

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD

Indicatie-richtlijnen voor de toediening van vers bevroren plasma

7 februari 2007

HGR nr. 8157

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In België bedraagt het aantal verdeelde eenheden van 200 ml vers bevroren plasma ongeveer 100.000 per jaar. In tegenstelling tot andere ontwikkelde landen wordt in ons land tijdens de laatste decennia geen tendens naar een toename van het gebruik van vers bevroren plasma vastgesteld. Indicaties voor vers bevroren plasma zijn zeldzaam en er bestaan geen chronische indicaties die het toedienen van plasma over meerdere jaren zouden rechtvaardigen. Aangeboren of verworven tekorten van bijna alle stollingsfactoren worden tegenwoordig behandeld door middel van geconcentreerde specifieke producten die vaak door genetische manipulatie worden bekomen. Het belang van het therapeutisch gebruik van menselijk bloed en afgeleide bloedproducten alsook de variatie van de transfusiepraktijken tussen de Belgische ziekenhuizen hebben het nodig gemaakt gidsen van goede praktijk voor het optimaal gebruik van deze producten op te stellen. De aanbevelingen van deze programma's hebben tot doel een veilige, blijvende bevoorrading, conform met de ethische regels, te verzekeren en ook te zorgen voor een aangepast en rationeel klinisch gebruik van de bloeddonaties.

De transfusie maakt noodzakelijk deel uit van de gezondheidszorg en betreft zowel de medische en chirurgische spoedgevallen (verkeersongevallen, personen met ernstige brandwonden...) als de geplande chirurgische ingrepen en de ondersteunende therapieën met het oog op een betere behandeling van de ontvanger (leukemische patiënten, hemofiliepatiënten...). Transfusiecomités werden in de Belgische ziekenhuizen opgericht naar aanleiding van het koninklijk besluit van 16 april 2002 met als opdracht het bepalen van transfusierichtlijnen ten behoeve van het ziekenhuis. Bovendien houden deze Comités nauw toezicht op het gebruik van elk bloedbestanddeel in hun ziekenhuis. Uit dit toezicht en uit de studies op grote schaal in sommige Europese landen blijkt dat de indicaties voor de toediening helemaal niet uniform zijn tussen de ziekenhuizen. Tot slot, als strenge regels in de transfusie-instellingen opgesteld worden, dient nog een bijzondere inspanning te worden geleverd met betrekking tot de standaardisering en de rationalisering van de klinische indicaties.

Om deze verschillen te verhelpen en de transfusiecomités een wetenschappelijke steun te geven, heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) in samenwerking met de *Belgian Hematological Society* een conferentie van experts aangaande vers bevroren plasma georganiseerd. Deze conferentie had tot opdracht een beeld te verschaffen van de stand van zaken omtrent de meest recente kennis op vlak van de toediening van vers bevroren plasma en de alternatieven ervan om zo tot een betere harmonisatie van de transfusiepraktijken in België te komen. Overeenkomstig artikel 3 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong, gewijzigd bij de programmawet van 8 april 2003,

Hoofdstuk. X, Art. 158, dient de Hoge Gezondheidsraad regels voor goede praktijkvoering op te stellen in verband met de toediening van bloed of bloedderivaten.

Deze vraagstelling werd besproken tijdens de vergaderingen van de werkgroep « Bloed en bloedderivaten » die gehouden werden op 21 september en 23 november 2006 en 18 januari 2007. Het voorlopige advies van de leden van de werkgroep werd op 23 januari 2007 goedgekeurd en vervolgens door het College van de HGR op 7 februari 2007 gevalideerd.

Opdracht

1. Organisatie van een conferentie van experts betreffende de indicaties voor de toediening van vers bevroren plasma.
2. Stand van zaken in verband met de meest recente kennis op vlak van de toediening van vers bevroren plasma.
3. Uitwerking van een indicatierichtlijn voor de toediening van vers bevroren plasma.

2. CONCLUSIES

Opdracht 1. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een werkgroep opgericht die in 2006 meermaals bijeengekomen is teneinde de organisatie van de conferentie van experts « *Transfusion Guidelines: Pathogen reduction, products and indications for the transfusion of plasma* », in samenwerking met de *Belgian Hematological Society* voor te bereiden. Deze conferentie werd op 11 mei 2006 te Brussel gehouden. Vier sprekers hebben de indicaties voor de toediening van vers bevroren plasma, de keuzes inzake methodes voor de reductie van pathogenen en de alternatieven voor de toediening van dit bloedbestanddeel bestudeerd.

Opdracht 2. De stand van zaken in verband met de meest recente kennis op vlak van de toediening van vers bevroren plasma werd in verschillende stappen opgemaakt. Enerzijds in de uiteenzettingen, tijdens de discussies na elke presentatie en tijdens de discussie op het einde van de conferentie; anderzijds bij het voorbereiden door de verslaggevers van een indicatierichtlijn voor de toediening en de validatie van de voorgestelde aanbevelingen door de leden van de werkgroep « Bloed en bloedderivaten » van de HGR.

Opdracht 3. De werkgroep heeft een reeks aanbevelingen kunnen uitwerken met het oog op de standaardisering en de rationalisering van de klinische indicaties voor de toediening van vers bevroren plasma in België. Deze aanbevelingen werden opgenomen in het verslag « *Guidelines for the transfusion of fresh frozen plasma* » dat in een wetenschappelijk tijdschrift zal worden gepubliceerd.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

a) *Organisatie van een conferentie van experts betreffende de indicatierichtlijnen voor de toediening van vers bevroren plasma*

De conferentie van experts « *Transfusion Guidelines: Pathogen reduction, products and indications for the transfusion of plasma* » werd op 11 mei 2006 te Brussel gehouden. Ze had tot doel de practicus bij zijn besluitname te helpen om het voorschrijven van vers bevroren plasma te rationaliseren en zo de kwaliteit van de transfusie te verbeteren en tot een meer eenvormige praktijk te komen. Om dit doel te bereiken heeft het organisatiecomité de meest relevante bijdragen in de literatuur opgezocht en heeft vier sprekers verzocht bij het voorbereiden van hun uiteenzetting in het bijzonder rekening te houden met de beschikbare

meta-analyses en de *evidence based medicine* benadering. Bovendien werden de sprekers ook verzocht elke persoonlijke opinie duidelijk te vermelden. Een gedrukt document van de uiteenzetting werd aan de moderatoren (K. Jochmans, Brussel, en Ph. Baele, Brussel) en de verslaggevers (D. De Backer, Brussel, en B. Vandekerckhoven, Gent) overgemaakt opdat ze de discussies, waarvoor veel tijd was voorbehouden, zouden kunnen voorbereiden.

Vier uiteenzettingen over zeer gespecialiseerde thema's werden voorgelegd:

1. « *Indications and levels of evidence for clinical transfusion of fresh frozen plasma* » (S. Stanworth, Oxford);
2. « *Pathogen reduction for fresh frozen plasma* » (L. Williamson, Cambridge);
3. « *Plasma-derived concentrates: indications in 2006* » (C. Hermans, Brussel);
4. « *Alternatives to allogenic transfusion: indications for the transfusion of autologous products* » (Ph. Van der Linden, Brussel).

b) Stand van zaken in verband met de meest recente kennis op vlak van de toediening van vers bevroren plasma

Elke uiteenzetting werd onmiddellijk gevolgd door een grondige discussie van de naar voren gebrachte analyses. Vervolgens, tijdens de na alle uiteenzettingen geplande discussie, werd elke voorgestelde aanbeveling opnieuw besproken en gewogen tijdens een intense uitwisseling tussen experts en transfusiegeneesheren die op de conferentie aanwezig waren.

Volgend op deze conferentie werd een indicatierichtlijn voor de toediening van vers bevroren plasma voorbereid dank zij de expertise van de leden van de werkgroep « Bloed en bloedderivaten » van de HGR. Ze zijn uitgegaan van de tijdens de uiteenzettingen voorgelegde analyses en de tijdens de discussies geformuleerde argumenten of opinies. De deelnemers aan de werkgroep hebben dit document aangepast om tot een finale versie te komen die op 23 januari 2007 werd goedgekeurd (referentie a).

c) Uitwerking van een indicatierichtlijn voor de toediening van vers bevroren plasma

Deze aanbevelingen geven geen omschrijving van de behoeften van de gebruikers maar kunnen worden gebruikt bij de evaluatie van de principes van goede praktijk die minimum moeten worden nageleefd.

1. De stollingstesten kunnen zelden een bloedingrisico voorspellen.
2. Stollingstesten zullen worden uitgevoerd om de ernst van de dilutiecoagulopathie en van de diffuse intravasculaire stolling (DIC) te evalueren en hun evolutie onder invloed van therapeutische interventies te volgen.
3. Plasmatransfusie laat toe een lichte verbetering van de gestoorde stollingstesten te bekomen maar is meestal niet voldoende om ze te normaliseren.
4. Ondanks het gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde studies is het verantwoord plasma toe te dienen aan patiënten met massieve bloeding (levensbedreigend) onder andere veroorzaakt door trauma of chirurgische ingreep. Plasma zal in passende hoeveelheden (10 tot 15 ml/kg) worden toegediend om nieuwe bloedingen te voorkomen. Deze behandeling zal worden herhaald zolang bloedingen zich verder voordoen.
5. Alles moet in het werk worden gesteld om ook andere factoren die het voorkomen van coagulopathie bevorderen te verbeteren, zoals de behandeling van zuur base stoornissen, de preventie en de behandeling van een hypothermie, van een anemie of van een trombopenie.

6. Voorrang zal worden gegeven aan het onder controle houden van de oorsprong van de bloeding bij patiënten met massieve bloeding veroorzaakt door een trauma, obstetrische problemen, medische problemen of een chirurgische ingreep.
7. Het wordt afgeraden profylactisch plasma toe te dienen aan patiënten met normale stollingstesten die hoog risico chirurgische ingrepen of invasieve diagnostische procedures zullen ondergaan.
8. Het kon niet worden aangetoond dat de toediening van plasma het voorkomen van bloedingen belet bij patiënten met abnormale stollingstesten. Dit sluit niet uit dat plasma in bepaalde specifieke patiëntengroepen nuttig kan blijken.
9. De toediening van plasma is geen eerste keuze als men de evolutie van een behandeling met coumarine stollingsfactoren wil neutraliseren bij patiënten met bloedingen. De voorkeur zal worden gegeven aan de toediening van concentraten van het protrombinecomplex. Plasmatransfusie kan worden overwogen indien deze concentraten niet beschikbaar zijn.
10. Het is afgeraden plasma toe te dienen om abnormale stollingstesten in geval van DIC te verbeteren. Plasmatransfusie kan overwogen worden bij patiënten met een DIC in geval van actieve bloeding.
11. Plasmatransfusie kan het fibrinogeen tekort geassocieerd met dilutiecoagulopathie verbeteren. Wanneer een ernstige hypofibrinogenemie blijft bestaan, kan fibrinogeen worden toegediend.
12. Plasma mag niet worden toegediend om een hypovolemie te behandelen.
13. Het is afgeraden plasma op routinematige wijze bij plasma uitwisseling toe te dienen.
14. Plasma moet in geval van trombotische trombopenische purpura (TTP) worden gebruikt. De doeltreffendheid van de verschillende plasmaproducten voor de behandeling van TTP kan niet volledig gelijkaardig zijn. Er zijn evenwel onvoldoende gegevens om te kunnen stellen dat één product beter is dan een ander.
15. Aan kinderen met de hemorragische ziekte van de pasgeborene dient plasma of een protrombinecomplexconcentraat (samen met vitamine K) te worden toegediend. Voor de andere indicaties zal de toediening van plasma op dezelfde wijze als bij volwassenen gebeuren.
16. Alle gevalideerde technieken voor de reductie van pathogenen zijn aanvaardbaar en vertonen een gelijkwaardige doeltreffendheid.
17. Alle gevalideerde technieken voor de reductie van pathogenen leiden tot een aanvaardbaar en gelijkaardig verlies aan belangrijke stollingsfactoren.
18. In verband met het overdrachtrisiko van de variante ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) biedt plasma dat op basis van een individuele donatie wordt voorbereid principieel meer veiligheid dan plasma bereid na pooling van meerdere donaties. Om die reden zal de gewoonlijke bevoorrading van het ziekenhuis bestaan uit plasma van individuele donaties.
19. Om de kans op ABO incompatibele transfusies te verminderen, zullen pasgeborenen plasma van bloedgroep AB toegediend krijgen.

20. Om de kans op ABO incompatibele transfusies te verminderen, is het aanbevolen plasma van bloedgroep O te vervangen door plasma van bloedgroep A, zowel bij de productie als bij de bevoorrading van ziekenhuisbloedbanken.

Deze aanbevelingen vormen één van de bijlagen van de gids « *Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen* » (HGR nr. 8167).

4. REFERENTIE

a) Verslag « *Guidelines for the transfusion of fresh frozen plasma* » 18/01/07, 16 bladzijden.

5. BIJLAGEN

Nihil.

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van deze gids:

- BAELE Philippe (anesthesiologie);
- BONTEZ Walter (bloed, weefsels en cellen);
- DE BACKER Daniel (intensieve zorgen);
- DE PAEP Rudi (intensieve zorgen);
- FERRANT Augustinus (klinische hematologie);
- LAMBERMONT Micheline (transfusie);
- LATINNE Dominique (biologische hematologie);
- MUYLLE Ludo (bloed, weefsels en cellen);
- PEERLINCK Kathelijne (inwendige geneeskunde, hematologie);
- SCHOTS Rik (hematologie);
- THOMAS Isabelle (TSE, virologie);
- TOUNGOUZ Michel (immunologie, hematologie, transfusion);
- VANDEKERCKHOVE Bart (klinische biologie, celtherapie);
- VOETS Ellen (bloed en bloedderivaten, TSE, virologie).

Het voorzitterschap werd verzekerd door dhr. TOUNGOUZ Michel en het wetenschappelijk secretariaat door HÜBNER Roland.