

# De smalle marges van de bloedtransfusie

Rede uitgesproken door

**A. Brand**

bij de openbare aanvaarding van het ambt van  
bijzonder hoogleraar in de inwendige geneeskunde,  
in het bijzonder de Bloedtransfusiegeneskunde,  
vrijdag 14 april 2000, te Leiden



Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijne Heren Curatoren van deze Leerstoel,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Bloedtransfusie bestaat dankzij donoren. Maar wie zijn die donoren? De 100- jarige geschiedenis van het donorschap laat drie fasen zien. In de eerste fase brachten de oorlogen van de eerste sombere helft van de vorige eeuw de bloedtransfusie toch met sprongen vooruit. De donor werd vooral aangesproken op patriotisme en nationalisme. Helaas waren de reeds geformuleerde regels voor donorschap: vrijwillig, onbetaald, anoniem en ongeacht ras, religie of politieke overtuiging niet bestand tegen antisemitisme aan de ene kant en racisme aan de andere kant van de oceaan. Blanke en arische soldaten kregen geen bloed van zwarte of joodse mensen.

Na de Tweede Wereldoorlog begon het tijdperk van de moderne curatieve ziekenhuisgeneeskunde, waarin bloedtransfusies van meet af aan een essentiële rol speelden. De donor werd in deze tweede fase vooral geconfronteerd met technische ontwikkelingen. Apparatuur werd ontworpen om uit vele liters bloed de gewenste verschillende bloedfracties te scheiden. Zonder *informed consent* en zonder ethiekcommissies werd de donor hier enthousiast bij betrokken. Hoewel niet alles even vlekkeloos verliep, was er toch grote vooruitgang. Transfusies werden steeds vaker gegeven, ook om niet levensbedreigende redenen, bijvoorbeeld voor sneller herstel van bloedverlies na operatie of bevalling.

De overdracht van het Aids-virus dat begin jaren 80 opdook, heeft de donor met een schok in de derde fase doen belanden. In deze fase werd de donor leverancier van een grondstof en wel zo veilig mogelijke grondstof. Richtlijnen voor productie, *good manufacturing practice* (GMP) werden ingevoerd. De Bloedbanken stelden gezamenlijk normen op en controleerden elkaar door onderlinge inspecties. In Nederland heeft vooral Smit Sibenga van de bloedbank Groningen/Drenthe zich door zijn tomeloze energie op dit gebied onderscheiden. Er ontstond een strenge donorcounseling. De gedetailleerde vragen aan de donor over risicogedrag voor ziekten die door bloed overdraagbaar zijn, moeten in strikte privacy worden gesteld en gedocumenteerd. Op het afgestane bloed worden steeds meer testen uitgevoerd. Deze testen zijn zeer gevoelig, maar niet erg specifiek, waardoor helaas meer donoren worden afgekeurd dan werkelijk nodig.

### **De bloedtransfusie en de donor**

Hoe zal het deze eeuw gaan? In Nederland is bijna 5% van de bevolking vrijwillig en onbetaald bloeddonor. De veiligheid van de bloedvoorziening is gediend met

donoren die al gedurende vele jaren bloed geven. Deze trouwe donoren zijn veiliger dan nieuwe donoren, die wat betreft levensstijl meer een afspiegeling van de huidige samenleving zijn, inclusief alle virussen die daarbij horen. Een gering donorverloop is daarom een belangrijk *kwaliteitscriterium*.

Een ander modern begrip in de bloedvoorziening is Europese *harmonisatie*. Dit dient enerzijds de gewenste eenwording, maar anderzijds ook om bloedproducten op een internationale markt te kunnen aanbieden en die markt ligt met name in de rijke landen. Omwille van nationale en Europese harmonisatie worden de vragenlijsten en testen steeds uitgebreider<sup>1</sup>. Alhoewel ze tot afkeuren van de donor kunnen leiden is niet van al deze vragen en testen aangetoond dat ze de veiligheid verhogen. Zelfs is bewezen dat ze soms niet verder bijdragen aan de veiligheid.

Belangrijk voor het behoud van donoren is dat zij zo min mogelijk ongemak en schade ondervinden als zij bloed geven. Niet iedereen is geschikt om bloed te geven, wat vaak te maken heeft met de ijzerreserve en de effectiviteit van de ijzeropname uit de voeding. Gelukkig heeft een niet gering aantal donoren geen enkele last na het geven van bloed en kan het donorschap jaren worden volgehouden. Recent is een gen ontdekt dat de ijzeropname uit de voeding regelt. Ongeveer 10% van de Noord-Europese bevolking heeft dit gen. Heeft men het gen zowel van vader als van moeder, dan wordt meer ijzer uit de voeding opgenomen dan noodzakelijk is. Op den duur beschadigt dit overtollig ijzer bij het ouder worden de gewrichten, de lever en het hart. Bloedafname - aderlaten - kan deze schade voorkomen en waarschijnlijk heeft een deel van de donoren, die zonder problemen 50 maal bloed gaven, deze genen. In Canada is vastgesteld dat tweederde van de mensen met deze ijzerstapeling aan alle eisen voor veilig donorschap voldoet<sup>2</sup>. In Nederland dreigen zij echter te worden afgekeurd met regels van de internationale harmonisatie.

Van heel andere aard, maar minstens zo belangrijk voor donorbinding, is het maatschappelijk gezicht van de Bloedbanken. Tot 1998 werd dit bepaald door het Rode Kruis. Op dit moment is dit de organisatie voor de bloedvoorziening, de Stichting Sanquin, een naam waaronder elk spellingprogramma in de tekstverwerker een rood streepje zet. Sanquin is een fusie van Bloedbanken en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB). De Bloedbanken nemen donoren het bloed af en bewerken dit tot kort houdbare componenten voor de regionale ziekenhuizen. Het CLB verwerkt bloedplasma tot lang houdbare plasmaproducten en moet deze verkopen op een markt waar de farmaceutische industrie hen beconcurrereert. In de farmaceutische branche is zowel betalen van donoren als reclame gebruikelijk. De Wet op de reclame voor geneesmiddelen staat ruime marges toe bij het begrip productinformatie. Om het bloedproduct aan te prijzen belegt de farmaceutische industrie voorlichtingsbijeenkomsten in fraaie, verre oorden. Soms worden de reis- en verblijfskosten van potentiële klanten, artsen en apothekers, volledig vergoed. Alhoewel een *not-for-profit* organisatie als Sanquin zover niet zal gaan, wil zij wel haar producten onder de aandacht brengen.

Dit kan gemakkelijk tot onbegrip bij de donor leiden. Immers, een reiskostenvergoeding voor donoren wordt ontmoedigd, terwijl er nogal wat gevraagd wordt. Wij spuiten donoren soms met bloed van andere mensen in of vaccineren hen om de vorming van afweerstoffen op te wekken. Op dit moment worden voorbereidingen getroffen om de donor toestemming te vragen voor het toedienen van groeihormonen om vervolgens de bloedstamcellen af te kunnen nemen voor patiënten die dit nodig hebben. Eenderde van de donoren is zelfs bereid onder narcose beenmerg voor een onbekende patiënt af te staan. Kortom, trouwe donoren zijn onbetaalbaar en onvervangbaar.

De donor kan ook van ons vervreemden door noodzakelijke eisen voor veiligheid, gewenste eisen voor aansprakelijkheid en door onnodige testen om afzet van bloed buiten Nederland mogelijk te maken (ook in landen waar degene die het rijkste is de beste gezondheidszorg kan kopen). Wij moeten ervoor waken dat de som van deze beslissingen de donor in de vierde fase, waar we nu zijn aangekomen, geen leverancier van *exploiteerbare* grondstof maakt.

### **De patiëntenzorg**

Een donor geeft bloed voor patiënten. Het afgenomen bloed wordt gesplitst in celcomponenten en plasmafracties. Van de celcomponenten dienen de rode bloedcellen voor het vervoer van zuurstof. De bloedplaatjes zorgen ervoor dat de bloedvaten heel blijven en er geen bloedingen ontstaan. Daarnaast zorgen de witte bloedcellen voor de afweer tegen bacteriën, virussen en andere vreemde indringers, waartoe ook ongeboren baby's, bloedtransfusies en transplantaten moeten worden gerekend. Tenzij als doel van de transfusie het beïnvloeden van de afweer wordt gezien, worden witte cellen als verontreiniging beschouwd. Er is een aantal manieren om deze kwijt te raken en daar werd en wordt in verschillende landen op uiteenlopende manieren mee omgegaan. In sommige landen doet men niets, in andere zoals Nederland worden op goedkope en simpele wijze van het afgenomen bloed bijna 70% van de witte cellen verwijderd. Het is ook mogelijk om 99,99% van de witte cellen met een filter te verwijderen, maar dat is een kostbare methode die daarom voor bepaalde patiënten is gereserveerd. De rol van deze witte cellen in transfusies, patiëntenzorg, onderzoek en politiek wil ik bespreken.

Jaarlijks ontvangen circa 250.000 patiënten bloedproducten. Naar schatting heeft minder dan 2% van deze patiënten vaak, soms levenslang, bloedproducten nodig. Dit zijn vooral patiënten die een aangeboren bloederziekte of een ziekte van het beenmerg hebben. Meer dan 10% van de rode bloedcellen en bijna 90% van de bloedplaatjestransfusies zijn voor hen bestemd. Patiënten met chronische bloedarmoede door beenmergziekten hebben om de paar weken transfusies met rode bloedcellen nodig. Indien de witte bloedcellen niet worden verwijderd, krijgen zij op den duur bij transfusies zeer onaangename reacties, gepaard gaande met koude rillingen en

koorts. Deze reacties worden veroorzaakt door antistoffen tegen witte bloedcellen van de donor. De structuur op de wand van de witte cellen, waartegen deze antistoffen zijn gericht, wordt *Human Leukocyte Antigens* (HLA) genoemd. HLA zijn de erfelijke bloedgroepen op de witte cellen, vergelijkbaar met de bekende bloedgroepen ABO van de rode cellen. De HLA-bloedgroepen komen niet alleen voor op witte cellen, maar ook op alle weefsels en worden daarom wel *transplantatie-antigenen* genoemd. HLA komt ook voor op de bloedplaatjes. Transfusie met bloedplaatjes is nodig voor patiënten met bloedingen als gevolg van een beenmergziekte of na chemotherapie. Indien de patiënt antistoffen heeft tegen HLA van de donor van bloedplaatjes, worden de bloedplaatjes snel afgebroken en stopt de bloeding niet.

Toen ik in 1973 bij de bloedbank kwam werken, had het managementteam, dat toen nog gewoon professor Van Rood heette, zojuist besloten veel geld te besteden aan het typeren van een groot aantal bloeddonoren voor deze HLA-bloedgroepen. Mijn taak was uit dit bestand passende donoren voor bloedplaatjestransfusies te zoeken voor patiënten met antistoffen. In die tijd verzorgde de bloedtransfusiearts de bloedafname, de bewerking tot bloedplaatjes en de transfusie aan de patiënt. Als de patiënt naar de Bloedbank kwam, konden donor, dokter en patiënt gespannen toekijken of een bloeding eindelijk zou stoppen. Soms gebeurde dat binnen enkele minuten. Echter, de meeste patiënten konden we niet helpen. Er waren nog te weinig donoren voor de HLA-bloedgroepen getypeerd en teveel patiënten hadden antistoffen ontwikkeld.

In diezelfde periode hadden dr. Diepenhorst en dr. Prins van het CLB een filter ontwikkeld dat meer dan 95% van de witte bloedcellen verwijderde van rode bloedcellen. Transfusie met deze gefiltreerde rode bloedcellen voorkwam zowel de vorming van HLA antistoffen als de gevreesde transfusiereacties. Er waren echter geen filters om de witte cellen van bloedplaatjes te scheiden. Niemand vond dat ook nodig, omdat de bloedplaatjes zelf zoveel HLA dragen.

Wij dachten daar anders over. George Eernisse heeft uren achter een centrifuge gestaan om de iets zwaardere witte cellen van de kleinere bloedplaatjes te scheiden. Vanaf 1974 konden wij deze bloedplaatjestransfusies toedienen. Dit bleek te leiden tot een dramatische vermindering van HLA-antistoffen. Ruim tweederde van onze patiënten kon hierdoor, vaak maanden langer dan de gebruikelijke twee tot drie weken, met succes bloedplaatjestransfusies krijgen. Wij beschouwden het bewijs van deze behandeling voldoende aangetoond. Wij hadden zoveel onbehandelbare bloedingen bij patiënten gezien, wat wij niet meer zagen sinds de nieuwe transfusiemethode. Wij vonden het onverantwoord in een onderzoek de oude en de nieuwe transfusiemethode nog eens met elkaar te vergelijken.

Pas in 1997, ruim 20 jaar nadat in de Leidse ziekenhuizen bloedplaatjestransfusies zonder witte bloedcellen werden toegepast, werden deze transfusies ook in Amerikaanse centra tot standaard verklaard.

Dankzij deze transfusiestrategie en een steeds groter HLA-getypeerd donorbestand werden de resultaten van bloedplaatjestransfusies veel beter. Vandaag de dag zet de specialist in bloedziekten slechts een kruisje op een formulier en de Bloedbank zorgt voor een bloedplaatjestransfusie alsof het de gewoonste zaak van de wereld is. Voor de poliklinische patiënt is het bezoek aan het ziekenhuis het enige overgebleven ongemak. Gelukkig zijn de thuishtransfusies in opmars, wat laat zien dat transfusies geen angstige gebeurtenissen meer hoeven te zijn.

Verreweg de meeste patiënten krijgen eens in hun leven bloedtransfusie(s). Dit gebeurt vooral bij operaties voor kwaadaardige ziekten, orgaantransplantaties en reparatieve ingrepen aan het hart, de bloedvaten en de gewrichten. Ook hier breng ik u eerst weer terug naar de jaren zeventig. In die tijd werden bij nierdialysepatiënten de zieke nieren verwijderd. Hierdoor waren deze patiënten niet meer in staat erythropoietine, ook wel EPO genoemd, te maken dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Door het gebrek aan EPO werden deze patiënten geheel afhankelijk van transfusies, totdat een transplantatienier ter beschikking kwam. Door deze vele transfusies ontwikkelden zij antistoffen tegen de HLA-bloedgroepen. Aangezien HLA-bloedgroepen ook op de nier zitten, duurde het lang tot een passende donornier werd gevonden, waartegen geen antistofreactie was ontstaan. Daarom werd besloten de zieke nieren niet meer te verwijderen, zodat de EPO-productie niet geheel verloren ging en indien toch transfusie met rode cellen nodig was, werden de inmiddels beschikbare gefilterde rode bloedcellen gegeven. Wat bleek echter? Alhoewel vaker een passende donornier werd gevonden, zag men ook vaker afstotingsreacties tegen de getransplanteerde nier. Bloedtransfusies leken dus transplantaatafstoting tegen te gaan; een effect dat verdween door filtratie van bloed. Enerzijds veroorzaakten de witte bloedcellen antistoffen tegen HLA van de bloeddonor, anderzijds ontstond tolerantie voor het HLA van de getransplanteerde nier. U kunt dat als volgt zien. Wanneer je een proefdier met een vreemde stof inspuit, dan ontstaat een afweerreactie. Geef je het proefdier twee vreemde stoffen tegelijk, dan gaat de afweer tegen een van de twee meestal omlaag. In een bloedtransfusie komen honderden voor de ontvanger vreemde stoffen voor: op cellen, op plasma-eiwitten en in de vorm van virussen. Transfusies kunnen dus tegelijkertijd de afweer opwekken, maar ook onderdrukken.

Alhoewel de waarneming dat transfusies de afweer konden onderdrukken gunstig is voor transplantatiepatiënten, veroorzaakte dit grote onrust bij chirurgen die patiënten met kanker opereerden. De gangbare redenering was dat een tumorcel, evenals alle andere cellen, ook de HLA-bloedgroepen draagt. Dit eigen HLA op de tumor zou tot een *complex* combineren met stoffen gemaakt door de tumor. Het afweersysteem ziet dit complex op dezelfde manier als vreemd als het vreemde HLA op de donornier en komt in actie tegen dit complex en dus tegen de tumor. Indien transfusies deze afweer onderdrukken, zou de patiënt ook tolerant kunnen worden voor tumorcellen, die ondanks een geslaagde operatie achterblijven.

Chirurgen beschikten in de meeste landen over goede registratiesystemen om na te gaan wat de resultaten zijn van operatie bij de behandeling van diverse tumoren. In deze registraties ging men achteraf kijken hoe het was gegaan met patiënten, die wel en die niet bij de operatie getransfundeerd waren. Honderden studies met gegevens over tienduizenden patiënten konden het antwoord niet geven op de vraag of transfusies de afweer tegen kanker onderdrukt. Hoewel bij getransfundeerde patiënten inderdaad vaker de kwaadaardige tumor was teruggekomen, hadden deze patiënten ook vaker grotere tumoren, waren zij lastiger te opereren geweest en waren zij ouder.

Om een mogelijk nadelig bloedtransfusie-effect betrouwbaar aan te tonen, was een vergelijkend onderzoek nodig, waarbij behandelaar en patiënt niet wisten of transfusies werden toegediend. Echter een lootje trekken wie wel of niet bij operatie bloedtransfusies zou krijgen, was onmogelijk. Men zou enerzijds patiënten transfunderen die het niet nodig hadden en dat was, met het AIDS-drama nog vers in het geheugen, ondenkbaar. Anderzijds was het ook niet mogelijk patiënten die bloeden transfusies te onthouden. Wij kozen als oplossing verschillende bloedproducten te vergelijken. We veronderstelden dat, evenals bij niertransplantaties, de witte bloedcellen bij de afweer een nadelige rol speelden en onderzochten dit bij patiënten met darmkanker. Als transfusies nodig waren, bepaalde het lot óf standaard óf gefiltreerde rode bloedcellen werden toegediend. Jos Houbiers coördineerde dit onderzoek, waaraan zestien ziekenhuizen deelnamen. Drie jaar na operatie bleek er geen enkel voordeel te bestaan van gefiltreerde rode bloedceltransfusies wat betreft het al of niet terugkomen van de tumor. Later begrepen we waarom. Tumorcellen blijken in staat te zijn aan het afweersysteem te ontsnappen door de HLA- bloedgroepen uit te schakelen. Het complex HLA plus tumoreiwit ontstaat dan niet meer. Of het afweersysteem nu wel of niet onderdrukt wordt door transfusies, maakt in een dergelijke situatie geen verschil meer uit. We hadden dus nog geen antwoord op de vraag of transfusies de afweer onderdrukken.

Een goed afweersysteem is ook nodig om na operatie bacteriën te doden die in de wond, in de beademingsapparatuur en op de intensive care aanwezig zijn. Mogelijk wordt deze afweer wél nadelig beïnvloed door transfusies, met name door de witte cellen in het transfusiebloed.

Na de eerder genoemde darmoperaties zagen we vaak infecties, maar even vaak bij patiënten die het gefiltreerde of het standaard bloedproduct was gegeven. Wél vonden we grote verschillen in het vóórkomen van infecties tussen de zestien deelnemende ziekenhuizen. We besloten daarom de invloed van witte cellen in transfusies te onderzoeken bij een schoner type operatie dan de darmoperatie, bij voorkeur uitgevoerd in dezelfde kliniek. We kwamen uit bij hartoperaties in Leiden. Leo van de Watering voerde dit onderzoek van 1992 tot 1994 uit en in totaal hebben meer dan 1000 patiënten hieraan deelgenomen. Ook hier vonden we geen verschil in het optreden van infecties na de operatie tussen patiënten die geloot hadden voor gefilterde of



voor standaardtransfusies. Zoals het vaak bij operaties voorkomt, hadden sommige patiënten geen, andere meer dan tien transfusies ontvangen. Indien wij patiënten vergeleken die in beide groepen vier of meer transfusies hadden gehad, ontstond er wel een verschil in het optreden van infecties ten voordele van gefiltreerd bloed. Inmiddels zijn er vijf van dergelijke vergelijkende onderzoeken uitgevoerd, waarvan de twee genoemde Nederlandse studies. Wij vonden geen verschil bij darmoperaties, waarbij gemiddeld drie transfusies worden toegediend. Bij hartoperaties traden er na toepassing van gefiltreerd bloed minder infecties op (21% vergeleken met 30%). Dit verschil trad alleen op bij ontvangers van 4 of meer transfusies. De drie andere studies vonden veel grotere verschillen tussen gefiltreerd bloed en het standaard bloedproduct. Hoe kunnen wij dit nu verklaren? In twee van de drie buitenlandse studies bevatte het standaardproduct nog alle witte bloedcellen. In Nederland was het ten tijde van deze studies, die werden uitgevoerd van 1987 tot 1994, gebruikelijk om bijna 70% van de witte bloedcellen uit standaardbloed te verwijderen. Het lijkt er dus op dat naarmate méér witte cellen met de transfusies worden toegediend, de afweer tegen bacteriën vermindert. Deze kritische hoeveelheid wordt bereikt afhankelijk van het aantal transfusies en de witte bloedcellen die er per transfusie nog inzitten. Hiervoor bestaat ook een theoretische onderbouwing. Tijdens het bewaren van bloed vormen de witte bloedcellen klontjes, *aggregaten* genoemd. Indien deze bij de ontvanger in de bloedbaan komen, worden ze door speciale opruimcellen opgegeten. Deze opruimcellen hebben - bij wijze van spreken - de mond vol, juist op een moment dat tijdens en na de operatie de bacteriën binnendringen. Dergelijke aggregaten ontstaan niet meer, indien 90% van de witte bloedcellen wordt verwijderd. Dit is niet onbelangrijk, omdat verwijdering van 90% witte bloedcellen goedkoper is dan met filtratie waarbij 99,99% wordt verwijderd. Wij zouden deze relatief eenvoudige vraag graag onderzoeken, zowel in het laboratorium als in de praktijk bij patiënten. Wij werden echter afgeleid van deze vraag door onze eigen bevindingen.

Bij de hartoperatiepatiënten bleken in de controlegroep 24 patiënten te zijn overleden en dit was ruim twee maal hoger in vergelijking met de patiënten die gefiltreerd bloed hadden gekregen. Alweer zagen wij dit alleen bij patiënten die ingewikkelde operaties hadden ondergaan en daarbij vier of meer transfusies hadden ontvangen. Betekenden deze resultaten nu dat alle patiënten die een hartoperatie ondergaan gefiltreerd bloed moeten krijgen? Dat vonden de critici van de wetenschappelijke tijdschriften niet. Enerzijds was dit terecht. De vraag of filtratie van rode bloedcellen invloed had op het overlijden, was namelijk niet vooraf bedacht en was dus eigenlijk bij toeval gevonden in een zogenaamde subgroepanalyse<sup>3</sup>. Anderzijds waren de bevindingen natuurlijk wel belangrijk gezien het grote aantal hartoperaties dat wordt verricht. De Hartstichting heeft dan ook middelen toegekend om deze vraag bij hartklepoperaties, waarbij vaak meer dan drie transfusies nodig zijn, te onderzoeken. Dit gebeurt nu in Leiden en Amsterdam.

Het groter aantal doden na hartoperatie bleek vooral het gevolg van een complicatie die *multi-orgaanfalen* wordt genoemd. Dit is een mysterieuze complicatie die kan optreden na infecties, bij weefselschade zoals na trauma of operatie, of indien cellen zich na een tijdelijk zuurstoftekort proberen te herstellen. In dergelijke situaties reageert het lichaam met een afweerreactie die meestal effectief is, omdat alleen de beschadigde of geïnfecteerde weefsels worden aangevallen. Bij een kleine groep patiënten ontstaat echter door onbekende oorzaak ook schade aan gezonde weefsels waardoor de functie van longen, nieren, hart, lever, hersenen en beenmerg kan uitvallen met een grote kans op overlijden, vaak na een ellendig en langdurig ziekbed.

Na hartoperaties overleed circa 1% van de patiënten aan multi-orgaanfalen. Om de rol van transfusies hierbij te kunnen onderzoeken moeten dus wel duizenden patiënten worden bestudeerd. Daarom bestudeerde collega Job Kievit (Medische besliskunde LUMC) de chirurgische complicatieregistratie van Leiden. Hij zocht over een periode van 6 jaar naar operaties, waarbij veel bloed was gegeven en stelde vast bij welk type operatie multi-orgaanfalen was voorgekomen. In ons ziekenhuis werd deze combinatie vooral gezien na grote buikoperaties. Dit waren met name operaties aan de grote bloedvaten of wegens kwaadaardige aandoeningen. Gedurende ruim een jaar werd vervolgens nagegaan of dit juist was. Inderdaad ontvingen deze patiënten gemiddeld acht bloedtransfusies, variërend van 0 tot meer dan 30 en bij 20% van de patiënten ontstond orgaanfalen van twee of meer organen. Deze patiënten kunnen dus baat hebben bij het filtreren van transfusies en als het inderdaad werkt, kan het ook duidelijker worden hoe bloedtransfusies bijdragen aan multi-orgaanfalen. In samenwerking met verscheidene ziekenhuizen en onderzoeksgroepen is deze studie, die gecoördineerd wordt door Joost van Hilten, recent van start gegaan. Echter, we weten niet of de studie voltooid kan worden. Dit hangt af van het voornemen om in Nederland over te gaan op algehele filtratie van rode bloedcellen voor transfusie.

### **Organisatie van de bloedvoorziening**

Het voornemen tot algehele verwijdering van witte bloedcellen uit transfusies brengt mij bij de organisatie van de Nederlandse Bloedvoorziening. In vrijwel alle westerse landen zijn de bloedtransfusiediensten de afgelopen jaren gereorganiseerd, mede met het oog op aansprakelijkheid voor bijwerkingen, die soms pas na lange tijd manifest worden en waarbij de patiënt de overheid steeds meer aanspreekt als toezichhouder op kwaliteit en organisatie van gezondheidszorg. Deze reorganisatie betekent meestal nationalisatie of centralisatie en overheidstoezicht. In Nederland is dat in 1998 gebeurd toen de Stichting Sanquin werd gevormd.

Wat betekent dit in de praktijk? De ziekenhuizen zijn verantwoordelijk voor doelmatig gebruik van bloed. Sanquin is verantwoordelijk voor de donorzorg en de veiligheid en de werkzaamheid van het product. Echter wat is veilig en wat is werkzaam?

Wie bepaalt dat en wie betaalt dat?

Het eerste dilemma in deze nieuwe situatie gaat over het verwijderen van witte bloedcellen met filtratie, mede daarom gekozen als thema voor vandaag. In vrijwel alle landen om ons heen wordt nu plotseling filtratie van alle bloedproducten voorgesteld, 25 jaar nadat deze filters ter beschikking kwamen en steeds gereserveerd bleven voor bepaalde patiënten met een aangetoond verhoogd risico.

In verscheidene landen, waaronder Engeland en Frankrijk, zal dit in 2000 reeds voltooid zijn. In Engeland, Ierland en Portugal is het argument hiertoe over te gaan, dat zij willen voorkomen dat de gekke-koeienziekte met bloed wordt overgedragen. Gekke-koeienziekte wordt veroorzaakt door een abnormaal eiwit dat dodelijke hersenschade veroorzaakt. Bij patiënten die eraan overleden, is dit eiwit reeds maanden voor de dood aantoonbaar in de blinde darm, de milt en de tonsillen. Het ligt voor de hand te denken dat transport van het eiwit naar de hersenen via het circulerende bloed gaat. Het normale eiwit, dat door het gekke-koeieneiwit tot ziek eiwit wordt besmet, is in het bloed vooral aanwezig op de bloedplaatjes en in mindere mate op de witte bloedcellen<sup>4</sup>. Wij moeten er dus rekening mee houden dat het gekke-koeieneiwit een zelfde verdeling in het bloed heeft. Het is van belang voor de te kiezen methode en de te stellen eisen aan bloedfilters, alsmede de kwaliteitscontrole hiervan, of de filtratie methode wordt toegepast voor de preventie van eventuele besmetting met gekke-koeienziekte of vanwege de nadelen van witte bloedcellen zelf. In Frankrijk wordt als reden voor algehele verwijdering van witte bloedcellen vooral de nadelige effecten van de witte bloedcellen zelf gegeven en dan met name de vorming van de HLA-antistoffen. HLA-antistoffen zijn inderdaad zeer ongewenst voor patiënten die afhankelijk zijn van transfusie of transplantatie. De meeste patiënten die eenmalig bloed krijgen hebben er gelukkig weinig last van. Ook ontstaan er meer HLA-antistoffen bij vrouwen door zwangerschap dan bij mannen door bloedtransfusie. Er is dus geen Europese harmonisatie over het waarom van de algehele bloedfiltratie.

Hoe dan ook, Sanquin trekt de conclusie dat gefiltreerd bloed anno oktober 2000 het *state of art* product moet zijn. De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wil eerst inzicht in de kosten en de baten. Sanquin vindt dat de minister dan aansprakelijk is voor de eventuele gevolgen. Na deze les over witte bloedcellen kunt u er zelf over oordelen.

Verplaatst u zich eens eerst in Sanquin als producent van bloedproducten. U concludeert dat het verwijderen van 99,99% van de witte cellen door filtratie van bloedproducten onmiskenbaar een beter product oplevert. De kans is immers aanwezig dat voor sommige patiënten die nu nog standaard bloed ontvangen de witte bloedcellen nadelen kunnen opleveren, alhoewel u niet weet welke patiënten dit betreft, hoe vaak dit het geval is en hoe ernstig die gevolgen zijn. Als producent denkt u ook aan de mogelijke kosten van claims. U beslist vóór algehele filtratie van bloed.

Nu verplaatst u zich in Sanquin als de organisatie, die integraal verantwoordelijk is voor de bloedvoorziening met de beschikbaarheid van voldoende, veilige en werkzame producten. Hoe dient u deze doelstelling het beste? U weet hoe veilig en kostbaar de bloedvoorziening reeds is. U weet dat, in een cijfermatige risicoafweging, de kans dat de donor onderweg naar het donorcentrum in het verkeer komt te overlijden, groter is dan dat de patiënt aan een infectie als gevolg van transfusie overlijdt. Maar u weet ook dat het vertrouwen in de bloedvoorziening, essentieel voor de participatie van donoren, niet in de waagschaal mag komen.

Anderzijds, buitenlands onderzoek<sup>5</sup> toonde aan dat de meeste calamiteiten met bloedtransfusies in de ziekenhuizen gebeuren door verkeerde documentatie en procedures. Buitenlands onderzoek laat ook vermoeden dat het met de indicatiestelling van transfusies nog erbarmelijk is gesteld en misschien is de helft van de transfusies zelfs overbodig. Wij weten in Nederland hierover volstrekt onvoldoende. Beter gebruik van transfusies zou veiligheid mogelijk veel meer dienen dan bloedfiltratie. U twijfelt. Een dergelijk bewakingssysteem, *haemovigilantie* genoemd, concurreert met algehele bloedfiltratie als u het geld maar eenmaal kan uitgeven. Maar voor haemovigilantie bent u mede afhankelijk van de ziekenhuizen. Eén kortzichtige arts uit een willekeurig ziekenhuis kan u publiekelijk verwijten geen maximale veiligheid toe te passen. Hierdoor kunt u de bloedvoorziening en de betrokkenheid van donoren in gevaar brengen. U neemt het risico niet en kiest alsnog voor algehele filtratie van bloed.

Tot slot verplaatst u zich in de Minister. Hoe verhoudt een kostbare maatregel als bloedfiltratie zich, voor tientallen miljoenen guldens per jaar, tot andere verbeteringen in de zorg, bijvoorbeeld voor mensen die vervuild in een verpleeghuis liggen, aangezien er te weinig verpleegkundigen aan het bed zijn als gevolg van te lage lonen. De keuze zou simpel zijn indien bijvoorbeeld de kosten van een toegevoegd kwalitatief goed levensjaar bekend zouden zijn, maar deze zijn er niet voor bloedfiltratie. Terecht wilt u inzicht in deze kosten. Echter in Nederland werkt ook in de gezondheidszorg vaak het knijp- en perssysteem: voor wie het hardst knijpt wordt nogal eens een ad-hoc besluit uitgeroepen. U wacht hoe hard er, en door wie, geknepen zal worden.

### Maximaal of optimaal

Er zullen meer van dergelijke dilemma's volgen. Centralisatie van de bloedvoorziening kan polariseren tussen producent en gebruikers. Het risico bestaat dat de producent zich vooral richt op product en aansprakelijkheid. Hoe zal dit verder gaan? Immers, bloed kan nooit een farmaceutisch product worden.

Indien ziekenhuis, behandelaar en patiënt passief blijven en de producent en overheid aanspreken op nulrisico, zijn zij mede aansprakelijk voor toenemende kosten. Transfusies zullen in dat geval nog veel duurder worden. De patiënt hoeft er niet beter van te worden, maar er zullen veel mensen aan kunnen verdienen. De samen-

leving koopt voor Sanquin een brokaten kussen om op een eventuele blaar te zitten. In het middellangetermijnplan van Sanquin zijn grote posten opgenomen voor verdere verbetering van veiligheid voor overdracht van ziekten door transfusie. Hiervan is maar een fractie toebedeeld aan maatregelen voor het verbeteren van de toepassing van bloedtransfusies. Hiervoor zijn medisch specialisten deskundig op het gebied van de bloedtransfusie nodig. Zo gaat dat ook in veel andere landen waar de bloedtransfusie gecentraliseerd is. Dit sluipt er langzaam in. Een Amerikaanse collega vertelde mij dat hij als medisch directeur van een Bloedbank in enkele jaren tijd steeds andere functiebeschrijvingen kreeg, totdat hij vluchtte voor de laatste “*executive of a production plant*”. Ook in Europese landen zijn medisch specialisten bij de reorganisatie van de bloedvoorziening ontslagen, weggevlucht of anderszins gesneuveld.

## Oplossingen

Wat zijn nu de vooruitzichten om te komen tot een degelijk transfusiesysteem gebaseerd op wetenschappelijke gegevens? De oplossing is te investeren in het creëren van een gemeenschappelijk draagvlak voor de bloedvoorziening door het opleiden van transfusiegeneskundigen, die tezamen met behandelaren de kostbare keuzes tussen optimale of maximale veiligheid in de maatschappij uit kunnen dragen. De meeste complicaties van transfusies blijven echter onopgemerkt indien deze niet systematisch worden onderzocht. Wanneer dient men transfusies toe, met welk product, hoeveel, welke donor is het beste voor deze patiënt en wat is het resultaat? Dit zijn vragen waarop geen eenduidige antwoorden te geven zijn. En deze antwoorden zijn nodig om keuzes te maken! Daarom moeten er gegevens komen. Deze gegevens kunnen worden verkregen door onderzoek van de toepassing en resultaten van bloedtransfusies. Eigenlijk behoort iedere patiënt in een onderzoek te komen. Analoog aan de werkwijze van de integrale kankercentra kan onderzoek van indicatie en evaluatie leiden tot optimale toepassing en voorstellen voor productverbetering. Teneinde dit te realiseren is per 10.000 transfusies (een equivalent van 5 miljoen gulden vertegenwoordigend) tenminste één medisch specialist op het gebied van de bloedtransfusie niet overbodig. Deze kan ook ingezet worden bij het opleiden van collega-specialisten, assistenten en verpleegkundigen.

## Onderwijs in de transfusiegeneskunde

Dames en Heren studenten,

Slechts een minderheid van de studenten geneeskunde komt in een ziekenhuis te werken en slechts een gedeelte van de medische specialisten werkt in vakken waarbij zij met bloedtransfusies te maken hebben zoals verloskunde, heelkunde, anaesthesie, neonatologie of haemato-oncologie. Het beste moment voor onderwijs in de transfusiegeneskunde is dan ook tijdens die opleidingen. Idealiter zal de transfusiespecialist als een ouderwetse tropenarts in deze disciplines stage lopen.

Anderzijds mag en moet onderwijs aan studenten ook worden gebruikt om hen te wijzen op de vele aspecten van de bloedtransfusie en te helpen de juiste keuze voor deze interessante discipline te maken.

## Dankwoord

Graag maak ik gebruik van de gewoonte aan het eind van de openbare les een dankwoord uit te spreken. In de eerste plaats dank ik de Raad van Bestuur van Sanquin en het College van Bestuur van de Leidse Universiteit voor het instellen van de leerstoel in de Transfusiegeneskunde teneinde inhoudelijk de transfusieketen van donor tot patiënt intact te laten. Ik zal mij naar vermogen hiervoor inzetten. Als medewerker van de bloedbank Leiden-Haaglanden en transfusieconsulent bij het LUMC oordeel ik Leiden een fantastische plek dit vak uit te oefenen. Dat kon en kan ook in de toekomst alleen dankzij de betrokkenheid van de kliniek. Voor de lange, duurzame samenwerking dank ik Cock van de Velde van de afdeling Heelkunde en Hans Huysmans van de afdeling Thoraxchirurgie en ik verheug me op de nieuwe samenwerking met Hayo van Bockel en Michel Versteegh van deze afdelingen. Om dezelfde redenen spreek ik erkentelijkheid uit voor dr. Bennebroek Gravenhorst en Humphrey Kanhai en hun medewerkers van de afdeling Verloskunde, en natuurlijk Roel Willemse van de afdeling Haematologie: de bakermat van de bloedtransfusie. Bloedtransfusiotherapie kan alleen maar beter worden door integratie van kliniek en laboratorium. Ik dank Jon van Rood dat hij de afdeling Immunohaematologie en Bloedbank opzette en George Eernisse die me het vak leerde. Jon en George, naast veel andere zaken heb ik van jullie de betekenis van liefde voor een vak meegekregen. Zonder die liefde is er niets aan. George, ik ben ongelooflijk blij dat je de pijn en inspanning hebt opgebracht hier te zijn.

De inbedding van de bloedtransfusie in de immunohaematologie onder leiding van Cees Melief en met collega's als Rene de Vries, Frans Claas, Marc Harvey en sinds kort Wim Fibbe staat garant voor veilige transfusieprocedures in het ziekenhuis en schiep en schept kansen toponderzoek aan te wenden voor inzicht in immunologische werking van bloedtransfusies en de ontwikkeling van nieuwe transfusiemogelijkheden. Het zal u verbazen, maar de witte bloedcellen zijn bloedproducten van de toekomst, vandaag zaten ze ter illustratie van de boodschap even in het verdomhoekje. Met Machteld Oudshoorn van Europdonor kunnen we de transfusieketen verlengen en meer patiënten in binnen- en buitenland helpen (en zullen wij wederzijds geholpen worden). Arlinke Bokhorst, Bert Tomson en Jacqueline van Beckhoven als jullie er bij de fusie tussen Den Haag en Leiden niet waren geweest zou ik mezelf geen tijd hebben gegeven aan onderzoek te werken. Het is droevig dat John van Steveninck als vriend en inspirator van het project fotosterilisatie van bloed hier niet is. Gelukkig wordt het werk met Tom Dubbelman, Johan Lagerberg en Laurence Trannoy in ander samenwerkingsverband voortgezet. Johan van de Does en Lejee

Zeeman, samen moesten wij de Leids-Haagse culturen integreren, waarbij het verschil in inzicht academische proporties kreeg. Door elkaar respect en ruimte te geven, hebben wij nu een Bloedbank waar wij behoorlijk trots op kunnen zijn, ieder om onze eigen motieven: GMP-waardig, financieel gezond, patiëntgericht en innovatief. Ik hoop dat we deze voorwaarden kunnen blijven scheppen voor huidige en toekomstige medewerkers. Els Goulmy, ik heb niets over vrouwen gezegd, ik beloof je wel hun belangen te behartigen.

Tot slot Rien, de eerste officiële gebeurtenis zonder onze ouders, je bent de veilige thuishaven, maar altijd bereid kritiek te geven, waarvoor ik je dank.

Ik heb gezegd.

Bonifacius J. Wassing wordt bedankt als ondeskundig lezer, en deskundige in taalcorrecties

## Noten

- 1 Farmaceutische industrie wil Amerikaanse richtlijn voor bloeddonoratie. *Ärzte Zeitung*, 2 februari 2000, *Ned. Tijdschrift Geneeskunde* 26 februari 2000; 144: 440-41
- 2 Levstik M, Adams PC Eligibility and exclusion of hemochromatosis patient as voluntary blood donors, *Am J. Gastroenterology* 1998, 12: 61-63
- 3 Assman & ea Subgroep analysis and other (mis) uses of baseline data in clinical trials: *Lancet* 2000; 355: 1064-69
- 4 Prowse C.V. e.a. Assessment of Leucocyte Filters. *Brit J. Haematol* 1999, 106: 240-247.
- 5 Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative. Williamson L.M. e.a. *Brit. Med. J.* 1999; 319: 16-19