

Intensive care opname, behandeling en ontslag van de kritisch zieke hemato- oncologische patiënt

Versie 1, November 2014

Versie 2, Juni 2015

Versie 3, Augustus 2015

Versie 4, December 2015

Versie 5, Maart 2016

Versie 6, Juli 2016

Versie 7, September 2016

Versie 8, December 2016

De conceptringrichtlijn is medio 2016 ter becommentariëring aangeboden aan de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (<http://www.hematologienederland.nl>) en de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (<http://www.nvic.nl>)

Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1: Verantwoording richtlijn	3
Hoofdstuk 2: Introductie en aanleiding richtlijn.....	6
Hoofdstuk 3: Werkwijze richtlijn ontwikkeling	10
Hoofdstuk 4: Beoordeling voor intensive care opname (pre-IC periode)	12
Hoofdstuk 5: Beleid op de intensive care afdeling (IC periode)	17
Hoofdstuk 6: Na intensive care opname (post-IC periode)	23
Hoofdstuk 7: Antimicrobieel beleid bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care.....	25
Hoofdstuk 8: Transfusie van bloedproducten bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care	34

Bijlagen

Bijlage 1: Methode literatuur analyse

Bijlage 2: Referenties

Bijlage 3: Checklist overplaatsing

Bijlage 4: Score systemen

Bijlage 5: Commentaarfase Special Interest Group Hematologie (SIG)

Bijlage 6: Commentaar namens HEMATON

Hoofdstuk 1: Verantwoording richtlijn

Initiërende organisaties

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) middels de werkgroep Supportive Care en de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC).

Werkgroepleden richtlijn

- Prof. dr. N.M.A. Blijlevens, hematoloog, Radboudumc Nijmegen (voorzitter)
- Dr. D.J. van Westerloo, internist-intensivist, LUMC Leiden (co-voorzitter)
- Dr. M.C.A. Müller, internist-intensivist, AMC Amsterdam
- Drs. M.G.E.C. Hilken, internist-intensivist, Radboudumc Nijmegen
- Dr. A.E.C. Broers, internist-hematoloog, Erasmus MC Rotterdam
- Dr. N. Kusadasi, internist-hematoloog en internist-intensivist, Erasmus MC Rotterdam en Franciscus Gasthuis & Vlietland
- M. van Vliet MANP, verpleegkundig specialist, Radboudumc Nijmegen
- Drs. P.L.J. van der Heiden, internist-intensivist, Alrijne Ziekenhuis Leiderdorp
- M.C.E. Schoordijk MANP, verpleegkundig specialist, VUmc Amsterdam
- Drs. M. Durian, internist-hematoloog, Elizabethziekenhuis Tilburg (tot 2014)
- Dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog, UMCG Groningen (tot 2014)

Financiering

Stichting HOVON heeft de vergaderlocaties (inclusief catering) verzorgd.

Disclaimer

Deze werkgroep heeft haar uiterste best gedaan om ervoor te zorgen dat de inhoud actueel en correct is. Ondanks zorgvuldigheid en aandacht is het mogelijk dat de inhoud onvolledig en/of onjuist is. De werkgroep is niet aansprakelijk voor eventuele onjuistheden in de inhoud, genomen beslissingen gebaseerd op de inhoud van deze richtlijn, noch voor enige schade, overlast of ongemak die voortvloeit uit of samenhangt met het gebruik van deze richtlijn.

Juridische aspecten

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zo veel mogelijk op wetenschappelijk bewijs gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit te beargumenteren en te documenteren.

Copyright

Het copyright van de richtlijn ligt bij de werkgroep richtlijn "Intensive care opname, behandeling en ontslag van de kritisch zieke hemato-oncologische patiënt". Gebruikers mogen ze downloaden, printen of fotokopiëren voor eigen gebruik om het werken volgens de richtlijn te bevorderen.

Betekenis van de richtlijn

De richtlijn bevat geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die op aanwezig wetenschappelijk bewijs in het publieke domein en de inzichten (expert-opinion) van de werkgroep gebaseerd zijn. De zorgverleners kunnen op basis van hun professionele autonomie in individuele gevallen hiervan afwijken. Gezien de omvang van het onderwerp

patiënten met (de behandeling van) hemato-oncologische aandoeningen en Intensive Care (IC) kan de richtlijn niet uitputtend zijn. Voor specifieke IC zaken willen wij uitdrukkelijk verwijzen naar de recente kwaliteitsstandaard IC (2016). Gepoogd is met name focus aan te brengen op die onderdelen in de zorg die noodzakelijke samenwerking tussen intensivisten en hematologen vereisen met het doel de kwaliteit van zorg te verbeteren. De Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) heeft een recente richtlijn voor onder andere opname en ontslag en behandeling op de IC uitgebracht. De voorliggende richtlijn heeft gemeend op het punt van de opvang van patiënten met hemato-oncologische aandoeningen de algemene richtlijn te moeten aanscherpen op die aspecten die als uitgangsvragen geformuleerd zijn in de diverse hoofdstukken. Voor beschrijving van hemato-oncologische aandoeningen en/of behandeling van complicaties (bv. Infecties, graft-versus-host disease) en/of intensive care technieken wordt de lezer verwezen naar de oorspronkelijke kennisbronnen.

Werkwijze

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de Richtlijn voor Richtlijnen van de Regieraad Kwaliteit van Zorg 2012 (zie: www.oncoline.nl/uploaded/docs/AlgemeenOncolineEnPallialine/Richtlijn_voor_richtlijnen__derde_herziene_editie.pdf). Voor het indelen van de methodologische kwaliteit van individuele studies en de niveaus van de conclusies is gebruik gemaakt van de door het CBO ontwikkelde Evidence-based richtlijnontwikkeling-methodiek (EBRO; zie: www.cbo.nl).

De conceptrichtlijn versie 4 is voorgelegd aan externe experts zowel binnen de hematologie als binnen de intensive care behandelaars. De ontvangen commentaren zijn door de werkgroep met behulp van de consensus-based methodiek besproken, waarna de richtlijn is aangepast en definitief in concept is vastgesteld. Met fiat van alle betrokkenen is de conceptrichtlijn ter commentaar aangeboden aan het veld via de beide verenigingen. Naar aanleiding daarvan zal de definitieve tekst van de richtlijn ter autorisatie worden vastgesteld door beide verenigingen.

Patiënten perspectief

Bij de ontwikkeling van deze eerste richtlijn is nog geen gebruik gemaakt van de input van patiëntvertegenwoordigers als zorggebruiker. Indien hiervan wel gebruik van was gemaakt waren er wellicht andere knelpunten naar voren gekomen. Deze input is wel nodig voor de verdere ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen en zal verwerkt worden bij de revisie van deze richtlijn. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Wel is de conceptrichtlijn versie 3 op 28 augustus 2015 ter beoordeling voorgelegd aan een drietal patiëntvertegenwoordigers van de Stichting Hematon. Het specifieke commentaar is opgenomen in bijlage 6.

Belangenverklaringen

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen. Alle werkgroepleden geven aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

Implementatie

De Richtlijn over opname, behandeling en ontslag van de kritisch zieke hemato-oncologische patiënt op de intensive care afdeling zal gratis beschikbaar worden gesteld op de website van de Nederlandse Vereniging van Hematologie (www.hematologienederland.nl) met een

actuele link naar de HOVON (www.HOVON.nl) en de NVIC website (www.NVIC.nl). De huidige versie van de richtlijn is bedoeld voor zorgverleners. De implementatie van de richtlijn zal verder bevorderd worden door het gebruik van een persoonlijk zorgplan op de afdelingen. Daarnaast zullen er publicaties aangeboden worden in Nederlandse (Nederlands Tijdschrift voor Hematologie) en internationale medische tijdschriften (The Netherlands Journal of Intensive Care), om de kennis van zorgverleners over deze richtlijn te vergroten. Ook zal de richtlijn worden besproken tijdens vergaderingen en congressen, zoals het Dutch Hematology Congress en het NVIC congres. Het vergroten van deze kennis leidt niet alleen tot een betere toepassing van de richtlijn, maar ook tot een beter bewustzijn bij zorgverleners over het verwijzen van hun patiënten naar de intensive care afdelingen.

Revisie

De Richtlijn over opname, behandeling en ontslag van de kritisch zieke hemato-oncologische patiënt op de intensive care afdeling zal iedere 4 jaar gereviseerd worden.

Hoofdstuk 2: Introductie en aanleiding richtlijn

2.1 Achtergrond: verbeterde prognose en principes van hemato-oncologische behandeling

Deze richtlijn is primair bedoeld voor intensivisten en hematologen. Aangezien de stand van zaken met betrekking tot prognose en behandeling van hemato-oncologische aandoeningen voor intensivisten niet zonder meer als bekend kan worden verondersteld leek het de commissie opportuun allereerst ter introductie een korte samenvatting te geven van de stand van zaken hieromtrent (Bron: leerboek hematologie 2014).

Verbeterde prognose in de afgelopen jaren

Lymfeklierkanker en leukemie zijn de vijfde meest voorkomende vorm van kanker in Nederland, met achtduizend nieuwe patiënten per jaar. De indolente en agressieve B-cellymfomen leveren de grootste aantallen patiënten op binnen de groep met een hematologische maligniteit met beide circa 1800 diagnoses per jaar. De relatieve vijf- en tien jaars overleving van patiënten met een hematologische maligniteit neemt geleidelijk toe. De overleving van patiënten met bijvoorbeeld het hodgkinlymfoom is zo toegenomen dat de overleving thans circa 85% is voor patiënten die gediagnosticeerd zijn in 2007. Ook voor andere hematologische maligniteiten is de prognose verbeterd. Voor het folliculair lymfoom en chronische lymfatische leukemie is deze thans 80% en voor patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom 60%. De relatieve overleving van patiënten met multipel myeloom is duidelijk toegenomen vanaf 2002 met een 1-jaars overleving van 83% bij patiënten waarbij de diagnose in 2011 is gesteld. De sterfte door non-hodgkinlymfoom en acute myeloïde leukemie is ook afgenomen en bij chronische myeloïde leukemie is zelfs een zeer sterke verbetering waargenomen die toe te schrijven is aan het gebruik van imatinib (en andere later gekomen tyrosine kinase remmers) sinds 2000.

Principes van behandeling van de hemato-oncologische patiënt

Het succes van overleving wordt naast de biologische kenmerken van de ziekte en de (co) morbiditeit van de patiënt uiteraard bepaald door de effectiviteit van de behandeling. Het eerste doel van de behandeling bij acute leukemie bijvoorbeeld is het bereiken van een complete hematologische remissie door middel van een *remissie-inductiekuur*. Een complete remissie is voorwaarde voor het verbeteren van de overlevingsduur en kwaliteit. Deze kuur bestaat uit een combinatie van cytotoxische medicatie gericht op het remmen van klonale proliferatie van maligne myeloïde of lymfoïde voorlopercellen die meestal in het beenmerg zijn ontstaan. De maligne transformatie van de voorlopercellen (blasten) leidt ertoe dat er geen normale beenmergcellen meer gevormd worden met als gevolg uitval van afweer functie en bloedstolling. Naast de effecten van de ziekte op afweer en stolling zijn de bijwerkingen en complicaties van de behandeling aanzienlijk. De behandeling van de ziekte vereist derhalve meer dan alleen kennis van hemato-oncologie maar ook kennis van hematologische intensieve zorg, infectieuze complicaties en transfusieproblematiek.

Nadat er een complete remissie is bereikt, volgt er *systemische postremissiebehandeling* (ook wel consolidatiebehandeling geheten) al dan niet in combinatie met intrathecale therapie. Afhankelijk van het risicoprofiel en respons op de voorgaande behandeling zal een *autologe of allogene stamceltransplantatie* (SCT) volgen. Voortdurend vindt een afweging plaats van de te verwachten effectiviteit en de te verwachten bijwerkingen van een allogene stamceltransplantatie. De kans op behandelings gerelateerde sterfte kan tot op zekere hoogte benaderd worden met een comorbiditeitscore (hematopoietic cell transplantation-

comorbidity index, HCT-CI) dan wel met de EBMT-score (European Society of Blood and Marrow Transplantation). Hoog gedoseerde cytotoxische therapie (chemotherapie en/of totale lichaamsbestraling) is vanaf 1980 toegepast in een poging minimale restleukemie in het lichaam uit te roeien. Omdat de behandeling met deze hoge doseringen chemotherapeutica gepaard gaat met langdurige of irreversibele beenmergschade, is de toepassing alleen mogelijk door autologe stamcellen te re-infunderen. De autologe cellen worden van tevoren geogst wanneer de patiënt in remissie is en tijdelijk opgeslagen (cryopreservatie). Deze transplantaten leiden in het algemeen tot een vlot herstel van bloedwaarden na de hoge dosis chemo- en/of radiotherapie en gaan dientengevolge vergezeld van minder infectieuze complicaties. Op dit moment wijzen de beschikbare gegevens erop dat autologe SCT tot een leeftijdsgrens van ongeveer 70 jaar veilig kan worden toegepast. Allogene beenmergtransplantatie is ontwikkeld om met myeloablatieve therapie de hematopoëse van de patiënt (inclusief resterende leukemie) te elimineren en te vervangen door een nieuw bloedcelvormend systeem vanuit een stamceltransplantaat van een allogene donor. De werkzaamheid van allogene SCT stoelt op twee principes: de cytotoxische werking van hoge dosis therapie (hoge dosis chemotherapie en/of totale lichaamsbestraling) en het immunologische effect van het transplantaat. Dat immunologische effect berust op de graft-versus-hostreactie van donorcellen niet alleen gericht tegen de gezonde cellen van de ontvangende patiënt maar ook tegen de leukemische cellen (graft-versus-leukemiereactie). Allogene SCT is de krachtigste therapie gericht op preventie van recidief. Het is belangrijk om te beseffen dat de omgekeerde afstotingsreactie (graft-versus-host reactie) een tol eist wat betreft graft-versus-host ziekte en andere complicaties (vooral in de vorm van immundeficiëntie en optreden van infecties en orgaanfunctie) die resulteren in een overmaat aan morbiditeit en mortaliteit. De complicaties treden frequenter op en verlopen ernstiger op hogere leeftijd. De toepassing van allogene SCT is afhankelijk van de beschikbaarheid van een HLA-compatibele donor waarbij veel varianten tegenwoordig mogelijk zijn. Vanwege de oversterfte die gepaard gaat met allogene SCT na hoge dosis conditionering is de *allogene SCT met gereduceerde conditionering* ontwikkeld. Deze laatste vorm van allogene SCT leidt tot minder vroege toxiciteit en ook tot minder transplantatie gerelateerde mortaliteit, en kan worden toegepast bij patiënten tot de leeftijdsgrens van 70 jaar. Inmiddels is duidelijk dat allogene SCT met gereduceerde conditionering bij benadering eenzelfde krachtig anti leukemie-effect heeft, minder toxiciteit oplevert en een betere overleving mogelijk maakt.

Infectierisico's

Zowel de ziekte als de chemotherapeutische behandeling leiden tot een verhoogd risico op infecties. Levensbedreigende infecties kunnen ook optreden bij patiënten met stoornissen in de cellulaire en humorale afweer door behandeling met immunosuppressieve medicatie (ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil) na bijvoorbeeld een allogene SCT, of na recente behandeling met een purineanaloog (fludarabine) of een monoklonale antistof zoals rituximab, alemtuzumab of infliximab/daclizumab. Van recent geïntroduceerde targeted therapie (brutonkinase-remmers) is nog niet duidelijk wat de keerzijde is ten aanzien van het infectierisico.

2.2 Aanleiding richtlijn

Patiënten met een hemato-oncologische maligniteit hebben als boven geschetst een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties en andere ernstige bij en nevenwerkingen van therapie en komen in de loop van hun behandeling regelmatig in aanmerking voor een IC opname. Uit een enquête met als titel "de visie van de Nederlandse

hematoloog op de rol van de intensieve zorg in de opvang van hematologische patiënten” verricht in 2012 onder praktiserende oncologen en hematologen bleek dat er behoorlijke inter- en intraregionale verschillen zijn aangaande het IC-opname beleid van de hemato-oncologische patiënt binnen Nederland. Het belangrijkste knelpunt dat uit deze enquête naar voren kwam, was discussie rond het al dan niet opnemen van een hemato-oncologische patiënt op de intensive care. Aangezien de levensverwachting van de hemato-oncologische patiënten duidelijk afhangt van de mate waarin intensieve opvang adequaat en snel wordt uitgevoerd, leek het de leden van de HOVON Supportive Care werkgroep in nauwe samenwerking met een afvaardiging van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care opportuun een klinische leidraad te ontwikkelen met als doel de kwaliteit en uitkomst van intensieve zorg voor de hemato-oncologische patiënt te verbeteren door het aanbieden van een instrument welke gebruikt kan worden om standaardisatie van zorgpaden tijdens en rond de IC behandeling te bewerkstelligen. Hiermee werd getracht een basis te creëren om de patiënt-georiënteerde zorg te optimaliseren en de doelmatigheid te verhogen.

Op basis van bovengenoemde enquête en de expertise en ervaring van de werkgroepleden zijn uitgangsvragen geformuleerd aangaande de zorg voor de kritisch zieke hemato-oncologische patiënt waarbij de intensivist betrokken is.

Specifieke uitgangsvragen waar deze richtlijn aanbevelingen geeft zijn:

Uitgangsvraag 1

Hoe kan de vitaal bedreigde hemato-oncologische patiënt het beste geïdentificeerd worden en wat is het optimale tijdstip voor eventuele intensive care opname?

Uitgangsvraag 2

Is op basis van beschikbare literatuur aan te geven of er een categorie hemato-oncologische patiënten is waarvan op voorhand vaststaat dat opname op een intensive care niet bijdraagt aan verbetering van de overleving?

Uitgangsvraag 3

Wat is het optimale tijdstip voor endotracheale intubatie?

Uitgangsvraag 4

Wat zijn de factoren die het beloop op de IC kunnen voorspellen?

Uitgangsvraag 5

Wat is de bijdrage van een multidisciplinair overleg?

Uitgangsvraag 6

Wat is de bijdrage van een ziekenhuisapotheker in een multidisciplinair overleg?

Uitgangsvraag 7

Op welk type intensive care moet hemato-oncologische patiënten die IC zorg nodig hebben worden behandeld ?

Uitgangsvraag 8

Met welke maatregelen gaat de patiënt terug naar de afdeling?

Uitgangsvraag 9

Zijn er specifieke medische maatregelen nodig voor de nazorg van hemato-oncologische patiënten na ontslag van de afdeling intensive care?

Uitgangsvraag 10

Is fysieke revalidatie zinvol bij hemato-oncologische patiënten na ontslag van de afdeling intensive care?

Uitgangsvraag 11

Welke antimicrobiële profylaxe en pre-emptieve behandeling (inclusief monitoring) is noodzakelijk voor de hemato-oncologische patiënt op de IC afdeling?

Uitgangsvraag 12

Hoe moet de hemato-oncologische patiënt met febriële neutropenie op de IC afdeling behandeld worden?

Uitgangsvraag 13

Wat zijn de indicaties voor een bronchoalveolaire lavage (BAL) en is het zinvol dit in een vroeg stadium te verrichten?

Uitgangsvraag 14

Zijn er, op basis van de literatuur, richtlijnen aan te geven voor het gebruik van erythrocyten transfusie bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care.

Uitgangsvraag 15

Zijn er, op basis van de literatuur, richtlijnen aan te geven voor het gebruik van trombocyten transfusie bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care.

Hoofdstuk 3: Werkwijze richtlijn ontwikkeling

Doelgroep en doelstelling van de richtlijn

In deze richtlijn wordt het zorgpad rondom de hemato-oncologische patiënt met bedreigde vitale functies beschreven. Deze richtlijn is primair van toepassing op hemato-oncologische IC patiënten vanaf 18 jaar die op een IC voor volwassenen behandeld (gaan) worden.

Werkwijze van richtlijn ontwikkeling

De werkgroep heeft tussen 2013 en 2016 gewerkt aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Allereerst heeft de werkgroep de knelpunten geïnventariseerd en geanalyseerd om inzicht te krijgen in de problemen die zorgverleners ervaren rondom het management van hemato-oncologische patiënten die behandeld (gaan) worden op de intensive care afdeling en vervolgens klinisch relevante vagen opgesteld. De PICO systematiek is gebruikt om de klinische vragen uniform te formuleren. PICO maakt gebruik van de beschrijving van de populatie, de interventie, de vergelijking (of comparison) en de uitkomst (of outcome). Deze klinische vragen vormen de uitgangsvragen voor deze richtlijn en elk onderdeel begint met het formuleren van zo'n vraag.

Vervolgens zijn de knelpunten gecategoriseerd naar de fase van behandeling waarin de knelpunten werden ervaren. Een onderverdeling in een 3-tal fasen met de eigen kenmerkende knelpunten ten aanzien van medisch handelen ten behoeve van de hemato-oncologische patiënt werd gehanteerd, te weten:

- Pre-IC periode: het startpunt is de vaststelling van de aanwezigheid van bedreiging van een of meer vitale functies van de patiënt op de verpleegafdeling en loopt tot aan de IC opname.
- IC periode: de opname op de IC.
- Post-IC periode: vanaf de transfer van de IC naar de verpleegafdeling doorlopend tot ontslag uit het ziekenhuis met aandacht voor het nazorgtraject.

Strategie voor het zoeken naar literatuur

Voor elke uitgangsvraag is systematisch en onafhankelijk via PubMed gezocht naar Engelstalige literatuur tussen 1-1-2004 en 31-12-2015 door 2 leden van de werkgroep. De werkgroep-leden hebben vervolgens de literatuur onderzocht, de kwaliteit ervan beoordeeld en besproken tijdens de werkgroep-vergaderingen en deze verwerkt in de voorliggende conceptrichtlijn. De diverse uitgangsvragen waren toebedeeld aan aparte koppels bestaande uit tenminste 1 hematoloog en 1 intensivist. Zowel bestaande systematische reviews als bestaande richtlijnen zijn geïnventariseerd. Naar aanleiding van specifieke vragen die voortgekomen zijn uit de commentaar rondes werden nog doelgerichte zoek strategieën uitgevoerd en additionele referenties toegevoegd.

Beoordeling methodologische kwaliteit studies

De methodologische kwaliteit van de studies is volgens onderstaande tabel beoordeeld.

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch onderzoek	Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematisch review, meta-analyse van 2 van elkaar onafhankelijke A2-niveau studies		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up

		afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten	
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Formulieren van aanbevelingen en overwegingen

De wetenschappelijke conclusies in de richtlijn zijn ingedeeld naar niveau van bewijs volgens onderstaande tabel.

Niveau	Gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (Het is aannemelijk dat...)
3	1 onderzoek van niveau B of C (Er zijn aanwijzingen dat...)
4	Mening van deskundigen (expert opinion) (De werkgroep is van mening dat...)

Ook de aanbevelingen zijn volgens deze methodiek tot stand gekomen. Aanbevelingen zijn afhankelijk van wetenschappelijke onderbouwing en beschikbaarheid van voorzieningen. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek is het eerste concept van de richtlijn geschreven. Het concept is beoordeeld door opinion leaders uit de vakgebieden intensive care en hematologie en de daaruit voortvloeiende suggesties zijn in de richtlijn opgenomen. De tweede conceptversie is opgesteld in september 2016 naar aanleiding van commentaren vanuit de intensivisten en hematologen.

Hoofdstuk 4: Beoordeling voor intensive care opname (pre-IC periode)

4.1 Identificatie vitaal bedreigde hemato-oncologische patiënt

Uitgangsvraag 1

Hoe kan de vitaal bedreigde hemato-oncologische patiënt het beste geïdentificeerd worden en wat is het optimale tijdstip voor eventuele intensive care opname?

Samenvatting van de literatuur

Montmollin *et al.* hebben aangetoond dat uitstel van intensive care (IC) opname van hemato-oncologische patiënten een onafhankelijke voorspeller is van mortaliteit (*de Montmollin E, Shock. 2013 Mar;39(3):250-4*). In deze studie varieerde de tijd vanaf het moment van de eerste symptomen tot IC opname tussen de 1 en 4 dagen. Meerdere onderzoekers beschrijven het belang van 'early warning scores', vroege betrokkenheid van IC 'outreach teams' en 'medical emergency teams (MET)' in snellere IC opname van de hemato-oncologische patiënt (*Austin CA, Crit Care Med. 2014 Apr;42(4):905-9; Song JU, Intensive Care Med. 2012 Sep;38(9):1505-13*);). Een studie waarbij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC werden vergeleken in een periode voor en na de introductie van een medical emergency team liet een toename van IC overleving zien, ondanks een toename van het aantal patiënten dat beademd moest worden (*Bokhari, Ann of hematol 2010; 89: 505-12*). Daarnaast vonden Young *et al.* een significante afname in het optreden van cardiopulmonale arresten op de afdeling na de implementatie van het gebruik van de 'modified early warning score' (MEWS), zonder dat er toename was van het aantal IC opnames (*Young, Am J Med Qual 2014 Nov-Dec;29(6):530-7*). Toch is er vaak vertraging voordat het MET geactiveerd wordt. Een studie in acute myeloïde leukemie (AML) patiënten, liet zien dat bij 71% van de patiënten er al langer dan 24 uur deterioratie was van de vitale parameters voordat het MET werd ingeschakeld. Bij 10% van de patiënten werd het MET niet geactiveerd, ondanks het feit dat ze voldeden aan de criteria (*Parmar, Leuk Lymphoma 2013; 54(10):2236-42*). Tijdige activatie van het MET lijkt van belang, omdat er aanwijzingen zijn dat snellere activatie van het MET na het ontsporen van fysiologische parameters geassocieerd is met een betere uitkomst (*Song, Intensive Care Med. 2012;38(9):1505-13. Lee, Crit Care Med. 2015 Mar 23*).

In een prospectieve studie laten Azoulay *et al.* zien dat de tijdsduur van minder dan 24 uur vanaf het begin van eerste symptomen tot IC opname, geassocieerd is met betere overleving (*Azoulay E, J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2810-8*). Lengline *et al.* benadrukken het belang van vroege IC opname (*Lengline E, Leuk Lymphoma. 2012 Jul;53(7):1352-9*). Deze auteurs laten zien dat late IC opname resulteert in toename van gebruik van mechanische ventilatie (60% vs. 33%) en vasopressoren (60% vs. 16%), tot langere IC opname duur (9 [6 - 25] vs. 5 [2 - 9] dagen) en afname van IC overleving (65% vs. 79%) in vergelijking tot vroege IC opname. Mokart *et al.* hebben in een prospectieve studie van patiënten met maligniteiten (84% van deze patiënten hadden een hematologische maligniteit) aangetoond dat wanneer de tijd vanaf start van respiratoire symptomen tot IC opname meer dan 2 dagen duurt, deze geassocieerd is met een hogere mortaliteit na een maand (*Mokart D, Leuk Lymphoma. 2013 Aug;54(8):1724-9*).

Conclusies

Het lijkt raadzaam de vitale functies van hemato-oncologische patiënten te monitoren met behulp van de (M)EWS en het MET te consulteren zodra de (M)EWS score verhoogd is. Uitstel van IC opname is geassocieerd met een toegenomen mortaliteit.

Overwegingen

Het overgrote deel van de publicaties benadrukt het belang van vroege IC opname bij ernstig zieke hemato-oncologische patiënten. Echter de term “vroeg” wordt niet duidelijk gedefinieerd. Een zeer beperkt aantal studies (zie boven) heeft als definitie van vroeg genomen ofwel de aankomst in het ziekenhuis of 1 tot 4 dagen vanaf start van de symptomen die geleid hebben tot de IC opname. De literatuur benadrukt ook het belang van medical emergency teams. In Nederlandse ziekenhuizen zijn inmiddels medical emergency teams geïmplementeerd (zie hiervoor de richtlijnen hier aangaande). Deze teams hebben meerwaarde in het vroegtijdig opsporen van vitaal bedreigde patiënten.

Aanbeveling 1

Bij hemato-oncologische patiënten, opgenomen op de verpleegafdeling, dienen de vitale parameters bewaakt te worden met gebruik van de (modified) Early Warning Score. Uitstel van IC opname dient vermeden te worden (Bewijsniveau 2).

4.2 Contra indicaties voor intensive care opname

Uitgangsvraag 2

Is op basis van beschikbare literatuur aan te geven of er een categorie hemato-oncologische patiënten is waarvan op voorhand vaststaat dat opname op een intensive care niet bijdraagt aan verbetering van de overleving?

Samenvatting van de literatuur

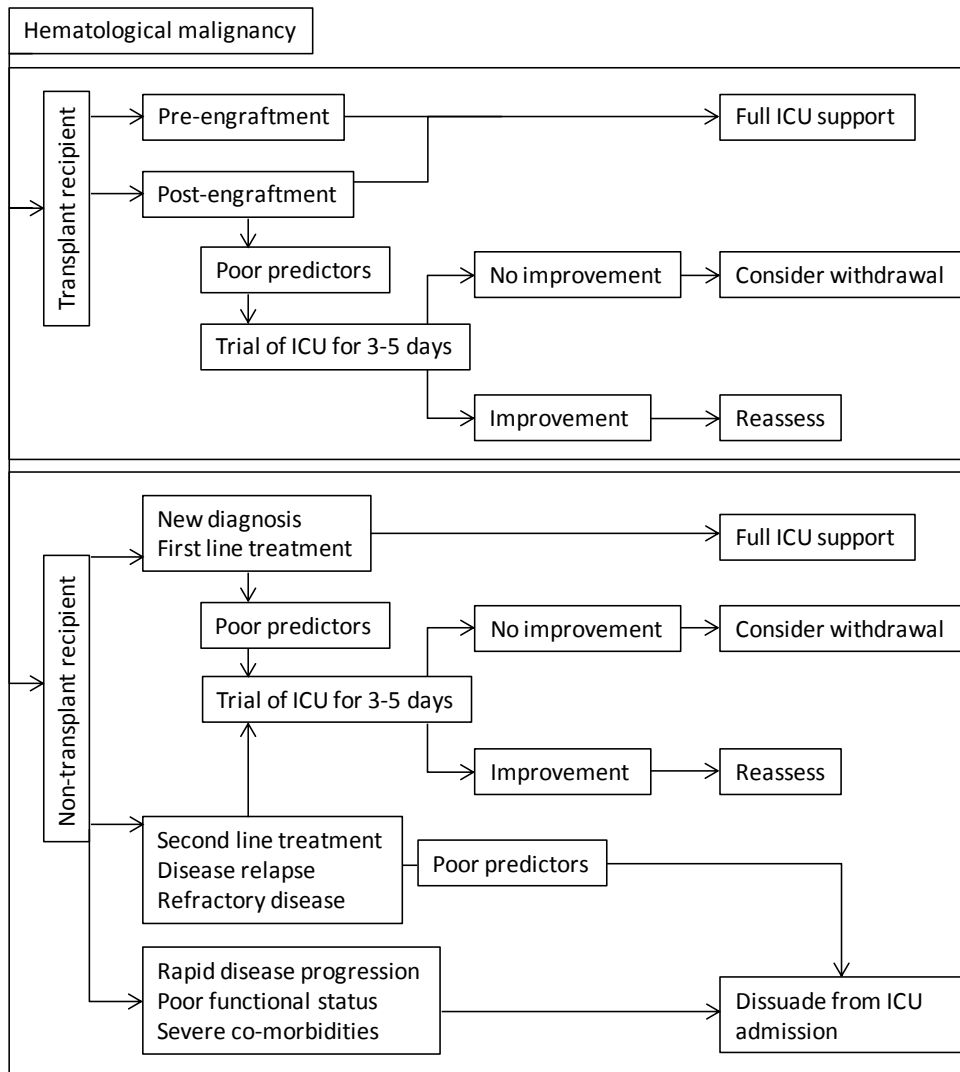
De overtuiging dat hemato-oncologische patiënten, die behandeld worden op de intensive care (IC) een slechte prognose hebben, heeft er toe geleid dat er de afgelopen jaren een terughoudend beleid met betrekking tot IC opname voor deze categorie patiënten is gevoerd (*Benoit, Crit Care Med 2003; 31: 104-12*). Echter, de afgelopen jaren verschijnen er steeds meer studies waarin aangetoond wordt dat de overleving van hemato-oncologische patiënten sterk verbeterd is ten gevolge van verbeterde chemotherapeutische behandelingen, stamceltransplantaties, preventie van nosocomiale infecties, introductie van nieuwe antivirale en antifungale middelen maar ook verbeterde IC zorg (*Merz, Critical care 2008; 12: R75. Hill, Leuk Lymph 2012; 53: 282-8. Aygenel, J Crit Care 2014; 29: 618-26. Azoulay, J Clin Oncol 2013; 31: 2810-8. McGrath, QJM 2010; 103: 397-403. Lim, Br J Haematol 2007; 136: 448-50. Ferra, Int J hematol 2007; 85: 195-202. van Vliet, Intensive care med 2014; 40: 1275-84. Azoulay, Blood reviews 2015; 29-6: 359-367*). In een groot aantal studies zijn verscheidene factoren bestudeerd welke de overleving van hemato-oncologische patiënten op de IC zouden kunnen voorspellen. Deze studies betreffen vaak single center studies in een academische setting waardoor extrapolatie naar een algemene IC moeilijk is. Bovendien zijn de resultaten van gepubliceerde studies erg heterogeen. Overtuigend bewijs dat factoren als type hematologische maligniteit, remissiestatus, tijd van diagnose tot IC opname, geslacht, APACHE score, SOFA score, performance status, leeftijd, neutropenie, infectie, voorafgaande stamceltransplantatie en graft-versus-host disease, negatieve voorspellers zijn voor de overleving van hemato-oncologische patiënten op de IC ontbreekt vooralsnog (*Hill, Blood reviews 2010; 24: 17-25. Lamia, Intensive care med 2006; 32: 1560-8. Magid, Dan med journal 2012; 59: A4395. Horster, Onkologie 2012; 35: 556-61. Nishida, Hawaii medical journal 2008; 67: 264-9. McCaughey, Nursing in critical care 2013; 18: 193-9*). Thiéry et al. hebben in een prospectieve studie aangetoond dat voorspellingen

over hemato-oncologische patiënten in termen van 'too-well to benefit' of 'too-sick to benefit' door intensivisten geen duidelijke relatie tonen met de werkelijke mortaliteit. Zij beschrijven een 30-dagen overleving van 26% in de 'too-sick to benefit' groep en 78.7% in de 'too-well to benefit' groep. Deze data suggereren dat een op kliniek gebaseerde conclusie op basis van evaluatie door intensivisten beperkte prognostische waarde heeft. Deze auteurs pleiten dan ook voor een ruimer en vroeger IC opname beleid (*Thiery G, J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4406-13*). Meer dan 2 falende organen lijkt wel onafhankelijk geassocieerd te zijn met een slechtere uitkomst, conform niet hemato-oncologische patiënten. (*Ferra, Int j hematol 2007; 85: 195-202. Bird, British journal of anaesthesia 2012; 108: 452-9. Park, J Crit Care 2011; 26: 107 e1-6. Namendys-Silva, Ann of hematol 2013; 92: 699-705. Price KJ, Minerva anesthesiologica 2013; 79: 147-55. Unseld S, Swiss medical weekly 2013; 143: w13741.*).

Patiënten opgenomen op de IC na behandeling van een hematologische maligniteit tonen vergelijkbare "health-related quality of life (HRQoL)" als patiënten zonder IC opname (*van Vliet M, PLoS One. 2014;9(1):e87779*). De auteurs stellen dat de aanname dat een IC opname een negatief invloed zou kunnen hebben op HRQoL ongegrond is en dat de beslissing om een patiënt op de IC op te nemen hier niet van af zou moeten hangen.

Wanneer sprake is van een refractaire hematologische maligniteit en dientengevolge een infauste prognose is overplaatsing naar een IC zeer onwenselijk. Ditzelfde geldt wanneer patiënt of familie de wens hebben geuit af te willen zien van een IC opname (*Afessa, Crit Care Clin 2010; 26: 133-50. Geerse, Eur J Int Med 2011; 22: 57-61. Vandijck, Intensive care med 2010; 36: 1744-50.*).

Voor een objectieve benadering van het klinisch probleem zou onderstaand beslissingsmodel toegepast kunnen worden in Nederland.



Figuur 1. Beslissingsmodel voor opstarten intensive care behandeling bij hemato-oncologische patiënten. (Bird GT, Br J Anaesth. 2012 Mar;108(3):452-9). Poor predictors: recidief ziekte of falen/niet responderen op behandeling, falen > 2 organen.

Conclusie

De overleving van hemato-oncologische patiënten is de afgelopen jaren sterk verbeterd. Prognostische factoren welke overleving bepalen zijn moeilijk te definiëren alhoewel het falen van meer dan 2 organsystemen wel onafhankelijk geassocieerd lijkt te zijn met een slechte uitkomst.

Wanneer sprake is van een refractaire hematologische maligniteit en dientengevolge een infauste prognose is overplaatsing naar een IC zeer onwenselijk.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat het beslissingsmodel van Bird een goede leidraad zou kunnen zijn om te bepalen of IC opname een meerwaarde zou kunnen hebben in de overleving. Hierbij is het van belang dat intensivist en hematoloog de indicatie voor een IC opname, de meerwaarde van een IC opname en een streefdoel bij IC opname samen vooraf definiëren. Hiernaast is de werkgroep van mening dat een adequate overdracht dient plaats te vinden van elke patiënt, die overgeplaatst wordt van de afdeling naar de IC. Hierbij kan

gebruik gemaakt worden van een checklist zoals weergegeven in bijlage 3. Tevens dient voor opname op de IC een duidelijk beleid ten aanzien van behandelcode en eventuele beperkingen van behandeling te zijn vastgelegd.

Aanbeveling 2a

Ten aanzien van IC opname dient bij hemato-oncologische patiënten, opgenomen op de verpleegafdeling, hetzelfde beleid gevoerd te worden als in de algemene ziekenhuis populatie. Hierbij kan gebruikt gemaakt worden van het beslissingsmodel zoals weergegeven in figuur 1. Het advies is om een 'breed' opnamebeleid te hanteren voor hemato-oncologische patiënten en dezelfde definities te hanteren als bij de 'algemene' ic-patiënt. (Bewijsniveau 2)

Aanbeveling 2b

Er dient afgezien te worden van IC opname wanneer dit de behandelwens is van de patiënt, wanneer sprake is van een hematologische maligniteit met een infauste prognose op korte termijn of wanneer naar de mening van de intensivist de patiënt op grond van de fysiologische veranderingen een IC opname niet kan overleven onafhankelijk van de hematologische diagnose. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 2c

De werkgroep adviseert bij de overdracht van een patiënt van de afdeling naar de IC gebruik te maken van een checklist zoals weergegeven in bijlage 3. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 2d

Bij opname op de IC moeten er duidelijke afspraken worden gemaakt over behandelcode en eventuele beperkingen aan de behandeling. (Bewijsniveau 4)

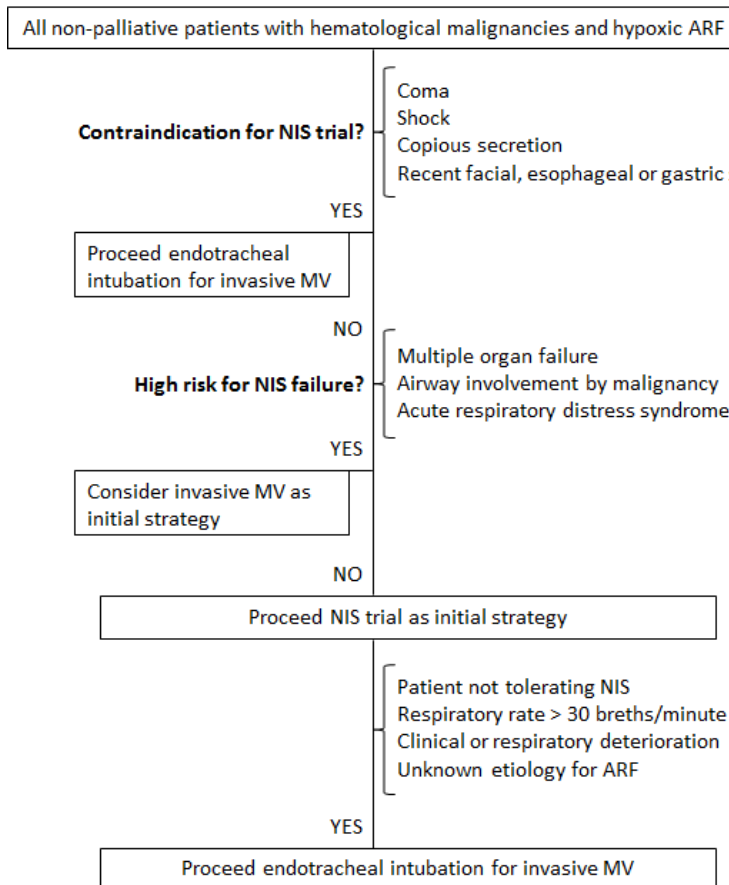
Hoofdstuk 5: Beleid op de intensive care afdeling (IC periode)

Uitgangsvraag 3

Wat is het optimale tijdstip voor endotracheale intubatie?

Samenvatting van de literatuur

De specifieke criteria en timing voor het optimale tijdstip en de beste initiële vorm van respiratoire ondersteuning zijn voor de algemene intensive care (IC) populatie nog niet volledig helder. Hetzelfde geldt voor de populatie hematologische patiënten op de IC. Wermke et al. laten in een gerandomiseerde studie geen voordeel zien van een non invasieve ventilatie (NIV) trial op de eindpunten IC opname frequentie, de noodzaak tot endotracheale intubatie en de overleving (*Wermke M, Bone Marrow Transplant. 2012 Apr;47(4):574-80*). Een Italiaanse retrospectieve studie heeft NIV bij IC opname vergeleken met invasieve mechanische ventilatie bij IC opname (*Gristina GR, Crit Care Med. 2011 Oct;39(10):2232-9*). In deze studie kreeg 21% van de patiënten bij IC opname NIV, echter de NIV trial faalde bij 46% van de patiënten en uiteindelijk was invasieve ventilatie noodzakelijk. Een Spaanse prospectieve multicenter studie bij 450 hemato-oncologische patiënten liet zien dat 60% van de patiënten die initieel met NIV werden behandeld later alsnog werden geïntubeerd (*Molina R, Crit Care. 2012;16(4):R133*). Mortaliteit in deze laatste groep was 80%. De odds ratio van overlijden was 5.74 voor NIV falen en 3.13 voor electieve intubatie bij opname. Als risicofactoren voor het falen van NIV worden in meerdere studies de ziekte-ernst en de aanwezigheid van het Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) genoemd (*Depuydt PO, Chest. 2004 Oct;126(4):1299-306; Gristina GR, Crit Care Med. 2011 Oct;39(10):2232-9; Groeger JS, J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):991-7; Price KJ, Minerva Anesthesiol. 2013 Feb;79(2):147-55*). Soares et al beschrijven in een overzichtsartikel hun aanbevelingen aangaande welke initiële respiratoire ondersteuning het beste gestart zou kunnen worden bij hemato-oncologische patiënten (*Soares M, J Crit Care. 2010 Mar;25(1):37-8*). In Figuur 2 zijn deze aanbevelingen in de vorm van een beslissingsmodel weergegeven. Tijdens de revisie van deze richtlijn verscheen een meta-analyse over de initiële beademingsstrategie bij hematologische patiënten met acuut respiratoir falen (*Amado-Rodriguez L, Critical Care Medicine 2016;44(7):1406-13*). Deze Spaanse studie beschrijft dat NIV geassocieerd is met lage mortaliteit maar dat als patiënten falen met NIV de prognose duidelijk verslechterd is. Echter, de auteurs benadrukken ook de aanwezige heterogeniteit en publicatie bias van de voor de meta-analyse geselecteerde publicaties.



Figuur 1. Adapted from Soares et al.: Beslissingsmodel voor initiële ventilatie strategie bij hemato-oncologische patiënten met acuut respiratoir falen (ARF), ABG, arteriële bloedgasanalyse, MV, mechanische ventilatie; NIS, non-invasive support (non-invasieve ventilatie dan wel optiflow). (J Crit Care. 2010 Mar;25(1):37-8).

Conclusie

Studies geven aan dat vroegtijdige non-invasieve ondersteuning (NIV en/of optiflow) de prognose gunstig kan beïnvloeden. Enkele studies benadrukken het belang van non-invasieve mechanische ventilatie (NIV) in een vroeg stadium met als resultaat een significante daling van mortaliteit. Echter NIV falen bij deze groep patiënten is hoog (50-70% in verschillende studies). Bij patiënten met een ernstige pneumonie met veel sputum, shock en ARDS zou moeten worden overwogen een vroegtijdige endotracheale intubatie toe te passen gezien de hoge kans op NIV falen. De werkgroep is van mening dat het aangepaste Soares-beslissingsmodel toegepast kan worden in Nederland.

Aanbeveling 3

Bij IC opname van een hemato-oncologische patiënt en respiratoir falen wordt aanbevolen om het aangepaste Soares-beslissingsmodel te volgen. (Figuur 1, Bewijsniveau 4).

Uitgangsvraag 4

Wat zijn de factoren die het beloop op de IC kunnen voorspellen?

Samenvatting van de literatuur

In de literatuur wordt een breed scala aan hematologische en IC prognostische factoren beschreven die de prognose van hematologische patiënten op de IC hebben proberen te

voorspellen (*den Boer S, Crit Care. 2005 Aug;9(4):R458-63*). Met betrekking tot IC ziekte ernst waren deze naast de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II/III/IV, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) en Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), invasieve mechanische ventilatie, hemodynamische instabiliteit en lange IC opname duur. Azoulay et al. hebben laten zien dat slechte performance score, hoge Charlson comorbidity index, allogene stamcel transplantatie, hoge orgaan dysfunctie score, IC opname na hartstilstand, IC opname met acuut respiratoir falen, orgaan infiltratie met maligniteit en invasieve aspergillose geassocieerd waren met hoge ziekenhuis mortaliteit (*Azoulay E, J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2810-8*). In deze prospectieve studie was het gebruik van mechanische ventilatie, vasoactieve medicatie en dialyse achtereenvolgens geassocieerd met 60.5%, 57.5% en 59.2% mortaliteit. In een aantal Nederlandse studies bij patiënten met maligniteiten waren APACHE IV en SOFA scores geassocieerd met IC mortaliteit (*Bos MM, Acta Oncol. 2012 Sep;51(7):897-905; Cornet AD, Eur J Haematol. 2005 Jun;74(6):511-6; Vandijck DM, Intensive Care Med. 2008 May;34(5):847-55*). Van de hematologische prognostische factoren worden de Eastern Cooperative Oncology Group score (ECOG, ook wel bekend als WHO performance score of Zubrod score) >2 bij IC ontslag (*Hazard ratio 11.15 (4.626 tot 26.872)*), hematologische ziekte recidief (*Hazard ratio 9.738 (3.804 to 24.93)*) en niet kunnen continueren van de geplande hematologische behandeling (*Hazard ratio 4.349 (1.286 to 14.705)*) als onafhankelijke voorspellers van lange-termijn post-IC mortaliteit beschreven (*Bernal T, Crit Care. 2013;17(6):R302*). Hoge ECOG en APACHE II scores verminderden de kans op toepassen van geplande hematologische behandeling.

Weer anderen hebben de prognostische waarde van de "Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI)" onderzocht bij hematologische IC patiënten opgenomen na allogene stamcel transplantatie. Deze index is ontwikkeld om de uitkomst na allogene stamcel transplantatie te voorspellen en bleek een sterke voorspeller te zijn van overleving en mortaliteit. HCT-CI waarde > 2 bleek geassocieerd te zijn met hoge ziekenhuis mortaliteit en HCT-CI waarde > 4 was geassocieerd met kortere overleving (overall survival) in vergelijking tot waarden van 0 tot 1 (*Bayraktar UD, J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4207-14*). De IC opname tijdens het conditioneringsschema voor allogene stamcel transplantatie en de toepassing van "reduced-intensity conditioning regimens" waren in deze laatste studie geassocieerd met lagere ziekenhuis mortaliteit. In een overzichtartikel geven Jockson et al. aan dat de korte-termijn IC overleving gerelateerd is aan acute IC opname diagnose, terwijl lange-termijn IC overleving beïnvloed wordt door de onderliggende hematologische ziekte (*Jackson K, Leuk Lymphoma. 2014 Jan;55(1):97-104*).

De voorspellende waarde van prognostische factoren voor IC mortaliteit blijft controversieel. De studies zijn moeilijk met elkaar te vergelijken wegens heterogeniteit van patiënten populaties en verschillende behandelregimes. Al deze studies benadrukken wel de meerwaarde van deze parameters bij individuele patiënten.

Hematologische factoren	Intensive care factoren
Hoge mortaliteit	
ECOG >2 bij IC ontslag	Slechte performance status (bedlegerig en/of volledig hulp behoeftig)
HCT-CI >2 bij patiënten met allogene stamcel transplantatie	Hoge Charlson co-morbidity index (≥5)
Hematologische ziekte: recidief of actieve ziekte	Hoge APACHE IV score
Niet kunnen continueren van geplande hematologische behandeling	Hoge en/of stijgende SOFA score
	Hemodynamische instabiliteit
	Invasieve pulmonale Aspergillose
	Invasieve mechanische ventilatie
Lage mortaliteit	
IC opname tijdens het conditioneringsschema voor allogene stamcel transplantatie	Tijd tot IC opname >24h na ziekenhuis opname
De toepassing van “reduced intensity conditioning’s regimens”	IC opname duur > 5 dagen

Tabel 1 Samenvatting van prognostische factoren bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de afdeling intensive care.

APACHE IV score is weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group score

HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index

(Bos MM, Acta Oncol. 2012 Sep;51(7):897-905; Cornet AD, Eur J Haematol. 2005 Jun;74(6):511-6; Vandijck DM, Intensive Care Med. 2008 May;34(5):847-55; Bayraktar UD, J Clin Oncol 2013. Nov;31(33):4207-14; Azoulay E, J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2810-8; Bernal T, Crit Care. 2013;17(6):R302);

Conclusie

Diverse risico classificaties (bv SOFA, HCT-CI) hebben een voorspellende waarde voor mortaliteit voor hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC.

Aanbeveling 4a

De intensivist en hematoloog maken afspraken over het tijdstip van herbeoordeling (en) van de IC prognose. In de literatuur wordt hiervoor een periode van 3 tot 5 dagen genoemd. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 4b

Tijdens de herbeoordeling wordt aanbevolen om de IC ziekte ernst (APACHE IV en SOFA scores), de hematologische ziekte status, ECOG score, co-morbiditeit en HCT-CI bij patiënten met allogene stamcel transplantatie mee te nemen in de beslissingen. (Bewijsniveau 3)

Uitgangsvraag 5

Wat is de bijdrage van een multidisciplinair overleg?

Samenvatting literatuur

De multidisciplinaire samenwerking en het multidisciplinaire overleg (MDO) worden als een van de randvoorwaarden genoemd voor de optimale IC zorg in de kwaliteitsstandaard IC uit 2016. Hierin wordt gesteld dat een geformaliseerd multidisciplinair overleg met actieve participatie door intensivisten, IC-artsen, IC-verpleegkundigen en relevante medisch specialisten en andere zorgprofessionals dagelijks georganiseerd dient te worden. Er is geen specifieke literatuur over de participatie van de hematoloog aan het MDO. Echter de werkgroep is van mening dat een intensieve en dagelijkse bespreking, en klinische beoordeling, van deze patiënten onontbeerlijk is gezien de specifieke aard van de medische zorg die deze patiëntencategorie behoeft.

Conclusie

Er dient dagelijks multidisciplinair overleg plaats te vinden tussen de intensivist en hematoloog.

Aanbeveling 5

De complexe behandeling van hemato-oncologische patiënten op de IC vereist een multidisciplinaire aanpak met een dagelijks MDO waarbij ook de hematoloog wordt betrokken. Daarnaast is de werkgroep de mening toegedaan dat een dagelijkse gezamenlijke beoordeling van de patiënt een duidelijke meerwaarde heeft. (Bewijsniveau 4)

Uitgangsvraag 6

Wat is de bijdrage van een ziekenhuisapotheker in een multidisciplinair overleg?

Samenvatting van de literatuur

Coutsouvelis et al. hebben aangetoond dat de medicatie-overdracht door een apotheker tijdens overplaatsing van de patiënt naar de IC tot gevolg had, dat deze medicatie vervolgens op de juiste wijze en op de juiste tijden werd voorgeschreven. Dit resulteerde in een betere continuïteit van de behandeling (*Coutsouvelis J, Support Care Cancer. 2010 Jul;18(7):811-6*). Nazer et al. beschreven de hoge incidentie van chemotherapie geïnduceerde bijwerkingen die resulteerden in IC opnamen (*Nazer LH, J Oncol Pharm Pract. 2012 Dec 7*). Een recente multivariate analyse laat zien dat een hoge body mass index, de afwezigheid van een hematologische maligniteit, het therapeutisch gebruik van voriconazol en de aanwezigheid van diarree geassocieerd waren met potentieel toxische voriconazol spiegels. Deze zelfde analyse laat zien dat een lage voriconazol spiegel geassocieerd was met jonge leeftijd, het hebben van een hematologische maligniteit, het profylactisch gebruik van voriconazol en het gebruik van proton-pomp-inhibitoren. Een lage voriconazol spiegel was een onafhankelijke voorspeller van het falen van de antifungale therapie. Al deze studies benadrukken het belang van drug-monitored patiënten zorg waarbij de bijdrage van een apotheker een centrale rol kan spelen (*Hoeningl M, Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):3262-7*).

Conclusie

Samenvattend, laten beschikbare data zien dat de aanwezigheid van een apotheker tijdens multidisciplinair overleg kan bijdragen aan de optimalisatie van de IC zorg van de hemato-oncologische patiënt met polyfarmacie waarbij er een grote kans bestaat op geneesmiddel interacties. Betrokkenheid van een apotheker is van meerwaarde voor alle IC patiënten maar de werkgroep is van mening dat bij hemato-oncologische patiënten dit met name van nut zal kunnen zijn.

Aanbeveling 6

Aanwezigheid van een apotheker tijdens multidisciplinair overleg wordt sterk aanbevolen. (Bewijsniveau 3)

Uitgangsvraag 7

Op welk type intensive care moet hemato-oncologische patiënten die IC zorg nodig hebben worden behandeld ?

Samenvatting van de literatuur

Lecuyer et al. beschreven in een retrospectieve studie van 1753 hemato-oncologische patiënten met acuut respiratoir falen dat de mortaliteit op ICs met een hoog volume (> 30 patiënten per jaar) lager was dan op ICs met een laag volume (<12 patiënten per jaar). Echter deze mortaliteit was alleen zichtbaar na correctie voor prognostische factoren voor IC mortaliteit en propensity score (*Lecuyer L, Eur Respir J. 2008 Sep;32(3):748-54*). Dit volume-effect is overigens niet waargenomen in de recente NICE data analyse (*van Vliet M, Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1275-84*). In Nederland wordt de intensieve hemato-oncologische zorg (behandeling acute leukemie en/of stamcel transplantatie) uitgevoerd in ziekenhuizen die daarvoor zijn aangewezen conform HOVON echelonering criteria (www.hovon.nl).

Conclusie

Er zijn aanwijzingen in de internationale literatuur dat het volume van het aantal hemato-oncologische patiënten dat wordt opgenomen op de IC van invloed zou kunnen zijn op de uitkomst, dit is echter vooralsnog niet aangetoond voor de Nederlandse situatie.

Aanbeveling 7

De werkgroep is van mening dat de IC behandeling van patiënten die een stamcel transplantatie of intensieve chemotherapie hebben ondergaan, plaats dient te vinden in een centrum waar de hierbij passende hemato-oncologische expertise beschikbaar is. De HOVON echelonering kan hierbij als leidraad gebruikt worden (Bewijsniveau 4).

Hoofdstuk 6: Na intensive care opname (post-IC periode)

Uitgangsvraag 8

Met welke maatregelen gaat de patiënt terug naar de afdeling?

Samenvatting van de literatuur

Er is hierover geen literatuur.

Conclusie

De werkgroep adviseert naast lokale afspraken dezelfde aanbevelingen te volgen als bij de pre-ic-periode wat betreft de overdracht van de patiënt (zie eerdergenoemde checklist als benoemd in hoofdstuk 4, bijlage 3). De werkgroep is van mening dat bij ontslag van de patiënt het IC heropname beleid en eventuele behandel beperkingen besproken moeten worden.

Aanbeveling 8a

Bij ontslag moeten er duidelijke afspraken worden gemaakt over behandelcode, beperkingen aan de behandeling en IC heropname beleid. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 8b

De werkgroep adviseert bij de overdracht van een patiënt van de IC naar afdeling gebruik te maken van een checklist zoals weergegeven in bijlage 3. (Bewijsniveau 4)

Uitgangsvraag 9

Zijn er specifieke medische maatregelen nodig voor de nazorg van hemato-oncologische patiënten na ontslag van de afdeling intensive care?

Samenvatting van de literatuur

Er is beperkte literatuur over de post-IC periode van hemato-oncologische patiënten. De beschikbare literatuur heeft zich voornamelijk gericht op lange-termijn prognose en kwaliteit van leven zoals genoemd in voorafgaande stukken. De werkgroep wil hier expliciet het belang van de consulent intensive care verpleegkundige (CIV) benadrukken in de vroege post-IC periode. Endacott et al vond dat CIV een belangrijke rol speelde in preventie van complicaties na IC ontslag (*Endacott R, Resuscitation. 2010 Feb;81(2):198-201*). Green en Edmonds vonden een reductie van IC heropnames van 2.3% naar 0.5% binnen 5 jaar na introductie van CIV (*Green A, Intensive Crit Care Nurs. 2004 Jun;20(3):133-43*). In een andere studie zorgde de aanwezigheid van CIV voor vroege detectie van klinische verslechtering en preventie van complicaties zoals IC heropname (*McIntyre T, Aust Crit Care. 2012 May;25(2):100-9*). Ook de activiteiten van MET bleken de ziekenhuis overleving te verbeteren en het aantal IC heropnames te verminderen (*Ball C, BMJ. 2003 Nov 1;327(7422):1014*).

Conclusie

In het verbeteren van kwaliteit van zorg zou de implementatie van CIV en/of MET een belangrijke rol kunnen spelen bij hemato-oncologische patiënten na IC opname. Uitwisseling van deskundigheid en laagdrempelige consultatie ter bevordering van de respiratoire en hemodynamische situatie van de hemato-oncologische patiënt op de verpleegafdeling en specifieke verpleegkundige zorg voor de immuun gecompromitteerde patiënt op de IC moet 24/7 gewaarborgd zijn.

Aanbeveling 9a

De werkgroep is van mening dat CIV en/of MET vroegtijdig geconsulteerd dienen te worden bij hemato-oncologische patiënten na IC ontslag. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 9b

De werkgroep adviseert om een (vast) verpleegkundig contactpersoon op zowel de hemato-oncologische verpleegafdeling als de IC te benoemen om de continuïteit van zorg maximaal te kunnen garanderen. Protocollen moeten waar mogelijk op elkaar worden afgestemd om de overplaatsing van verpleegafdeling naar IC en vice versa zo soepel mogelijk te laten verlopen. (Bewijsniveau 4)

Uitgangsvraag 10

Is fysieke revalidatie zinvol bij hemato-oncologische patiënten na ontslag van de afdeling intensive care?

Samenvatting van de literatuur

Uit onderzoek blijkt dat hemato-oncologische IC patiënten meer tijd nodig hebben om fysiek te revalideren (*Le RQ, Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Aug;16(8):1162-70*) dan niet-hemato-oncologische IC patiënten, vaak langer dan 1,5 jaar. Dit kan mogelijk verklaard worden door de combinatie van onderliggende ziekte, hematologische behandeling en grote impact van een IC opname op het fysieke gestel. Ook blijken deze fysieke beperkingen van invloed te zijn op de ervaren kwaliteit van leven op de lange termijn (*van Vliet M, PLoS One. 2014;9(1):e87779; Kentish-Barnes N, Crit Care Med. 2009 Oct;37(10 Suppl):S448-56*). Deze studies adviseren om fysieke revalidatie in een zo vroeg mogelijk stadium, liefst tijdens de IC-opname, te beginnen (*Connolly B, BMJ Open. 2014;4(5):e004963; 45. Gosselink R, Intensive Care Med. 2008 Jul;34(7):1188-99*).

Conclusie

Het wordt geadviseerd om fysieke revalidatie in een zo vroeg mogelijk stadium, zo mogelijk al tijdens de intensive care opname, te beginnen.

Aanbeveling 10

De werkgroep adviseert om laagdrempelig en vroegtijdig te starten met multidisciplinaire revalidatie aanpak inclusief optimale voeding, fysiotherapie en ergotherapie. (Bewijsniveau 3)

Hoofdstuk 7: Antimicrobieel beleid bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care

7.1 Profylaxe en pre-emptieve behandeling

Uitgangsvraag 11

Welke antimicrobiële profylaxe en pre-emptieve behandeling (inclusief monitoring) is noodzakelijk voor de hemato-oncologische patiënt op de IC afdeling?

Samenvatting van de literatuur

Voor een uitvoerige beschrijving van de gerefereerde studies en advisering ten aanzien van therapeutische behandelingen wordt verwezen naar actuele SWAB richtlijnen (www.swab.nl) en de European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) guidelines (www.eortc.org/investigators/guidelines/ecil).

Selectieve darm- of oropharyngeale decontaminatie

Selectieve decontaminatie is een van de strategieën die gebruikt wordt om het optreden van IC-verworven infecties te verminderen. Selectieve Darm Decontaminatie (SDD) bestaat uit een mond pasta en een suspensie voor intestinale toediening met niet-resorbeerbare antibiotica om de tractus digestivus van mond tot anus te ontdoen van potentieel pathogene micro-organismen. Naast de topicale antibiotica krijgen SDD-patiënten gedurende de eerste vier dagen op de IC systemische antibiotica, meestal een 3e generatie cefalosporine.

Selectieve orofaryngeale decontaminatie (SOD) is een variant van SDD waarbij alleen de mond-keelholte wordt gedecontamineerd zonder systemische intraveneuze profylaxe. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) beveelt het gebruik van SDD of SOD aan bij patiënten die bij opname op de IC afdeling een verwachte beademingsduur hebben van minimaal 48 uur of een verwachte ligduur van minimaal 72 uur (www.swab.nl). Alhoewel het gebruik van SDD/SOD bij hemato-oncologische patiënten op de IC afdeling niet apart is onderzocht maakten deze patiënten wel deel uit van de studies over SDD en SOD op de IC-afdeling en kan worden aangenomen dat het overlevingsvoordeel ook op deze groep patiënten van toepassing is.

In aanvulling op selectieve decontaminatie wordt aanbevolen bij hemato-oncologische patiënten met een te verwachte lange duur van neutropenie (ANC <100 cellen/mm³ voor > 7 dagen) systemische antibacteriële profylaxe toe te voegen waarbij de voorkeur uitgaat naar een fluorchinolon (*Engelhard, Bone Marrow Transplant 2009; 44(8):467-70. Freifeld, Clin Infect Dis 2011; 52(4):56-93/427-31.*). Deze profylaxe kan, in geval van SDD, tijdens toediening van cefalosporines in de eerste vier dagen op de IC afdeling achterwege gelaten worden. Echter, de werkgroep is van mening dat van SDD/SOD niet overtuigend genoeg is aangetoond dat het achterwege laten van systemische profylaxe na de eerste dagen waarin een cefalosporine wordt gegeven veilig is in deze patiëntengroep met ernstige neutropenie en mucositis.

Verder dient men zich bij deze patiënten bewust te zijn van het risico op gedissemineerde Candida infecties, in het bijzonder na behandelingen die geassocieerd zijn met ernstige orale en gastro-intestinale mucositis, waaronder myeloablatieve conditionering gebruikt bij autologe en allogene stamceltransplantatie en intensieve chemotherapie zoals toegepast bij acute myeloïde leukemie (AML) en hoog-risico myelodysplastisch syndroom (MDS). In deze

hoog-risico patiënten met een incidentie van gedissemineerde Candidiasis van 6-10% is systemische profylaxe effectief gebleken (*Freifeld, Clin Infect Dis 2011; 52(4):56-93/427-31. Maertens, Bone Marrow Transplant 2011; 46(5):709-18.*).

Aspergillus profylaxe

Aspergillus profylaxe met posaconazol of voriconazol kan overwogen worden bij AML en hoog-risico MDS patiënten die zijn behandeld met intensieve chemotherapie. In deze patiëntencategorie is profylaxe echter alleen gunstig gebleken wanneer het risico op een invasieve aspergillose zonder profylaxe aanzienlijk was (afhankelijk van lokale incidentie). Na stamceltransplantatie wordt Aspergillus profylaxe geadviseerd in patiënten met een voorafgaande invasieve aspergillose. Verder kan profylaxe overwogen worden bij een te verwachte neutropenieduur van tenminste 2 weken, een langdurige periode van neutropenie voorafgaand aan de SCT en tijdens behandeling van graft-versus-host disease (mede afhankelijk van lokale incidentie). (*Freifeld, Clin Infect Dis 2011; 52(4):56-93/427-31. Maertens, Bone Marrow Transplant 2011; 46(5):709-18; www.swab.nl*).

***Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP) profylaxe**

Prophylaxe met trimethoprim-sulfamethoxazole is zeer effectief gebleken in het voorkomen van PJP en de hiermee samenhangende mortaliteit. Helaas zijn de gegevens over het risico op PJP bij de verscheidene hematologische maligniteiten beperkt. Green et al. adviseren het gebruik van PJP profylaxe wanneer het risico op PJP groter is dan 3.5 %, echter de studies beschreven in deze meta-analyse zijn 'outdated' en gegevens over de incidentie bij hematologische maligniteiten ontbreekt (*Green, Mayo Clin Proc 2007; 82(9):1052-9.*). In de volgende groepen wordt profylaxe geadviseerd gezien het duidelijk verhoogde risico op PJP: acute lymfatische leukemie, langdurig CD4 aantal < 200/μl en langdurig (> 14 dagen) gebruik van corticosteroïden. Profylaxe dient gegeven te worden voor de duur van de behandeling of (in die gevallen waar profylaxe werd gegeven in verband met een laag CD4 getal) totdat het CD4 getal > 200/μl is. In de volgende groepen is het risico op PJP niet geheel duidelijk maar kan PJP profylaxe overwogen worden voor de duur van de behandeling: R-CHOP, BEACOPPesc, verlengde neutropenie, AML en hoge dosis cytarabine (bewijsniveau 3) (*Neumann, Ann Hematol 2013; 92(4):433-42.*).

Herpes simplex virus (HSV) en Varicella zoster virus (VZV)

(Val)aciclovir profylaxe wordt (inter)nationaal aanbevolen voor alle hemato-oncologische patiënten na autologe en allogene stamceltransplantatie ter voorkoming van HSV- of VZV-gerelateerde ziekte (*Zaia, Bone Marrow Transplant 2009;44(8): 471-82.*). Verder wordt HSV/VZV profylaxe geadviseerd bij gebruik van purine-analogen, anti-thymocyten globuline, alemtuzumab en proteosoomremmers (*Sandherr, Ann Hematol 2015;94(9): 1441-50.*). T.a.v. de duur van profylactische behandeling wordt geadviseerd de lokaal geldende protocollen te volgen. In geval van ziekte ten gevolge van HSV en/of VZV wordt dit eveneens geadviseerd. Een samenvatting van de hierboven gegeven adviezen is weergegeven in tabel 1.

	Bacterieel		Viraal	Fungaal		PJP	Opmerkingen
	gram+	gram-	HSV/VZV	Candida	IA		
Chemotherapie met een te verwachte granulopenie van >7 dagen	+	+		+			Let op verhoogd risico op invasieve aspergillose. Geen indicatie voor primaire profylaxe.
Autologe SCT	+	+	+	+			Bacteriële en anti-gist profylaxe tijdens granulopenie. HSV/VZV profylaxe tot 1 jaar na SCT.
Allogene SCT	+	+	+	+		+	Bacteriële en anti-gist profylaxe tijdens granulopenie na MA en RIC met een te verwachte neutropenieduur van >7 dagen. HSV/VZV en PJP profylaxe tenminste tot 1 jaar na SCT, langer bij gebruik van IS > 1 jaar (GVHD). Let op evt. CMV en/of EBV monitoring
GVHD met immuunsuppressie			+		+	+	Primaire profylaxe IA met voriconazol 2 dd 200 mg bij prednisolondosering \geq 1mg/kg/dag. Let op interactie met ciclosporine (voriconazol verhoogt de ciclosporinespiegel). Niet combineren met sirolimus gezien interactie. Bij leverenzymstoornissen overweeg posaconazol 1 dd 300 mg. Duur: tot prednisolondosering < 10mg/dag. Let op evt. CMV en/of EBV monitoring

Purine-analogen (fludarabine, clofarabine, cladribine)			+			+	Te continueren tot 6-12 maanden na de laatste kuur.
Immuunsuppressie met ATG bij (V)SAA	+	+	+	+	+	+	Bacteriële profylaxe tijdens granulopenie ($< 0.2 \times 10^9/L$). HSV/VZV en PJP profylaxe tot 1 jaar na ATG. IA/Candida-profylaxe geïndiceerd indien VSAA ($< 0.2 \times 10^9/L$)
IMiDs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide)							Alleen indicatie voor PJP/pneumococcen en Candida profylaxe wanneer gecombineerd met prednison/dexamethason (cotrimoxazol 2 dd 480 mg en fluconazol 1 dd 200 mg). Continueren t/m 4 weken na laatste gift.
Proteosoom remmers (bortezomib, carfilzomib, ixazomib)			+				Bij de combinatie met prednison/dexamethason ook indicatie voor PJP/pneumococcen en Candida profylaxe (cotrimoxazol 2 dd 480 mg en fluconazol 1 dd 200 mg).Continueren t/m 4 weken na laatste gift.
Alemtuzumab			+			+	HSV/VZV en PJP profylaxe tot 1 jaar na alemtuzumab. Let op CMV en/of EBV monitoring

Tabel 1: Antimicrobiële profylaxe bij de hemato-oncologische patiënt op de intensive care

Afkortingen:

HSV= Herpes Simplex virus; VZV=Varicella Zoster virus; IA=invasieve aspergilose;
PJP=pneumocystis jiroveci pneumonie; SCT=stamceltransplantatie; IST=immuunsuppressieve therapie; ATG=antithymocyten globuline; (V)SAA=(very) severe aplastic anemia; CMV= cytomegalievirus; EBV=Epstein-Barr virus; MA=myeloablatief; RIC=reduced intensity conditioning; IMiDs = immunomodulatory drugs.

Monitoren van virale pathogenen

Cytomegalovirus (CMV)

CMV reactivatie en ziekte kunnen voorkomen in de hemato-oncologische patiënt na allogene stamceltransplantatie en andere sterk T-cel suppresserende therapieën zoals alemtuzumab en fludarabine. Monitoring van een eventuele CMV reactivatie middels een PCR in bloed wordt geadviseerd in posttransplantatie patiënten indien de patiënt CMV seropositief is en/of ontvanger is van een transplantaat van een CMV seropositieve donor (*Zaia, Bone Marrow Transplant 2009;44(8): 471-82.*).

De monitoring van CMV dient plaats te vinden conform tabel 2 tenzij lokaal specifiek anders is overeengekomen. Afspraken dienen gezamenlijk gemaakt te worden waarna deze kunnen worden vastgelegd in de checklist gebruikt bij opname IC (zie bijlage 3).

Om CMV ziekte te voorkomen kan gekozen worden voor een profylactische of pre-emptieve behandeling met antivirale therapie. Veel gebruikte middelen zijn (val)ganciclovir en foscavir. T.a.v. de keuze voor een profylactische of pre-emptieve benadering wordt geadviseerd de lokaal gebruikte protocollen te hanteren. Voor behandeling van CMV ziekte is dit eveneens van toepassing.

Epstein-Barr-virus (EBV)

EBV reactivatie en EBV gerelateerde Post Transplantatie Lymfoproliferatieve Ziekte (PTLD) ziekte kunnen voorkomen in de hemato-oncologische patiënt na allogene T-cel gedepleteerde stamceltransplantatie, na behandeling met anti-T-cel antilichamen waaronder ATG en Alemtuzumab (anti-CD52) en andere sterk T-cel suppresserende behandelingen. Om een EBV-PTLD te voorkomen wordt geadviseerd in hoog-risicopatiënten EBV replicatie te monitoren middels een PCR in het bloed (*Zaia, Bone Marrow Transplant 2009;44(8): 471-82.*).

De monitoring van EBV dient plaats te vinden conform tabel 2 tenzij specifiek lokaal specifiek anders is overeengekomen. Afspraken dienen gezamenlijk gemaakt te worden waarna deze kunnen worden vastgelegd in de checklist gebruikt bij opname IC (zie bijlage 3).

Door de variatie in gebruikte PCR technieken en het verschil in risico op een EBV-gerelateerd PTLD afhankelijk van de mate van T-cel lymfopenie kan geen strikt advies gegeven t.a.v. de drempel die aangehouden moet worden om met een pre-emptieve behandeling te starten.

	Wie	Wanneer
CMV	<i>SCT:</i> Alle CMV seropositieve patiënten en/of donoren <i>Non SCT:</i> alemtuzumab	Wekelijks tot dag +180 na SCT; bij gebruik van immunosuppressiva monitoring na dag 180 continueren tot deze is gestaakt.
EBV	<i>SCT:</i> Patiënten na CB-SCT, TCD-SCT en bij ATG in conditionering <i>Non SCT:</i> alemtuzumab	Wekelijks tot dag +180 na SCT; bij gebruik van immunosuppressiva monitoring na dag 180 continueren tot deze is gestaakt.

Tabel 2: CMV- en EBV-monitoring

Afkortingen:

CMV= cytomegalievirus; EBV=Epstein-Barr virus; CB=cord blood; SCT=stamceltransplantatie; TCD=T-cel depletie; ATG=antithymocyten globuline; IS=immunosuppressie.

Conclusie

Infecties vormen een belangrijke complicatie in de behandeling van patiënten op de IC afdeling en zijn geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit. Hemato-oncologische patiënten hebben in het bijzonder een verhoogd risico op het krijgen van IC-verworven infecties daar het veelal ernstig immuun gecompromitteerde patiënten betreft. Bij de profylaxe en pre-emptieve behandeling van infecties bij de hemato-oncologische patiënt dient men rekening te houden met deze immuun gecompromitteerde status. In geval van een immuun gecompromitteerde status moeten naast banale ook opportunistische verwekkers in de profylaxe en pre-emptieve behandeling overwogen worden.

Aanbeveling 11a

De werkgroep is van mening dat voor iedere hemato-oncologische patiënt op de IC afdeling t.a.v. de antimicrobiële profylaxe en pre-emptieve behandeling naast het op de IC gevoerde antimicrobiële beleid patiënt-specifieke afspraken gemaakt dienen te worden volgens tabel 1 en in nauwe samenspraak met de infectioloog/microbioloog/viroloog en hematoloog. (Bewijsniveau 4).

Aanbeveling 11b

De werkgroep adviseert het gebruik van SDD/SOD bij de hemato-oncologie patiënt op de IC afdeling. (Bewijsniveau 1)

Aanbeveling 11c

De werkgroep adviseert om patiënten met een te verwachte lange duur van neutropenie (ANC <100 cellen/mm³ voor > 7 dagen) en/of ernstige therapie-gerelateerde orale en gastro-intestinale toxiciteit in aanvulling op selectieve decontaminatie (doch niet gelijktijdig met de toediening van cefalosporines in de eerste dagen van SDD) antibacteriële profylaxe in de vorm van een fluorochinolon en antifungale profylaxe te geven. (Bewijsniveau 1)

Aanbeveling 11d

De werkgroep adviseert de systematische screening op resistente pathogenen (BRMO). (Bewijsniveau 2)

Aanbeveling 11e

De werkgroep adviseert in geselecteerde patiënten profylaxe te geven voor Aspergillus, HSV, VZV, en PJP conform tabel 1 (Bewijsniveau 1-3 afhankelijk van pathogeen en risicogroep).

Aanbeveling 11f:

Patiënten met hoog risico op CMV ziekte moeten worden opgenomen in een preventieprogramma waarin met profylaxe of pre-emptieve behandeling na systematische monitoring het optreden van CMV ziekte kan worden voorkomen. Minimale monitoring conform tabel 2 (Bewijsniveau 1).

Aanbeveling 11g:

In patiënten met hoog risico op een EBV-PTLD adviseert de werkgroep systematisch monitoring van EBV minimaal conform tabel 2. (Bewijsniveau 2).

7.2 Behandeling van febrile neutropenie

Uitgangsvraag 12

Hoe moet de hemato-oncologische patiënt met febrile neutropenie op de IC afdeling behandeld worden?

Samenvatting van de literatuur

Koorts wordt verschillend gedefinieerd in beschikbare studies. Aangehouden kan worden een gemeten eenmalige temperatuur $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ of een aanhoudend verhoogde temperatuur $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$. Neutropenie is gedefinieerd als een absoluut neutrofielen aantal van < 500 cellen/ mm^3 of de verwachting dat het aantal < 500 cellen/ mm^3 wordt binnen de volgende 48 uur. In geval van febrile neutropenie dient direct gestart te worden met een beta-lactam antibioticum met tenminste activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Combinatietherapie wordt niet standaard geadviseerd maar kan worden overwogen in geval de patiënt hemodynamisch instabiel is en/of wanneer er verdenking is op resistente gram-negatieve of gram-positieve bacteriën. Empirische therapie met een glycopeptide bij patiënten met febrile neutropenie en een centraal veneuze catheter (CVC) wordt niet geadviseerd. De duur van behandeling bij febrile neutropenie zonder klinisch en/of microbiel bewijs voor een infectie is onderwerp van discussie waarbij het risico van een incomplete behandeling moet worden afgezet tegen de risico's van langdurige behandeling met breedspectrum antibiotica en het hiermee samenhangende risico op superinfecties en kolonisatie en infectie met multiresistente micro-organismen (Freifeld, *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):56-93/427-31. www.swab.nl).

Het toevoegen van groeifactoren wordt niet geadviseerd bij de behandeling van febrile neutropenie. De gerandomiseerde studies waarin het effect van het gebruik van groeifactoren (colony stimulating factoren) is bestudeerd laten geen van allen een overlevingsvoordeel zien (Freifeld, *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):56-93. Clark, *J Clin Oncol* 2005; 23(18):198-214.).

Conclusie

Febriële neutropenie bij de hemato-oncologische patiënt op de IC afdeling vereist directe behandeling met een breedspectrum beta-lactam antibioticum.

Aanbeveling 12a

Febriële neutropenie bij de hemato-oncologische patiënt op de IC afdeling dient direct intraveneus behandeld te worden met een beta-lactam antibioticum met ten minste activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*. (Bewijsniveau 1)

Aanbeveling 12b

Groefactoren worden niet geadviseerd bij de behandeling van febriële neutropenie. (Bewijsniveau 2)

7.3 Broncho alveolaire lavage

Uitgangsvraag 13

Wat zijn de indicaties voor een bronchoalveolaire lavage (BAL) en is het zinvol dit in een vroeg stadium te verrichten?

Samenvatting van de literatuur

Het verrichten van een BAL bij immunologisch gecompromitteerde patiënten met tekenen van respiratoir falen en pulmonale infiltraten is soms noodzakelijk om een diagnose te kunnen maken. Voorbeelden hiervoor zijn het diagnosticeren van een PJP pneumonie of een Aspergillus infectie waarbij een BAL een essentieel onderdeel is van de diagnostiek. Ook is het gezien de toename van resistentie van schimmels in toenemende mate van belang om resistentie patronen trachten te bepalen teneinde een (kosten-) effectieve behandeling te kunnen starten. In verscheidende studies wordt beschreven dat een BAL in 42-80% van de gevallen leidt tot het vaststellen van een (nieuwe) diagnose (*Azoulay Am Respir Crit Care Med 2010; 182(8): 1038-1046, Azoulay Crit Care Med 2008; 36(1): 100-107, Gruson Eur Respir J 1999; 13(4): 883-887, Gruson Crit Care Med 2000; 28(7): 2224-2230, Panda Conn Med 2010; 74(2): 69-77, Rabbat Leukemia 2008; 22(7): 1361-1367.*). Dit komt overeen met eerdere literatuur over het verrichten van de BAL bij immuun-gecompromitteerde patiënten waarbij in 30-60% van de gevallen het verrichten van een BAL leidde tot het stellen van een nieuwe diagnose. De studie van Azoulay uit 2010 toont een vergelijkbare opbrengst van BAL en non-invasieve testen. Deze RCT meldt echter ook dat in 18% van de gevallen een diagnose werd gemaakt door een BAL die niet op een andere wijze kon worden gesteld (*Azoulay Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(8): 1038-1046.*). De vraag echter is of het beter kunnen stellen van de diagnose ook daadwerkelijk leidt tot een verandering van beleid. Twee studies bespreken de invloed van BAL-uitslagen op therapeutische beslissingen. Uit deze studies blijkt dat de uitslagen van een BAL in 27% van de gevallen tot beleidsaanpassingen, waaronder staken van antibiotica, leidt (*Panda A Conn Med 2010; 74(2): 69-77, Rabbat Leukemia 2008; 22(7): 1361-1367.*).

Een BAL leidt dus tot meer diagnoses en heeft beleidsconsequenties. Aan de andere kant is het de vraag of een BAL leidt tot een betere overleving van deze patiëntengroep en kan het verrichten van een BAL leiden tot verslechtering van het pulmonale beeld en hierna een noodzaak voor het starten van invasieve beademing. Twee studies van Azoulay et al. (2010 en 2008) benoemen de mortaliteit in patiënten met en zonder BAL gedurende de opname en in deze studies werd geen winst met betrekking tot mortaliteit aangetoond door het verrichten van een BAL (*Azoulay Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(8): 1038-1046, Azoulay*

Crit Care Med 2008; 36(1): 100-107.). Drie studies bespreken de noodzaak tot intubatie binnen 24 uur na het verrichten van een BAL, Cracco 2013 (<24 hr), Rabbat 2008 (<6 hr) en Gruson 2000 (<4 hr) (*Gruson D, Crit Care Med 2000; 28(7): 2224-2230, Rabbat A, Leukemia 2008; 22(7): 1361-1367, Cracco C, Intensive Care Med 2013; 39(1): 45-52.*). In deze studies wordt een noodzaak tot intubatie na BAL gezien van 4-15%. In de studie van Cracco 2013 welke BAL in acuut respiratoir falen beschrijft, wordt echter een hoger percentage intubaties gezien bij hemato-oncologische patiënten, namelijk 26%. De andere studies beschrijven de noodzaak tot intubaties gedurende de opname waarbij het effect van het natuurlijk beloop ook van invloed is. Dit wordt tevens geïllustreerd door de eerder genoemde studie van Azoulay uit 2010, waarin geen verschil tussen de groepen met BAL en zonder BAL wordt gezien aangezien in beide groepen een noodzaak voor intubatie van 35% ontstaat tijdens opname, waarbij het percentage bij patiënten zonder BAL als het natuurlijk beloop moet worden gezien (*Azoulay Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(8): 1038-1046.*). Het verrichten van een BAL lijkt derhalve niet te leiden tot een significante toename van het aantal intubaties.

Conclusie

Er lijkt bewijs te zijn voor een significant hogere kans tot het komen tot een diagnose bij het gebruik van de BAL met wijzingen van het therapeutisch beleid in minimaal een kwart van de gevallen. Het percentage intubaties direct na een BAL ligt tussen de 4% en 26%. De BAL verhoogt niet het risico op intubatie gedurende de opname, echter in een studie geeft het verrichten van een BAL ook geen aantoonbaar overlevingsvoordeel. De werkgroep is van mening dat het belang van het komen tot een diagnose en de hoge kans op therapeutische consequentie van een BAL inclusief het staken van antimicrobiële middelen het verrichten van een BAL, ondanks de niet aangetoonde survival winst, rechtvaardigt bij een klinisch verslechterende of niet verbeterende patiënt waarbij geen diagnose is gesteld.

Aanbeveling 13

De werkgroep adviseert een BAL te verrichten bij klinisch verslechterende of niet verbeterende immuun-gecompromitteerde patiënten met respiratoir falen, pulmonale infiltraten en onduidelijkheid over de diagnose. (Bewijsniveau 4)

Hoofdstuk 8: Transfusie van bloedproducten bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care

8.1 Erythrocyten transfusie

Uitgangsvraag 14

Zijn er, op basis van de literatuur, richtlijnen aan te geven voor het gebruik van erythrocyten transfusie bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care.

Samenvatting van de literatuur

Op de IC wordt in het algemeen een restrictief transfusiebeleid toegepast. Dit beleid, dat in meerdere richtlijnen is vastgelegd (*CBO. Richtlijn bloedtransfusie: 2011; Retter et al, British Journal of Haematology 2013: 160: 445-464.*) is met name gebaseerd op een grote randomized controlled trial (*Hébert et al, N Engl J Med 1999: 340: 409-417.*) waarin werd aangetoond dat een restrictief transfusiebeleid (transfusie als Hb < 4.3 mmol/l) een vergelijkbare 30 dagen mortaliteit laat zien als een liberaal transfusiebeleid (transfusie als Hb < 6.2 mmol/l). Tevens was er marginaal minder orgaan falen in de restrictieve groep (*Gould et al, Am J Crit Care 2007: 16: 39-48.*) Subgroep analyse in trauma patiënten liet vergelijkbare resultaten zien (*McIntyre et al, Trauma, 2004: 57: 563-8.*) en ook na cardiochirurgie werd geen nut van een liberaal versus restrictief transfusiebeleid aangetoond (*Hajjar et al, JAMA 2010: 304: 1559-67.*). Een in 2008 gepubliceerde systematische review van 45 observationele studies was suggestief voor een verhoogde morbiditeit en mortaliteit bij patiënten die transfusie ondergingen (*Marik et al, Crit Care Med 2008: 36: 2667-74.*). Een Cochrane review (2009) van 19 RCTs bij een heterogene groep van medische en chirurgische acuut zieke patiënten liet afname zien van mortaliteit bij gebruik van een restrictief versus liberaal transfusie beleid (zowel wel als niet leukocyten gedepleteerd bloed) (*Carson et al, Cochrane Database Syst Rev 2012: 4: CD002042.*).

Alhoewel deze data hebben geleid tot een restrictief transfusiebeleid op de intensive care is het de vraag of op basis van deze gegevens dit voor alle IC patiënten gerechtvaardigd is. In de Hébert studie werd 87% van de gescreende patiënten niet geïncludeerd en derhalve zijn de resultaten niet toepasbaar voor alle IC patiënten. Tevens waren getransfundeerde bloedproducten niet leukocyten gedepleteerd. Dit zou kunnen impliceren dat in Nederland, waar dit wel het geval is, er minder nadelige (immunologische) effecten van bloedtransfusies zouden zijn en derhalve minder nadelen van transfusie. Subgroepen van patiënten, zoals patiënten met coronaire hartziekte, bleken later bij subgroep analyse van de trial wel schade te ondervinden van een (te) restrictief transfusiebeleid (*Deans et al, Crit Care Med 2007: 35: 1509-16.*).

De CBO richtlijn bloedtransfusie (2011) stelt dat in het algemeen bij de niet cardiaal gecompromitteerde IC patiënt een restrictief transfusiebeleid met een transfusietrigger van 4,3 mmol/L dient te worden gehanteerd. De richtlijn merkt op dat patiënten met pulmonaal of cardiovasculair lijden additionele diagnostiek dient te worden overwogen om verminderde weefselperfusie en oxygenatie aan te tonen zodat bij deze patiënten een minder restrictief transfusiebeleid kan worden overwogen. Tevens stelt de richtlijn dat bij patiënten met een sepsis een niet restrictief transfusie beleid dient te worden gevolgd (>6.0 mmol/l). In contrast met dit advies uit 2011 onderzocht de recente TRISS studie, die meer dan duizend patiënten includeerde, echter specifiek de benefit voor een hoger versus lagere transfusie drempel bij patiënten met een septische shock en toonde geen voordeel aan voor een minder restrictief transfusiebeleid (*Holst et al, N Engl J Med 2014: 371: 1381-91.*).

De grootste en meest relevante studies wijzen op een restrictief transfusie beleid zelfs bij patiënten met een sepsis. Als vuistregel kan toegepast worden dat de transfusie trigger bij IC patiënten 4,2 mmol/l kan zijn, tenzij specifieke co morbiditeit (bv coronair ischemie) aanwezig is. In dat geval moet gestreefd worden naar het verkrijgen van additionele gegevens over weefseloxygenatie en/of perfusie maar lijkt een hogere transfusietrigger gerechtvaardigd. Transfusie bij een Hb boven de 5,5 moet worden ontraden (*Retter et al, British Journal of Haematology 2013; 160: 445-464.*).

In de literatuur werden geen studies gevonden die specifiek onderzoek hebben gedaan naar transfusie van op IC opgenomen hemato-oncologische patiënten. Derhalve kon op basis van de gevonden informatie geen bewijslast worden gevonden voor een specifiek beleid met betrekking tot transfusie van erythrocyten bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC. Gezien het ontbreken van studies naar deze specifieke populatie dient bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC eenzelfde transfusiebeleid te worden gevolgd als bij de gehele IC populatie (Hb >4,2 mmol/l). Als nuance wil de werkgroep toevoegen dat in het geval van afwezige beenmergfunctie het te verwachten is dat bloedgetallen sneller dalen dan bij de algemene populatie en een proactievere houding ten opzichte van het transfusie beleid gewenst is. Aangeraden wordt bij elke transfusie in deze patiëntengroep scherp te beoordelen of er een indicatie is voor het geven van al dan niet bestraalde bloedproducten

Bestraalde bloedproducten

Door het toedienen van bestraalde bloedproducten wordt voorkomen dat zich bij patiënten die ernstig immuun gecompromitteerd zijn een Graft-versus-Host reactie (GVHD) voordoet. Het bestralen van bloedproducten is van toepassing voor zowel de erythrocyten als ook bij de trombocyten. Plasma hoeft niet te worden bestraald omdat plasma geen witte bloedcellen bevat. Bestraalde bloedproducten worden onder andere toegediend voorafgaand aan een stamceltransplantatie en lange tijd daarna. De voor de patiënten die in deze richtlijn beschreven worden relevante indicaties voor het geven van bestraalde bloedproducten zijn hieronder weergegeven (bron: CBO richtlijn 2011). Bij twijfel wordt aangeraden te overleggen met de hematoloog of transfusiearts.

1. Allogene beenmergtransplantatie: vanaf start van de conditionering (bestraling en/of chemotherapie) tot 5 jaar na allogene stamceltransplantatie
2. Autologe beenmergtransplantatie: vanaf start van de conditionering (bestraling en/of chemotherapie) tot 1 jaar na autologe stamceltransplantatie
3. M. Hodgkin stadium III of IV
4. Bij toedienen van HLA-compatibele trombocytenconcentraten of granulocyten-transfusies (HLA-gematched)
5. Bij het gebruik van purine/pyrimidine antagonisten (b.v. Fludarabine, Pentostatine, Cladribine) tot een jaar na staken van de therapie
6. Bij anti T-cel behandeling (ATG, anti-CD52 en andere T cel monoklonalen) bij aplastische anemie of leukemie: vanaf de instelling van de toediening tot een half jaar na het voltooien van de behandeling

Aanbeveling 14a

Gezien het ontbreken van studies naar deze specifieke populatie dient bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC eenzelfde transfusiebeleid te worden gevolgd als bij de gehele IC populatie (Hb >4,2 mmol/l). (Bewijsniveau 1) Als nuance wil de werkgroep toevoegen dat in het geval van afwezige beenmergfunctie het te verwachten is dat bloedgetallen sneller dalen dan bij de algemene populatie en een proactievere houding ten opzichte van het transfusie beleid gewenst is. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 14b

Bij specifieke comorbiditeit (bv coronair ischemie) is het te overwegen om additionele gegevens over weefsel oxygenatie en perfusie te verkrijgen. Op geleide hiervan kan eventueel gekozen worden voor een minder restrictief transfusiebeleid (4,2 – 5,5 mmol/l). (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 14c:

Aangeraden wordt bij elke transfusie in deze patiëntengroep scherp te beoordelen of er een indicatie is voor het geven van al dan niet bestraalde bloedproducten en zo nodig te overleggen met de hematoloog of transfusie arts, zie boven genoemde criteria hiervoor. (Bewijsniveau 2)

8.2 Trombocyten transfusie

Uitgangsvraag 15

Zijn er, op basis van de literatuur, richtlijnen aan te geven voor het gebruik van trombocyten transfusie bij hemato-oncologische patiënten op de intensive care.

Samenvatting van de literatuur

Trombocytopenie komt veel voor bij IC patiënten (35-45%) en trombocyten transfusie vindt plaats bij 15-30% van de op de IC opgenomen patiënten [15]. Klinisch relevante bloeding bij IC patiënten treedt op in 6% van de populatie en komt meer voor bij trombocytopenie patiënten (*Cook et al, N Engl J Med 2011: 364:1305-14; Strauss et al, Crit Care Med 2002., 30: 1765-71. Gajic et al, Crit Care Med 2006: 34: S170-3.*). De CBO richtlijn (2011) geeft geen antwoord op het specifieke trombocyten transfusiebeleid bij niet bloedende op de IC opgenomen patiënten. Vandaar dat eerst een literatuur search werd verricht naar het bestaan van studies die een richting kunnen geven voor triggers voor trombocyten transfusie bij IC patiënten.

Onder de 51 geïdentificeerde artikelen waren geen interventie studies aanwezig bij volwassen IC patiënten. Na bestudering van titel en abstract bleven 12 artikelen over voor analyse. Op basis van de gevonden informatie kon geen bewijslast worden gevonden voor een specifiek beleid met betrekking tot transfusie van trombocyten. Expert opinion is om bij de niet bloedende IC patiënt trombocyten te transfunderen als het trombocyten getal <10 x 10⁹/l is, bij een bloedende patiënt is de drempel 50 x 10⁹/l (*Gajic et al, Crit Care Med 2006: 34: S170-3; McIntyre et al, Current opinion in critical care 2013: 19: 326-333.*). Hoewel hier geen bewijs voor is stelt de CBO richtlijn dat overwogen kan worden bij klinische situaties die bloeding kunnen bevorderen (sepsis, koorts, hoog blasten getal, uitgebreide endotheel schade) de trombocytentransfusietrigger te verhogen naar 20 x 10⁹/L.

Voor de richtlijnen voor transfusie van trombocyten bij een niet op de IC opgenomen patiënt met een verworven trombocytopenie op basis van een onderliggende hematologische

maligniteit verwijzen wij naar de CBO richtlijn transfusie (2011). In aanvulling hierop is in 2013 een belangrijke studie verschenen waaruit gebleken is dat het profylactisch transfunderen van trombocyten bij een trombocyten getal kleiner dan $<10 \times 10^9/l$ leidt tot minder bloedingen (CBO. Richtlijn bloedtransfusie: 2011. Stanworth, Syst Rev: 2004: CD004269. Stanworth et al, N ^[10] ^[11]; 2013. 368: 1771-1780.). In een andere recente studie werd de uitkomst vergeleken van patiënten met een hematologische maligniteit die getransfundeerd werden bij bloeding (therapeutische groep) of profylactisch (als trombocyten $<10 \times 10^9/l$). In deze studie werd geen voordeel gezien van een profylactisch regime behoudens bij patiënten met een acute myeloïde leukemie (Wandt et al, Lancet 2012, 380(9850): 1309-16.). et al, Lancet 2012, 380(9850): 1309-16.).

Transfusiefalen

In 30-60% van de trombocytentransfusies is sprake van transfusiefalen ofwel refractairiteit. Meestal wordt dit veroorzaakt door klinische factoren zoals sepsis, medicatie en endotheelschade. Meest voorkomende oorzaak van immunologisch transfusiefalen zijn antistoffen tegen human leucocyte antigenen (HLA). Om een goede inschatting van refractairiteit te kunnen maken dient altijd het corrected count increment" (CCI) met de formule: $CCI = (post\ minus\ pre\ trombocytengetal\ (in\ 10^9/L)) \times (lichaamsoppervlak\ in\ m^2 / aantal\ toegediende\ trombocyten\ (in\ 10^{11}))$ te worden bepaald zowel een uur als 24 uur na transfusie. Aan de definitie van refractairiteit wordt voldaan indien 1 uur na transfusie de CCI 2 maal achtereen $< 7,5$ is. In dat geval is het te overwegen, gezien de hogere incidentie van immunisatie in deze patiënten groep door voorgaande transfusies en transplantatie HLA antistoffen te laten bepalen.

Corrected count increment

$CCI = post\ transfusie\ minus\ pre\ transfusie\ trombocytengetal\ (in\ 10^9/L) \times (lichaamsoppervlak\ in\ m^2 / aantal\ toegediende\ trombocyten\ (in\ 10^{11}))$

Bestraalde bloedproducten

Door het toedienen van bestraalde bloedproducten wordt voorkomen dat zich bij patiënten die ernstig immuun gecompromitteerd zijn een Graft-versus-Host reactie (GVHD) voordoet. Het bestralen van bloedproducten is van toepassing voor zowel de erythrocyten als ook bij de trombocyten. Plasma hoeft niet te worden bestraald omdat plasma geen witte bloedcellen bevat. Bestraalde bloedproducten worden onder andere toegediend voorafgaand aan een stamceltransplantatie en lange tijd daarna. De voor de patiënten die in deze richtlijn beschreven worden relevante indicaties voor het geven van bestraalde bloedproducten zijn weergegeven in de voorgaande paragraaf (erythrocyten transfusie) aangezien de indicaties voor bestraalde erythrocyten en trombocyten dezelfde zijn (bron: CBO-richtlijn 2011). Bij twijfel wordt aangeraden te overleggen met de hematoloog of transfusiearts.

Conclusie

Gezien het ontbreken van studies naar deze specifieke populatie dient bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC eenzelfde trombocyten transfusiebeleid te worden gevolgd als bij hemato-oncologische patiënten en trombocytopenie die niet op IC zijn opgenomen. Gezien de relevantie voor de IC met betrekking tot profylaxe van bloeding bij de trombocytopenie patiënt die ingrepen ondergaat worden een aantal aanbevelingen uit de CBO richtlijn 2011 overgenomen in de conclusies. Wij verwijzen naar deze richtlijn voor de onderbouwing hiervan. Aangeraden wordt om bij elke transfusie in deze patiëntengroep scherp te beoordelen of er een indicatie is voor het geven van al dan niet bestraalde

bloedproducten en elke intraveneuze toegang bij trombocytopenie patiënten in te brengen onder controle van echografie.

Aanbevelingen

Aanbeveling 15a

Gezien het ontbreken van studies naar deze specifieke populatie dient bij hemato-oncologische patiënten opgenomen op de IC een zelfde trombocyten transfusiebeleid te worden gevolgd als bij hemato-oncologische patiënten en trombocytopenie die niet op IC zijn opgenomen (trombocyten $>10 \times 10^9/l$). (Bewijsniveau 1)

Aanbeveling 15b

Gezien de verminderde of afwezige beenmergfunctie bij deze patiëntengroep dient men rekening te houden met het feit dat het te verwachten is dat bloedgetallen sneller dalen dan bij de algemene populatie en een pro actiever transfusie beleid gewenst is. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 15c

Bij transfusie van trombocyten aan hemato-oncologische patiënten op de IC dient, zeker de eerste keren, altijd het corrected count increment te worden bepaald een uur en 24 uur na transfusie. Is deze tweemaal te laag dan kan overwogen worden HLA antistoffen te bepalen. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 15d

Aangeraden wordt alle intraveneuze catheters bij trombocytopenie patiënten echo geleid te plaatsen. (Bewijsniveau 4)

Aanbeveling 15e:

Aangeraden wordt bij elke transfusie in deze patiëntengroep scherp te beoordelen of er een indicatie is voor het geven van al dan niet bestraalde bloedproducten, zie hiervoor boven genoemde criteria. (Bewijsniveau 4)

De volgende adviezen zijn overgenomen uit CBO richtlijn transfusie 2011 maar de werkgroep is zich bewust van lokaal aangepaste protocollen en adviseert deze te volgen:

Aanbeveling 15f

Bij patiënten met een indicatie voor therapeutische antistolling wordt aanbevolen de trombocytentransfusietrigger ter preventie van spontane bloedingen te verhogen naar $50 \times 10^9/l$. Dit is niet gebaseerd op onderzoek.

Aanbeveling 15g

Streefwaarden van trombocyten in het kader van profylaxe bij ingrepen zijn niet te geven aangezien hier geen onderzoek naar gedaan is. Als vuistregel kan gelden $>20 \times 10^9/l$ bij laag risico ingrepen en $>50 \times 10^9$ bij hoog risico ingrepen. Bij operaties in hersenen, oog en zenuwstelsel streef naar trombocyten getal $>100 \times 10^9/l$.

Aanbeveling 15h

Bij ernstige bloedingen dient gestreefd te worden naar een trombocyten getal $>50 \times 10^9/l$.

Bij bloedingen in hersenen, oog en zenuwstelsel streef naar trombocyten getal $>100 \times 10^9/l$