



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Neonatal transfusion practices

Lindern, J.S. von

### Citation

Lindern, J. S. von. (2011, October 27). *Neonatal transfusion practices*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17989>

Version: Corrected Publisher's Version

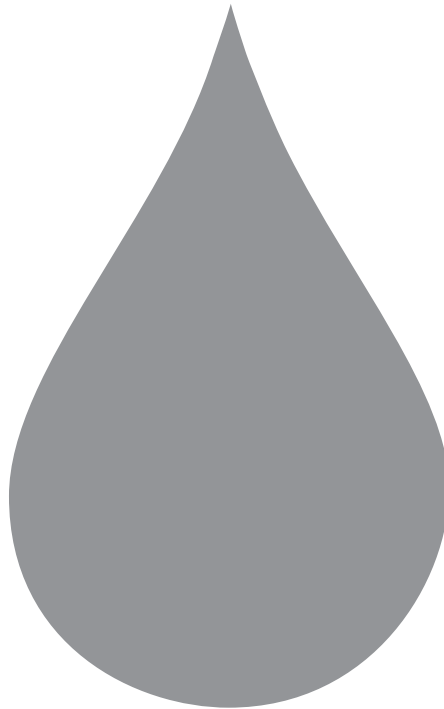
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17989>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 10

# Trombocyten transfusie bij neonaten: huidige praktijk en gereviseerde landelijke richtlijn



Jeannette S. von Lindern, Anneke Brand, Enrico Lopriore,  
namens de werkgroep CBO-richtlijn bloedtransfusie

*Submitted*

## Samenvatting

**Doel 1.** Inventariseren van de huidige protocollen met betrekking tot trombocyten transfusies bij neonaten in de 10 Nederlandse neonatale intensive care units (NICUs) en deze vergelijken met de CBO (Centraal Begeleidings Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg) richtlijn bloedtransfusie 2004.

**2.** Samenvatten van de nieuwe gereviseerde richtlijn 2011 en vergelijken met de internationale literatuur.

**Opzet** Inventariserend.

**Methoden** De lokale trombocyten transfusie protocollen van de 10 Nederlandse NICUs werden opgevraagd en vergeleken met de huidige CBO richtlijn (2004). Internationale richtlijnen en de literatuur werden geanalyseerd en vergeleken met de nieuwe gereviseerde CBO richtlijn (2011).

**Resultaten** Alle NICUs hebben een trombocyten transfusie protocol. Slechts 1 NICU volgt volledig de CBO richtlijn 2004. De transfusie protocollen houden allen rekening met de mate van ziek zijn, zwangerschapsduur bij geboorte en/of geboorte gewicht. Er worden 3 verschillende transfusieproducten gebruikt. Het aantal trombocyten per transfusie varieert van 5 tot  $20 \times 10^9/\text{kg}$ . De transfusiegrenzen in de internationale richtlijnen lopen eveneens wijd uiteen.

**Conclusie** Er werd zelden volledig aan de CBO richtlijn 2004 voldaan. Aandacht voor de nieuwe richtlijn kan meer uniformiteit in de transfusie protocollen geven.

## Summary

The current platelet transfusion guidelines of the ten Dutch tertiary care neonatal intensive care units (NICUs) were studied and compared to the national consensus guideline blood-transfusion 2004 (Centraal Begeleidings Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO)). A revised CBO guideline blood transfusion 2011 will be published this year. This CBO guideline 2011 has been summarized and compared with the international literature.

All 10 NICUs have their own platelet transfusion protocol. Only 1 NICU adheres completely to the national consensus 2004. All protocols take gestational age, birth weight and disease severity into account in defining the transfusion threshold, but these differ nationwide. In the Netherlands 3 different platelet transfusion products are used. The number of transfused platelets varies between 5 and 20 x 10<sup>9</sup>/kg.

Platelet transfusion thresholds in the international guidelines also vary widely.

In conclusion, as in the international literature, platelet transfusion guidelines differ between the different NICUs. The national CBO consensus 2004 was almost never followed completely. Awareness of the new CBO transfusion guideline 2011 will hopefully give more uniformity in the platelet transfusion protocols.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 180.000 kinderen geboren. Studies hebben aangetoond dat vanaf een zwangerschapsduur van 22 weken het trombocytenaantal bij de foetus meer dan  $150 \times 10^9/l$  is.<sup>1,2</sup> Trombocytopenie bij neonaten wordt dan ook gedefinieerd als een trombocytenaantal  $<150 \times 10^9/l$ . Eén tot 5% van alle pasgeborenen heeft een trombocytopenie.<sup>2-4</sup> Bij pasgeborenen die op een neonatale intensive care unit (NICU) verblijven loopt dit op tot 30%.<sup>1,2,4-6</sup> De belangrijkste oorzaken van trombocytopenie bij de pasgeborenen zijn sepsis, dysmaturiteit, verbruik door bloeding, prematuriteit en asfyxie.

Een te laag trombocytenaantal hoeft niet altijd met een transfusie te worden behandeld. Bij neonaten met een te laag aantal bloedplaatjes zijn er twee indicaties voor behandeling met trombocyten transfusies: 1. Wanneer er sprake is van een (acute) bloeding en 2. Wanneer er een risico bestaat op een ernstige bloeding. Het risico op een (ernstige) bloeding dient afgewogen te worden tegen het risico van een trombocyten transfusie, zoals overdracht van infecties of transfusiereacties. Vaak is er spontane normalisering van het trombocytenaantal of wordt deze bereikt na behandeling van de onderliggende oorzaak van de trombocytopenie. In de internationale literatuur is geen consensus over de transfusie grenzen, het product of het aantal te transfunderen trombocyten.

Recent is vanuit het Centraal Begeleiding Orgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO) de landelijke richtlijn bloedtransfusies uit 2004 door een werkgroep herzien. Dit artikel beoogt, naast het weergeven van de huidige transfusie praktijk in de Nederlandse NICUs, een breed draagvlak te creëren voor de nieuwe CBO richtlijn, en hiermee een uniform beleid in Nederland.

## Data en Methoden

In 2008 zijn de 10 neonatale intensive care units (NICUs) van Nederland gevraagd hun protocol op te sturen, en als deze er niet was een vragenlijst in te vullen over het gebruik van trombocyten (bijlage 1). Deze werden met elkaar, met de CBO richtlijn 2004<sup>7</sup> en de nieuwe richtlijn 2011 (in press) vergeleken. Op Pubmed en internet werd gezocht naar internationale richtlijnen met betrekking tot trombocyten transfusies.

## Resultaten

Van alle NICUs werden de protocollen ontvangen. Nagenoeg elk centrum heeft een eigen protocol, deels aansluitend bij de landelijke richtlijn, deels op basis van de literatuur en deels op de lokale gewoonten. Slechts twee klinieken geven aan de CBO richtlijn te volgen. Eén hiervan voldoet ook aan de bestralings adviezen van de richtlijn. Een tweetal klinieken

**Tabel 1.** Landelijke gebruiken en CBO richtlijn 2004

Unit	Indicatie en grenzen	Bestralingsindicaties	Product en dosering trombocyten
1	-20 <1500 gram en stabiel, >1500 gram ziek of niet ziek -50 <1500 gram en ziek, alle neonaten met manifeste bloeding of noodzaak tot ingreep/lumbaal punctie, na wisseltransfusie -100 bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege trombocyten geven -Trombocytopenie met evidente bloedingsneiging -Massaal bloedverlies	(Na) IUT <32 weken <1500 gram HLA identiek <1000 gram	Hyperconcentraat van 1 donor in PAS-II 60% plasma 40% 20 x 10 <sup>9</sup> /kg  Plaatjesrijk plasma concentraat van 1 donor 10 ml/kg
2	-Trombopathie met actieve bloeding of geplande operatie -20 profylaxe stabiele neonaat of ziek en >1500 gram -50 zieke neonaat <1500gr -50 actieve bloeding of operatie, na wisseltransfusie -100 voorafgaand aan wisseltransfusie	<1500 gram	Plaatjesrijk plasma concentraat (50 x 10 <sup>9</sup> in 50 ml) van 1 donor 10 ml/kg
3	-manifeste bloeding bij familiair bekende trombopathie -10 in de eerste levensweek -30 bij sepsis, DIS, NEC, verse ICB > graad II, bloedige ingrepen -50 manifeste bloeding	nee	Plaatjesrijk plasma concentraat 50ml van 5 donoren (speciale reden 1 donor) 10-15 ml/kg
4	-100 bij start wisseltransfusie -20 overwegen als profylaxe	Na IUT cellulaire immuundeficiëntie familie donor <1500gram	Plaatjesrijk plasma concentraat van 1 donor (50 x 10 <sup>9</sup> trombocyten in 40-70 ml) 10 ml/kg
5	-20 altijd -50 bij herhaalde wisseltransfusie	nee	Plaatjesrijk plasma concentraat 50ml van 5 donoren (speciale reden 1 donor) 10-15 ml/kg
6	-50 en slijmvlies bloeding, massale petechiën en/of ecchymosen, of <1000g én <1 week -100, manifeste bloeding, ICB, of noodzaak tot operatie, wisseltransfusie	nee	Plaatjesrijk plasma concentraat van 1 donor (50 x 10 <sup>9</sup> trombocyten in 40-70 ml) 10 ml/kg
7	-20, zonder bloedingsneiging -40 en bloedingsneiging -40 wisseltransfusie -80 ECMO	<32 weken <1500 gram immuundeficiëntie	Plaatjesrijk plasma concentraat van 1 donor 10-15 ml/kg
8	Conform CBO 2004 -20 af terme of stabiel prematuur, <1500 gram en alle pasgeborenen in de eerste dagen -50 zieke prematuur <1500 gram, manifeste bloeding, ingreep	<32 weken <1500 gram nee	Plaatjesrijk plasma concentraat 10 x 10 <sup>9</sup> /kg Plaatjesrijk plasma concentraat van 1donor 10-15 ml/kg
9	-100 lumbaal punctie, voor wisseltransfusie -30 altijd -50 NAITP en actieve bloeding, <1500 gram én <1 week, klinisch niet stabiel, na ernstige bloeding (VH3-4), interventie (lumbaalpunctie, intubatie) heparine therapie of stollingsstoornissen	<1500 gram <32 weken	Plaatjesrijk plasma concentraat van 1 donor 0.1-0.2 U/kg
10	-100 bloeding met trombopathie, ECMO, chirurgie, NAITP én ernstige bloeding, wisseltransfusie Conform CBO 2004	Conform CBO 2004	PAS-II 70% / plasma 30% 10 x 10 <sup>9</sup> /kg
CBO 2004	-20 <1500 gram en stabiel >1500 gram ziek/niet ziek -50 <1500 gram en ziek, manifeste bloeding, ingreep, na wisseltransfusie -80 ECMO ongecompliceerd -100 ECMO en bloeding/ingreep, bij start wisseltransfusie	<1500 gram Na IUT HLA-getypeerd immuundeficiëntie	Alerse concentraat van 1 donor 10 x 10 <sup>9</sup> /kg

NAITP=neonatale alloimmun trombocytopenie; IUT=intrauteriene transfusie; ICB=intrauteriene bloeding; ECMO=extracorporele membraan oxygenatie

hebben literatuur referenties bij het protocol staan. Van Sanquin, de nationale producent van bloedproducten, ontvingen we de gegevens van de 4 Nederlandse Sanquin vestigingen met betrekking tot de specificaties van de trombocyten producten die voor de neonatologie afdelingen worden geleverd. De resultaten zijn weergegeven in tabel 1.

## Transfusiegrenzen

De grens die in de verschillende Nederlandse NICUs voor bloedplaatjes transfusie wordt aangehouden varieert van 10 tot  $100 \times 10^9/l$  trombocyten en is afhankelijk van meerdere factoren, waarbij bij prematuriteit of ernstig ziek zijn een hogere drempel wordt aangehouden. De CBO richtlijn 2004 en 2011 houden afhankelijk van de klinische situatie 20 tot  $100 \times 10^9/l$  aan.

In de internationale richtlijnen worden eveneens wisselende transfusie drempels genoemd waarbij  $20 \times 10^9/l$  trombocyten eigenlijk overal als absolute ondergrens wordt gehouden voor pasgeborenen. Afhankelijk van de mate van ziek zijn, zwangerschapsduur bij geboorte en geboorte gewicht wordt een hogere grens aangehouden (tabel 2).

## Transfusie dosering

De gebruikte transfusie hoeveelheid wisselt. Twee NICUs geven  $10 \times 10^9/kg$  trombocyten en één  $20 \times 10^9/kg$ . Eén NICU geeft 0.1–0.2 van een volwassen eenheid/kg, bij voorkeur van 1 donor. Drie klinieken geven 10 ml/kg en 3 klinieken geven 10–15ml/kg trombocyten van een pediatrie eenheid. Volgens Sanquin wordt er altijd een aferese product van 1 donor geleverd. Het aferese product wat geleverd wordt voor pediatrie doeleinden is een deel hiervan in een zakje van 40–70 ml met minimaal  $50 \times 10^9$  trombocyten.<sup>7</sup> Dit betekent dat de dosering trombocyten wisselt van 5 tot  $20 \times 10^9/kg$ . De CBO richtlijnen 2004 en 2011 adviseren  $10 \times 10^9$  trombocyten/kg lichaamsgewicht.

In een Canadese studie van Andrew wordt gesproken van 10 ml/kg van één donor.<sup>8</sup> Het aantal trombocyten wordt niet genoemd. De Britse richtlijn spreekt over 10–20 ml/kg van een volwassen (1 donor aferese) trombocyten transfusie.<sup>9</sup> Het volwassen product moet  $>240 \times 10^9$  trombocyten bevatten (voor intra-uteriene transfusie zelfs  $>120 \times 10^9$  in 60 ml plasma).<sup>10</sup> Calhoun adviseert een dosering van 10–15  $\times 10^9/kg$  CMV-negatieve bloedplaatjes.<sup>11</sup>

## Product specificaties

Eén Sanquin vestiging levert aan 1 NICU trombocyten hyperconcentraat in 60% PAS-II/40% plasma, aan de andere NICU wordt plaatjesconcentraat in 70% PAS-II/30% plasma geleverd. De overige 8 NICUs krijgen plaatjes-rijk plasma.



**Tabel 2.** Internationale trombocyten transfusie grenzen

	Transfusie drempel	Transfusie indicatie
Calhoun, Florida <sup>11</sup>	<25	Altijd
	<50	Chirurgie of binnen 5 dagen na chirurgie, cardiovasculaire instabiliteit, respiratoire instabiliteit, <72 uur na convulsie, DIS, <1500 gram en <7 dagen
Strauss, Iowa, 2008 <sup>34</sup>	<20	Altijd
	<50	Invasieve procedures
NHS, Groot Britannie, 2007 <sup>39</sup>	<50-100	Klinisch niet stabiel, significante bloeding
	<30	Altijd
Murray, Groot Britannie, 2003 <sup>40</sup>	<50	Gewicht <1000 gram en <1 week, stollingsstoornis, eerdere grote bloeding, actuele kleine bloeding (petechiën, siepelen uit prik gaatjes), geplande operatie of wisseltransfusie, dalend trombocyten getal naar waarschijnlijk <30, NAITP indien eerder kind met ICB
	<30	Altijd
Melbourne, 2008 <sup>41</sup>	30-49	Overweeg indien <1000 gram en <7 dagen, actieve bloeding, klinisch niet-stabiel, eerdere ernstige bloeding (IVH 3-4 of long bloeding), actuele kleine bloeding (petechiën, siepelen uit prik gaatjes, bloederige endotracheale secreties), stollingsstoornis, noodzaak voor chirurgie of wisseltransfusie
	50-99	Bij bloeding
	<20-30	Altijd
American Red Cross, 2010 <sup>42</sup>	<30-50	Geen verschil tussen a terme of prematuur
	<50	Kleine bloeding, stollingsstoornis. Overweeg bij chirurgische ingreep of wisseltransfusie
	<100	Grote orgaan bloeding, ECMO
	<20	Stabiel a terme
American Red Cross, 2010 <sup>42</sup>	<30	Stabiele prematuur, hoog risico neonaten a terme (perinatale asfyxie, sepsis, beademing met >40% O <sub>2</sub> , klinisch instabiel)
	<50	Hoog risico neonaten prematuur (extreem laag geboorte gewicht, perinatale asfyxie, sepsis, beademing met >40% O <sub>2</sub> , klinisch instabiel)
	<100	Invasieve ingreep of operatie, klinisch significante bloeding
	<100	ECMO

Getallen zijn aantal trombocyten x 10<sup>9</sup>/l, tenzij anders benoemd

DIS = diffuse intravasale stolling; NAITP = neonatale allo immuun trombocytopenie; IVH = intraventriculaire bloeding; ICB = intracraniale bloeding; ECMO = extracorporele membraan oxygenatie

Sinds 1985 worden in Nederland alle trombocyten producten leukocyten gedepleteerd door filtratie en bevatten <10<sup>6</sup> leukocyten per volwassen donor eenheid. Leukodepletie wordt gezien als een methode om intracellulaire virussen, zoals cytomegalovirus (CMV), te minimaliseren en zo CMV veilige producten te produceren.<sup>12-15</sup> De CBO richtlijn 2004 en 2011 adviseert serologisch CMV-negatieve trombocyten alleen voor intra-uteriene transfusies (die plaats vinden in het Leids Universitair Medisch Centrum). Voor alle andere indicaties wordt leukodepletie als afdoende gezien. In sommige westerse landen worden echter ook aan extreem prematuur geboren kinderen (<32 weken zwangerschapsduur) serologisch CMV-negatieve producten gegeven omdat zij als immuun gecompromitteerd worden beschouwd.

Voor zover te vinden in de literatuur, is Nederland het enige land waar donoren gescreend worden op Parvovirus B19. Het Parvovirus B19, indien intra-uterien opgelopen, kan ernstige anemie en hydrops foetalis tot gevolg hebben.<sup>16</sup> Post nataal opgelopen Parvovirus B19 infectie kan langdurige beenmerg depressie met aplasie geven. Om deze reden zijn de indicaties voor het geven van Parvo veilige producten (tabel 3) ten opzichte van 2004 uitgebreid naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad.<sup>17</sup>

## **Bestralingscriteria**

Bestraling van bloedproducten dient ter voorkoming van graft versus host ziekte bij immuun gecompromitteerde patiënten. Geen enkele NICU geeft op zich aan alle CBO bestralingscriteria te (kunnen) houden (tabel 1). De bestralingsindicaties in de nieuwste CBO richtlijn 2011 zijn uitgebreid ten opzichte van 2004 met alle prematuren geboren <32 weken tot 6 maanden na de a terme datum omdat deze kinderen als immuun gecompromitteerd worden beschouwd. Ook producten van familieleden dienen te worden bestraald. Bij (vermoeden op) een immuundeficiëntie zijn bestraalde producten eveneens geïndiceerd (tabel 3). Internationaal worden verschillende criteria aangehouden. Alle richtlijnen adviseren bloedproducten voor intra-uteriene transfusies te bestralen. De post natale indicaties wisselen sterk.

## **(Foetale) Neonatale alloimmuun trombocytopenie ((F)NAITP)**

Hierbij is sprake van maternale allo-antistoffen tegen een trombocyten antigeen bij de foetus. De, door afbraak van de foetale bloedplaatjes, ontstane trombocytopenie vormt een risico op (intracranieële) bloedingen, waarvan tot 80% van deze hersenbloedingen in utero optreden.<sup>18-20</sup> Het gaat in de meeste gevallen om antilichamen tegen het humane plaatjes antigeen (HPA)-1a of HPA-5b.<sup>21</sup> Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht bij neonaten naar de optimale behandelstrategie. Experts suggereren dat postnatale transfusie van HPA-1a en HPA-5b negatieve trombocyten in het grootste deel van de gevallen het meest effectief is.<sup>22</sup> Bij onvoldoende effect kunnen gewassen trombocyten van moeder uitkomst bieden. Bij spoed is er geen contra-indicatie voor het gebruik van trombocyten transfusies van random donoren, al zal dit een korter durende verhoging van het trombocytenaantal geven.<sup>23</sup> Een aantal studies hebben aangetoond dat postnataal intraveneuze immuunglobuline (IVIG) toediening eveneens effectief kan zijn, maar stijging van het trombocytenaantal is trager dan met trombocyten transfusies.<sup>24,25</sup> Een studie door te Pas e.a. laat echter geen effect van IVIG zien.<sup>22</sup> Het nieuwe CBO advies is daarom om neonaten met NAITP en een bloeding(sneiging) primair te behandelen met compatibele trombocyten transfusies, en IVIG alleen te gebruiken bij persisterende trombocytopenie (ondanks  $\geq 2$  compatibele transfusies).

NAITP studies laten zien dat antenatale toediening van hoge doses IVIG aan zwangere vrouwen met een kind met FNAITP leidt tot stijging van het trombocytenaantal en een vermindering van het aantal kinderen met een intracranieële bloeding. Intra-uteriene trombocyten transfusies, met de risico's hiervan, lijken geen meerwaarde te hebben boven IVIG aan de zwangere vrouw.<sup>26-28</sup>

## Beschouwing

De verschillende NICUs houden verschillende transfusiegrenzen aan, deels gebaseerd op de literatuur, deels aan de hand van de CBO richtlijn en deels historisch gegroeid. Ook in de internationale literatuur is er geen consensus (tabel 2).

Er zijn nauwelijks gerandomiseerde studies verricht naar een veilige ondergrens voor het trombocytenaantal. Er is één gerandomiseerde studie verricht bij premature neonaten naar het effect van profylactische trombocyten transfusies op de incidentie van intracranieële bloedingen.<sup>8</sup> In deze studie van Andrew e.a. uit 1993 werd een trombocyten transfusie grens van  $50 \times 10^9/l$  (restrictief beleid) vergeleken met  $150 \times 10^9/l$  (liberaal beleid). Er was geen significant verschil tussen beide groepen met betrekking tot het ontstaan van een intracranieële bloeding of uitbreiding van een reeds bestaande intracranieële bloeding. In verschillende retrospectieve studies wordt geen statistisch significant verschil in mortaliteit of ernstige bloeding gezien bij kinderen met een trombocytenaantal  $<50 \times 10^9/l$  ten op zichten van  $>50 \times 10^9/l$ .<sup>29,30</sup> Een prospectieve observationele studie door Stanworth en collega's laat zien dat 91% van de neonaten met een trombocytenaantal  $<20 \times 10^9/l$  geen ernstige bloeding ontwikkelde.<sup>31</sup> Dit roept de vraag op of een profylactische transfusiedrempel van  $20 \times 10^9/l$  (of hoger) voor de meeste kinderen dan ook niet te hoog is. Bij volwassenen bestaan overigens vergelijkbare dilemma's omtrent de adequate transfusiedrempel.<sup>32</sup> Volwassen studies zijn niet zonder meer naar pasgeborenen te vertalen maar kunnen wel richting geven aan verdere studies bij neonaten.

Er zijn geen studies gedaan bij pasgeborenen waar het effect van verschillende hoeveelheden getransfundeerde bloedplaatjes wordt bekeken. De meeste studies noemen het aantal milliliters getransfundeerd product, soms met een schatting van het aantal bloedplaatjes. Waar de dosis wel genoemd is variëren de transfusie adviezen van 10 tot  $20 \times 10^9/kg$ .<sup>33,34</sup> Een grote studie bij volwassen hemato-oncologische patiënten (PLADO studie) met ernstige trombocytopenie ( $<10 \times 10^9/l$ ), vergeleek een lage, versus standaard, versus hoge dosering trombocyten per profylactische transfusie en liet geen verschil zien in de incidentie van bloedingen.<sup>35</sup> Een kleinere studie (SToP) bij volwassenen met een soortgelijke opzet is echter

voortijdig afgebroken in verband met een verschil van >5% in ernstige bloedingen ten nadele van de laag gedoseerde groep.<sup>36</sup>

Met betrekking tot het soort transfusie product is er geen consensus in de internationale literatuur. De meeste protocollen zijn eminence based. Het voordeel van PAS-II (Platelet Additive Solution type II) als bewaarvloeistof ten opzichte van plasma is dat er minder plasma gegeven wordt met eventuele anti-A en/of B antistoffen. Echter de opbrengst van de transfusie is mogelijk iets lager dan met plasma als bewaarvloeistof.<sup>37,38</sup> In de praktijk is de opbrengst voldoende met beide soorten bewaarvloeistof. Momenteel loopt er een retrospectief onderzoek door Sanquin naar de opbrengst van de drie verschillende trombocyten producten (70% PAS-II/30% plasma, hyperconcentraat in 60% PAS-II/40% plasma en plaatjes-rijk plasma) die bij neonaten worden gebruikt.

Verder onderzoek naar trombocyten transfusiebeleid (met name bij prematuren) is noodzakelijk om een veilige lage transfusie drempel vast te stellen.

## Nieuwe richtlijn

Er zijn slechts geringe verschillen voor trombocyten transfusies bij pasgeborenen tussen de CBO richtlijn Bloedtransfusie 2004 en 2011. De gereviseerde richtlijn (2011) is samengevat in tabel 3.

De werkgroep heeft, samengevat, het volgende trombocyten transfusie advies opgesteld:

1. Bij stabiele neonaten, ongeacht het geboorte gewicht of bij zieke pasgeborenen  $\geq 1500$  gram of  $\geq 32$  weken bij  $< 20 \times 10^9/l$  trombocyten.
2. Bij manifeste bloeding of chirurgische ingreep of bij zieke pasgeborenen  $< 1500$  gram en  $< 32$  weken bij een trombocytenaantal  $< 50 \times 10^9/l$ .
3. Bij pasgeborenen aan de ECMO indien  $< 100 \times 10^9/l$  trombocyten.
4. Halverwege een wisseltransfusie indien het trombocytenaantal voor aanvang van de wissel  $< 100 \times 10^9/l$  is en indien na de wisseltransfusie het trombocytenaantal  $< 50 \times 10^9/l$  is.
5. Bij een trombocyten transfusie aan pasgeborenen wordt een dosis gegeven van minimaal  $10 \times 10^9$  trombocyten/kg lichaamsgewicht.
6. De voorkeur gaat uit naar een aferese product afkomstig van één donor.
7. Voor prematuren  $< 32$  weken en/of  $< 1500$  gram dienen Parvovirus B19 veilige en bestraalde bloedproducten te worden gegeven.
8. Bloedproducten voor intra-uteriene transfusies dienen Parvovirus B19 veilig, en afkomstig van een CMV seronegatieve donor te zijn en te worden bestraald.
9. Na een eerdere bestralingsindicatie worden de bloedproducten tot 6 maanden na de a terme datum bestraald.

**Tabel 3.** Samenvatting CBO richtlijn 2011

Trombocyten transfusie grens	Transfusie indicatie
$<20 \times 10^9/l$	- altijd
$<50 \times 10^9/l$	- $<1500$ gram en $<32$ weken, ziek - manifeste bloeding - ingreep - na wisseltransfusie
$<100 \times 10^9/l$	- indien bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege transfusie geven - extra corporele membraan oxygenatie

**Indicaties bestraling**

- Prematuren  $<32$  weken en/of  $<1500$  gram tot 6 maanden na a terme
- Intra-uteriene transfusies, hierna tot 6 maanden na de a terme datum
- Kinderen met een aangeboren gecombineerde immuun deficiëntie (SCID)
- Transfusie van eerste tot en met 3e graad verwanten
- Wisseltransfusie bij kinderen  $<32$  weken en/of  $<1500$  gram

**Indicaties Parvovirus B 19 veilig**

- Intra uteriene transfusie (IUT)
- Na IUT tot 6 maanden na de a terme datum
- Alle prematuren  $<32$  weken en/of  $<1500$  gram
- Aangeboren of verworven hemolytische anemie zonder Parvovirus B19 antistoffen
- Cellulaire immuundeficiëntie zonder Parvovirus B 19 antistoffen

Altijd leukocyten gedepleteerd, bij voorkeur aferese concentraat van 1 donor

CMV-vrij alleen voor intra-uteriene transfusies

Transfundeer  $10 \times 10^9/kg$  trombocyten

**Bijlage 1** Vragenlijst NICUs

**Trombocyten transfusies in de neonatologie**

1. Wat is de indicatie voor het geven van een trombocyten transfusie bij prematuren? (Welke transfusie grenzen houden jullie aan?) Indien het afhangt van klinische parameters, graag specificeren.
2. Wat is de indicatie voor het geven van een trombocyten transfusie bij a terme neonaten? (Welke transfusie grenzen houden jullie aan?) Indien het afhangt van klinische parameters, graag specificeren.
3. Worden er standaard trombocyten gegeven bij een (partiële) wissel transfusie? Zo nee, welke grenzen worden er gehanteerd?
4. Hoeveel trombocyten worden per transfusie gegeven?
5. Zijn de gegeven trombocyten per transfusie van een of meerdere donoren?
6. Worden de trombocyten als concentraat gegeven of in oplossing?
7. Welk oplosmiddel/bewaarmiddel wordt gebruikt?
8. Worden trombocyten bestraald? Zo ja voor welke kinderen/indicaties?
9. Zijn de trombocyten producten leukogedepleteerd?
10. Wat is de maximale bewaartijd van de trombocyten na oogsten en voor transfusie?
11. Gebruikt u trombopoietine? Zo ja, wat is de indicatie?
12. Op welk protocol of artikel is het trombocyten transfusiebeleid op uw afdeling gebaseerd?

## Referenties

1. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008 Jul;22(4):173-86.
2. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008 Aug;84(8):499-506.
3. Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Opin Pediatr* 2003 Feb;15(1):17-23.
4. Sola MC, Rimsza LM. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(438):66-73.
5. Christensen RD. Advances and controversies in neonatal ICU platelet transfusion practice. *Adv Pediatr* 2008;55:255-69.
6. Del Vecchio A., Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001 Jun;41(6):803-8.
7. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. CBO-richtlijn bloedtransfusies. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2004.
8. 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 Aug;123(2):285-91.
9. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the Administration of Blood Components. In: AM Harris (BCSH Lead), CLJ Atterbury, B Chaffe, C Elliott, T Hawkins, SJ Hennem, et al., editors. 2009.
10. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003 Jul;122(1):10-23.
11. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, Ohls RK, Schibler KR, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol* 2000 Sep;27(3):733-53.
12. Adler SP. Data that suggest that FFP does not transmit CMV. *Transfusion* 1988 Nov;28(6):604.
13. 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 Jun;7(2):123-6.
14. Roback JD, Bray RA, Hillyer CD. Longitudinal monitoring of WBC subsets in packed RBC units after filtration: implications for transfusion transmission of infections. *Transfusion* 2000 May;40(5):500-6.
15. Smith KL, Cobain T, Dunstan RA. Removal of cytomegalovirus DNA from donor blood by filtration. *Br J Haematol* 1993 Apr;83(4):640-2.
16. de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006 May;36(1):1-7.
17. Signalement "Bloedproducten en Parvovirus B19" Gezondheidsraad 2002, publicatie nr. 2002/07. Gezondheidsraad; 2002. Report No.: 2002/07.
18. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008 Jan;22(1):33-52.
19. Porcelijn L, van den Akker ES, Oepkes D. Fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Aug;13(4):223-30.
20. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001 Feb;41(1):45-55.
21. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989 Feb 18;1(8634):363-6.
22. te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES, Oepkes D, Kanhai HH, Brand A, et al. Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG. *Eur J Pediatr* 2007 Oct;166(10):1057-63.

23. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006 May 1;107(9):3761-3.
24. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003 Jul;122(2):275-88.
25. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2005 Jan;81(1):35-41.
26. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997 Jul 3;337(1):22-6.
27. Kanhai HH, van den Akker ES, Walther FJ, Brand A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(1):55-60.
28. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007 Apr;114(4):469-73.
29. Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. *Indian J Pediatr* 2007 Mar;74(3):269-74.
30. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2011 Feb 11;11(1):16.
31. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009 Nov;124(5):e826-e834.
32. 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. *Bone Marrow Transplant* 2006 Feb;37(4):387-92.
33. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Aug;13(4):256-64.
34. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion* 2008 Feb;48(2):209-17.
35. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010 Feb 18;362(7):600-13.
36. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009 Feb 12;113(7):1564-73.
37. de Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, van Marwijk KM, Bins M, van Prooijen HC. 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.
38. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. 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.
39. NHS Blood and Transplant. Handbook of transfusion Medicine. 4th ed. The Stationary Office; 2007.
40. Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Mar;89(2):F101-F107.
41. Guidelines for platelet transfusion in neonates. The Royal Children's Hospital, Melbourne; 2008. [www.rch.org.au](http://www.rch.org.au)
42. NurJehan Quraishy, Richard J.Benjamin, Paul J.Eastvold, Corinne Goldberg, Courtney K.Hopkins, Lisa G.S.McLaughlin, et al. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. 1st edition ed. American National Red Cross; 2010. p. 34.



