

Veilig bloed vergt alertheid op veel fronten

Bloed en bloedbestanddelen, zoals plasma en bloedplaatjes, zijn belangrijke 'geneesmiddelen' waar niet zelden een mensenleven van afhangt. De transfusie van bloed van donors naar ontvangers moet daarom goed en veilig zijn geregeld. Liever geen donorbloed waarin onopgemerkt virussen, bacteriën of parasieten meeliften naar de ontvanger. Daarom worden donors gekeurd en wordt gedoneerd bloed minutieus onderzocht op de aanwezigheid van HIV, hepatitisvirussen en andere gevaarlijke micro-organismen. Om bloedoverdraagbare infecties tot een minimum te beperken werken diverse afdelingen van Sanquin nauw met elkaar samen. Vormen opduikende virusinfecties zoals Zika, hepatitis E, Chikungunya, dengue en WestNijl een gevaar? Speelt het gedrag van donors een rol? Helpen wiskundige modellen bij het inschatten van de risico's? Een groepsportret.

"We kijken in het bijzonder naar de effectiviteit van vragenlijsten", zegt hoogleraar donorgeneeskunde Wim de Kort enigszins chargerend wanneer hij zijn rol bij de preventie van bloedoverdraagbare infecties toelicht. Ter verheldering voegt hij er meteen aan toe dat die vragenlijsten de kans op bloedoverdraagbare infecties daadwerkelijk verkleinen, al is de omvang van die kansreductie niet zo groot als wel wordt verondersteld."

Ligt de combinatie van vragenlijsten en beperking van bloedoverdraagbare infecties niet onmiddellijk voor de hand, De Kort – eveneens manager van de Afdeling Donorstudies bij Sanquin – heeft weinig moeite om die relatie te verduidelijken. Dergelijke risico's zijn immers ook gerelateerd aan gedrag, zoals reisgedrag of seksuele omgangsvoorkeuren, en daar moet je dus naar vragen. "Met goed opgestelde vragenlijsten proberen we het doneren van bloed zo veilig mogelijk te maken, zegt De Kort. "Hoe betrouwbaarder de resultaten van onze vragenlijsten, hoe veiliger de bloedvoorziening."

Vragenlijst vergroot veiligheid

De betrouwbaarheid van de vragenlijsten wordt door De Kort en collega's regelmatig onderzocht. Verreweg de meeste mensen vullen de vragenlijst in overeenstemming met de werkelijkheid in, zo blijkt, maar af en toe gaat het mis. Dat gebeurt soms met opzet, soms ook uit onwetendheid of onduidelijkheid. "Sommige mensen kunnen niet aangeven in welk buitenland ze zijn geweest door een gemis aan topografische kennis", zegt De Kort. "Onderzoek bij donors die hun recente reisbestemming konden aanwijzen op de wereldbol leverde verrassende uitkomsten op. Sommige donors wezen andere landen of continenten aan dan waar ze werkelijk waren geweest."

Ook verschillende opvattingen over definities spelen een rol. Wanneer heb je als man seks gehad met een andere man? Is zoenen al seks? Of geldt het wederzijds bevredigen als seks? Het antwoord bepaalt of je bloed kunt doneren: als een man daadwerkelijk seksueel contact heeft gehad met een andere man – 'MSM', *men who have sex with men* – mag hij een jaar geen bloed doneren. Sommige donors geven bewust een verkeerd antwoord. De Kort: "Bijvoorbeeld omdat iemand graag getest wil worden op HIV, maar dan niet via de gebruikelijke kanalen. Of uit principiële overwegingen, omdat iemand een jaar uitsluiting te lang of niet fair vindt."

Dat laatste is een interessant punt, omdat er steeds betere testen zijn om HIV, hepatitis B en andere infectieziekten in bloed aan te tonen. De Kort: "Een HIV-infectie is nu na gemiddeld veertien dagen op te pikken. Misschien kun je daarvoor gaan kiezen. Toch blijft er altijd een 'window fase' over, een periode dat iemand besmet is, maar de infectie

Van links naar rechts: Wim de Kort, Mart Janssen, Hans Zaaijer en Dirk de Korte



Zaaijer zit al decennialang elk nieuw opduikend virus op de hielen

nog niet in bloed is te detecteren. In zo'n geval is een vragenlijst erg waardevol. Wat een test (nog) niet oppikt, proberen we met vragen te ondervangen.

Meten is weten

Een vragenlijst is nooit af en blijft door allerlei ontwikkelingen aan veranderingen onderhevig. Per land verschillen de lijsten soms ook behoorlijk. Niet helemaal toevallig heeft de Europese Commissie onlangs een grote subsidie toegekend aan De Kort en buitenlandse collega's om de vragenlijsten voor donorselectie op Europese schaal eens grondig te bekijken én zo mogelijk (verder) te standaardiseren.

Standaardisering klinkt Dirk de Korte, biochemicus en manager Product- en procesontwikkeling bij Sanquin Bloedbank niet vreemd in de oren. Integendeel. Hij is nauw betrokken bij het karakteriseren van diverse bacteriestammen, die diepgevroren en voor iedereen beschikbaar zijn opgeslagen in het door de Wereldgezondheidsorganisatie gecertificeerde Paul Ehrlich Instituut (PEI) in Duitsland.

De relatie met bloedveiligheid? De Korte: "Een firma die een techniek ontwikkelt om bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus* te doden en wil testen of die pathogene reductie-methode goed werkt, moet de techniek natuurlijk wel op de juiste bacteriën testen. Die kan de goed gekarakteriseerde bacteriën bestellen bij het Paul Ehrlich Instituut. Dan weet iedereen dat ze niet hebben getest met Staphylococci die toevallig heel gemakkelijk doodgaan."

Op dit moment heeft het PEI ruim tien verschillende bacteriën geïdentificeerd, gekarakteriseerd en opgeslagen die bloedplaatjes kunnen infecteren. De Korte: "Bloedplaatjes worden gemaakt uit eenheden volbloed die een nacht zijn bewaard en waarvan een monster wordt gekweekt bij 35 graden om de groei van eventueel aanwezige bacteriën extra te stimuleren. Zo worden ze zo snel mogelijk ontdekt."

Kwaliteitsproducten zonder pathogenen

Bloedplaatjes worden bewaard bij kamertemperatuur, rode bloedcellen bij vier graden Celsius en plasma wordt in bevroren toestand bewaard. Bloedplaatjes lopen dus het grootste risico op een explosieve uitgroei van een of meer bacteriën die in het bloed kunnen zitten. Soms wordt in die 'broedstoof' inderdaad een besmetting aangetroffen. In veel gevallen is die eenheid dan nog te onderscheppen, zodat voorkomen wordt dat een patiënt wordt geïnfecteerd, maar soms is het product al toegediend. De Korte: "We hebben honderden gevallen nagezocht van mensen die een product hebben gekregen dat gedurende de kweek een 'hit' gaf en bij wie het product op dag drie was toegediend. Uit onze studie kwam niemand die daar serieuze ziekteverschijnselen van had gehad. Andere studies komen met een vergelijkbaar resultaat."

Bij donors die niet ziek zijn, zit maar af en toe een bacterie in het bloed. "De belangrijkste bacteriële besmettingsroute ontstaat bij de prik door de huid bij de bloedafname", zegt De Korte. "Je kunt de huid ontsmetten, maar ook in de diepere huidlagen waar je met de naald doorheen moet zitten bacteriën. Daarom hebben we alweer een tijd geleden ingevoerd dat het eerste bloedvolume, inclusief dat minuscule stukje huid, afzonderlijk wordt opgevangen in een 'monsterzakje', dat wordt gebruikt voor de testen die we doen. Door deze aanpak hebben we de hoeveelheid bacteriën in bloed en bloedplaatjes sterk weten in te perken."

De Korte doet ook onderzoek naar pathogeenreductie. Bij plasma, dat geen cellulaire producten bevat, is dat vrij goed mogelijk. Bij de cellulaire producten zoals bloedplaatjes en rode bloedcellen is dat veel moeilijker. De techniek waarmee virussen en bacteriën gedood worden brengt vrijwel altijd ook forse schade toe aan de cellulaire bloedproducten.

De Korte: "Het is dus zoeken naar een effectieve techniek die zo weinig schade veroorzaakt aan de cellulaire producten, dat de kwaliteit op peil blijft. Het ideaal? Een techniek die alle schadelijke micro-organismen in volbloed vernietigt, terwijl we toch nog alle producten kunnen maken van voldoende kwaliteit!"

Met de groep van Robin van Bruggen kijkt hij ook nog naar de bruikbaarheid van een recente (her)ontdekking. Rode bloedcellen blijken een actieve rol te spelen bij bacteriële infecties. De Korte: "Ze kunnen een bacterie tijdelijk binden en die afleveren bij een macrofaag die de bacterie dan onschadelijk maakt. Als een rode bloedcel een bacterie heeft gebonden, dan is dat zichtbaar aan de membraan van de cel. Voor screening van de veiligheid van bloedproducten is dit nog niet direct bruikbaar, maar mogelijk kan het bijdragen aan het opsporen en vaststellen van infecties in patiënten."

Zoönosen en tropische verrassingen

Ook Hans Zaaijer, arts-microbioloog en hoofd van de afdeling Bloedoverdraagbare Infecties (BOI) van Sanquin Research, probeert bloedoverdraagbare infecties te voorkomen. "De nadruk van mijn afdeling ligt vooral op de microbiologische aspecten", zegt Zaaijer. "Alert blijven op nieuwe ziektes die opduiken. Kijken of je het organisme inderdaad kunt vinden in donorbloed, testen ontwikkelen om dat op te schalen, bepalen hoe groot het probleem is en hoeveel mensen (waarschijnlijk) geïnfecteerd zijn. Dat soort zaken."

Zaaijer ziet twee belangrijke factoren die de veiligheid van de bloedvoorziening kunnen bedreigen. "Aan de ene kant komen steeds meer tropische virussen naar Nederland", zegt hij, zoals dengue, WestNijl, Chikungunya en Zika. Onder andere doordat de muggen die deze virussen verspreiden

meer leefruimte krijgen vanwege de opwarming van de aarde. Maar ook veranderingen in de relatie tussen gastheer en ziekteverwekker kunnen meespelen.”

Daarnaast blijven ook steeds weer zoönosen opduiken, micro-organismen uit de bio-industrie die de overstap maken van bijvoorbeeld varken, koe, kip, geit naar de mens. Denk aan de gekkekoeienziekte, de vogelgriep, de Q-koorts en de hepatitis E epidemie die nu volop speelt. Dat maakt Zaaijer tot een fervent lezer van veterinaire literatuur. “Vanmorgen nog in een blad gelezen dat de vleesopbrengst en de voortplanting in de Nederlandse kippenteelt vrij plotseling zijn gedaald. Er lijkt iets mis met de kip, maar niemand weet wat. Dan ben ik op mijn hoede. Als het over enkele weken om een nieuw virus blijkt te gaan, dan vraag ik me onmiddellijk af of dat ook van kip naar mens kan overspringen. Vaak loopt het met een sisser af, maar soms zit je boven op een nieuwe ziekte-uitbraak.”

Blind vissen

Al decennialang zit Zaaijer elk nieuwe opduikende bloed-overdraagbare infectie op de hielen. Dat geldt voor de Q-koorts, de epidemie die vooral in Brabant hard toesloeg met destijds duizenden gevallen van acute ziekte en uiteindelijk ook enige tientallen doden. Dan staan Zaaijer en zijn team te screenen ‘in het wild’ om vast te stellen hoe groot de problemen zijn, waar de bacterie zit, hoe die zich verspreidt en of de infectie overdraagbaar is in bloed. “We hebben zelfs een tijdje een donorscreening gedaan in Brabant”, illustreert Zaaijer die ‘hands-on’ mentaliteit. Zelfs de PCR test op de bacterie *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van de Q-koorts, werd door BOI zelf ontwikkeld. Omdat die gewoonweg niet bestond.

De huidige hepatitis E epidemie is ook zo’n voorbeeld.

Zaaijer waarschuwde eind vorige eeuw al in een artikel in *The Lancet* dat er iets vreemds aan de hand was. Tot dan toe was hepatitis E (HEV) uitsluitend een infectie of ziekte, die reizigers meenamen uit het buitenland. Maar in die periode begon HEV zich ook in Nederland zelf te manifesteren. Zaaijer: “Inmiddels is een kwart van de bevolking met HEV geïnfecteerd geweest. Waarschijnlijk via varkensvlees dat niet goed doorgebakken of gekookt is. We zijn zelf in winkels paté en leverworst gaan testen op de aanwezigheid van HEV RNA en hebben dat ook in pakweg 90 procent van de gevallen gevonden. Inmiddels zet de Nederlandse Warenautoriteit het onderzoek voort.”

Heeft hij in die periode misschien een virus gemist dat niet aan de oppervlakte is gekomen? “Hebben we ons ook afgevraagd”, zegt hij. “Daarom hebben we een jaar of zeven geleden een keer helemaal ‘blind’ in donorbloed gevist naar alle mogelijke genetische fragmenten van micro-organismen. Niets gevonden. Misschien moeten we dat binnenkort weer

eens doen met de allernieuwste, nog gevoeliger technieken.” Interessant is ook – BOI heeft er filosoof Koen Kramer voor aangezocht – waarom we zo uitzonderlijk veel waarde hechten aan de veiligheid van bloed. “We nemen het liefst geen enkel risico en geven er ook onvergelijkbaar veel geld aan uit ten opzichte van andere risico’s” zegt Zaaijer. “Neem het verkeer waarin bijna dagelijks wel een dode valt. Dat nemen we voor lief. In de bloedtransfusie vinden we één dode per jaar al onacceptabel.” In de loop van volgend jaar promoveert Kramer op de vraag hoe veilig bloed moet zijn.

Scenario’s opstellen

Het werk van Zaaijer speelt zich voortdurend af in grijze gebieden waar de wetenschap nog niet is uitgekristalliseerd en feiten nog in de maak zijn. “Zika? Lijkt nu ook seksueel overdraagbaar, wat we aanvankelijk niet hadden verwacht. En het lijkt ook Guillain-Barré syndroom te kunnen veroorzaken. Dergelijke gegevens zijn belangrijk voor Mart Janssen, van de afdeling Transfusion Technology Assessment. Op basis van het donorgedrag dat Wim de Kort in kaart brengt, maar vooral met de gegevens die Zaaijer aanlevert, modelleert hij wat de gevolgen van zo’n bloedoverdraagbaar virus kunnen zijn.

Janssen: “Bij Zika heb je nog te maken met veel onzekerheden, maar toch moet je een inschatting maken van de risico’s. Hoe meer gegevens, hoe betrouwbaarder de inschatting en hoe smaller de bandbreedte in uitkomsten. Zo’n inschatting is belangrijk voor Sanquin, omdat daarop beleid is te toetsen en besluiten kunnen worden genomen. Bij Zika hebben we ons model voor het eerst ook voor iedereen zichtbaar op de Sanquin-website gepubliceerd. Omdat we zo onze risicoschatting transparant maken. Maar ook omdat de meeste Europese landen met licht afwijkende cijfers hetzelfde doen. Dit maakt het efficiënter. Bovendien kunnen we op die manier ook kritiek op en advies over ons model krijgen, waardoor het alleen maar beter wordt. In die zin sluit deze aanpak aan bij de EUFRAT-tool die we eerder voor de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) hebben gemaakt. Die is ook voor iedereen beschikbaar om de risico’s van opdoemende infecties voor de bloedtransfusie door te rekenen. Soms rolt daar een waarschuwing uit, maar het kan ook zijn dat een scenario aangeeft dat het risico verwaarloosbaar klein is. In beide gevallen is het een essentiële leidraad voor het nemen van beslissingen.”

www.sanquin.nl/en/research/principal-investigators/