 HLA-getypeerde systemen na elkaar worden toegediend. Het nut van dagelijkse plaatjestransfusies als de opbrengst laag blijft is betwistbaar en wellicht afhankelijk van de klinische situatie.

Cytomegalovirus (CMV) infecties zijn vooral een probleem in de setting van allogene stamceltransplantatie, vaak geassocieerd aan acute GVHD. Momenteel is vroegtijdige detectie en behandeling routine geworden maar toch blijft het belangrijk om CMV-transmissie via

bloedproducten te vermijden. Deleucocyteren blijkt daarvoor de beste maatregel alhoewel in vele centra nog -in deze specifieke context- CMV-negatieve donoren worden opgespoord.

Het gebruik van **gedeleucocyteerde bloedproducten** is standaard geworden in de Hemato-Oncologie. De voordelen kunnen we nog eens op een rij zetten: minder plaatjesreacties, minder plaatjes-weerstand (beide mede als gevolg van geringere allo-immunisatie) minder risico op transfusie-gevonden GVHD en quasi geen risico op CMV-transmissie. De methodes voor deleucocytering zijn min of meer evenwaardig en bepaald door lokale gewoontes en economische factoren. Single-donor plaatjes bekomen door aferese bevatten het meeste plaatjes en het minst aantal leucocyten en vormen kwalitatief wellicht het beste product.

Referenties

Leucocyte depletion of the blood supply - how will patients benefit?
Williamson LM. British Journal of Haematology 2000; 110: 256-272.

Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution.
Gil-Fernandez JM et al. Bone Marrow Transplantation 1996; 18: 931-935.

The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia.
Rebulla P et al. New England Journal of Medicine 1997; 337: 1870-1875.

Safety and cost-effectiveness of a 10×10^9 trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20×10^9 trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia.
Wandt H et al. Blood 1998; 91: 3601-3606.

Leucocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions.
The TRAP study. New England Journal of Medicine 1997; 337: 1861-1869.

Comparison of filtered leucocyte-reduced and CMV seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant.
Bowden RA et al. Blood 1995; 86: 3598-3603.

Clinical and blood bank factors in the management of platelet transfusions and alloimmunization.
Friedberg RC et al. Blood 1993; 81: 3428-3434.

The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reaction.
Heddle NM et al. New England Journal of Medicine 1994; 331: 625-628.