

Bloedplaatjes toedienen via botnaald



Dirk de Korte (Dirksland, 1955) werkt sinds 1981 bij Sanquin Research. Sinds 2007 is hij manager Product- & Procesontwikkeling Bloedtransfusie-technologie in Amsterdam. Hij studeerde biochemie aan de Universiteit van Utrecht en promoveerde aan de Universiteit van Amsterdam. De Korte is gespecialiseerd in toegepast onderzoek, (co-)development van nieuwe producten voor bloedtransfusiegeneeskunde en het vertalen van vragen van bedrijven in onderzoeksprojecten. d.dekorte@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/in/dirkdekorte>

Lara de Laleijne-Liefting (Alkmaar, 1979) voltooide in 2001 haar Hogere Laboratorium Opleiding, richting Biochemie, aan de Hogeschool Alkmaar. Direct daarna ging ze als analist aan het werk bij afdeling Product- en procesontwikkeling van Sanquin Bloedbank. Op deze afdeling heeft zij specialistische kennis opgedaan van de biochemische eigenschappen van bloedcomponenten en *in vitro* kwaliteit. In 2009 deed zij al onderzoek naar de kwaliteit van erythrocyten en trombocyten die toegediend werden via infuuspompen. Sinds 2016 is zij senior analist. l.liefting@sanquin.nl
www.linkedin.com/in/lara-de-laleijne-liefting-958ba580/

Kunnen bloedplaatjesconcentraten met hoge snelheid en na verwarmen worden toegediend via een botnaald? Dat was een vraag die onlangs binnenkwam bij de afdeling Product- en procesontwikkeling van de Bloedbank. Omdat hierover in de literatuur geen resultaten bekend zijn werd besloten dit te onderzoeken. In gesimuleerde transfusies onder druk werden geen negatieve effecten gevonden, en de conclusie is dan ook dat het kan worden toegepast.

Als een patiënt met een groot trauma binnenkomt op de Spoedeisende hulp is het vaak onmogelijk om een intraveneuze toegang aan te leggen. Er wordt dan gebruik gemaakt van een intraossale toegang middels een botnaald, gecombineerd met een bloed- en infuusverwarmer en een drukkamer om de producten met hoge snelheid toe te kunnen dienen. Door het gebruik van de bloedverwarmer wordt voorkomen dat de patiënt onderkoeld raakt door het toedienen van grote volumes vloeistoffen op kamertemperatuur. Naar de toediening van erythrocyten en plasma onder druk via een botnaald is redelijk wat onderzoek gedaan, en zijn er resultaten terug te vinden in de literatuur. Uit die resultaten blijkt dat er geen negatief effect is op de kwaliteit van deze producten bij toediening via een bloedverwarmer en onder druk. Dit is ook bevestigd in onderzoek dat is uitgevoerd op de afdeling Bloedtransfusie technologie van Sanquin Research. De vraag die door hemovigilantieconsulent Michaela van Bohemen van het Erasmus MC in Rotterdam bij Sanquin werd neergelegd is: "Wat gebeurt er met trombocyten als deze onder druk via een botnaald worden toegediend, als er geen andere optie mogelijk is?"

Die vraag kwam terecht bij Dirk de Korte, manager Product- en Procesontwikkeling bij de Bloedbank van Sanquin. Hij deed in het verleden onderzoek naar het effect van de kwaliteit van trombocyten bij toediening via een infuus pomp, maar dat was niet in combinatie met toediening onder druk. "In dit onderzoek werden geen negatieve effecten gevonden op de kwaliteit van erythrocyten of trombocyten bij gebruik van tien verschillende

infuuspompen (Lieshout *et al*). Ook het effect van het verwarmen van trombocyten tot 37°C werd eerder door hem onderzocht. "Als trombocyten gedurende één uur werden verwarmd bij 37°C leverde dit een kleine verbetering op van de *in vitro* en *in vivo* kwaliteitsparameters (Fijnheer *et al*). Op basis van de resultaten van deze studies was de verwachting dat het verwarmd toedienen van trombocyten onder druk niet zoveel effect zou hebben op de kwaliteit van de trombocyten. Het gebruik van een botnaald zou naar verwachting geen extra effect hebben, omdat het onder druk toedienen via een grote naald weinig shear stress zal opleveren." Het geheel was echter nog niet eerder onderzocht, dus werd besloten om dit te onderzoeken, zodat de vraag van Van Bohemen kon worden beantwoord. Daarvoor ging De Korte op zoek naar een bloedverwarmer met drukkamer, die kon worden gebruikt voor dit onderzoek. Hij deed hiervoor een beroep op de 37°Company, waarmee hij in eerdere onderzoeken had samengewerkt om hun bloed- en infuuswarmer te valideren voor gebruik met erythrocytenconcentraten. De 37°Company wilde graag meewerken en stelde hun Fluido® Compact systeem voor dit onderzoek beschikbaar, samen met de benodigde toedieningssystemen. De botnaalden, EZ-IO 45mm 15G intraossaal, werden voor dit onderzoek beschikbaar gesteld door de firma Teleflex.

Het onderzoek werd uiteindelijk uitgevoerd door Lara de Laleijne, senior analist bij de afdeling Product- en procesontwikkeling bij de Bloedbank van Sanquin. "Voor de proefopstelling werd een botnaald aan het standaard Fluido® Compact systeem bevestigd, die eindigde in een transferzak. Het systeem werd eerst met fysiologisch zout doorgespoeld en vervolgens kon een trombocytenconcentraat aan het Fluido® Compact systeem worden gekoppeld", vertelt De Laleijne, "Door een druk van 300 mm Hg (5 psi) aan te brengen in combinatie met gereguleerd afklemmen van de slang werd het trombocytenconcentraat met 90-120 mL/min door de disposable met verwarmer naar een transferzak geperst. Hierdoor kon bij het verwarmen en doorvoeren door de Fluido® Compact en de

Onderzoek

Kanker onderzoek bij Sanquin gefinancierd door het KWF

botnaald de situatie op de Spoedeisende Hulp worden nagebootst." Voor en na de gesimuleerde transfusie werden verschillende *in vitro* kwaliteitsparameters van de trombocytconcentraten getest, zoals mate van activatie en het optreden van celdood. Op deze manier werden vijf trombocytconcentraten in plasma/PASIII met een bewaartijd van vier tot zeven dagen getest. "We hebben gekozen voor producten in plasma/PASIII omdat die het gevoeligst zijn voor afwijkingen in de standaard bewaarcondities. Door het voorspoelen van het systeem met fysiologisch zout werden de trombocytconcentraten 10-30% verdund. Door deze verdunding was het volume na gesimuleerde transfusie hoger en de concentratie trombocyten juist lager. Als er al verschillen bij *in vitro* kwaliteitsparameters waren, dan werden die vooral veroorzaakt door de verdunding als gevolg van het voorspoelen van het systeem. Er konden geen veranderingen specifiek worden toegeschreven aan het onder druk en via een botnaald toedienen van verwarmde trombocytconcentraten."

Voor de artsen op de Spoedeisende Hulp hebben De Korte en De Laleijne dus geruststellend nieuws. Gebaseerd op het *in vitro* onderzoek dat bij Sanquin werd uitgevoerd, zal bij het toedienen van trombocytconcentraten via een intraossale toegang middels een botnaald naar verwachting de functionaliteit *in vivo* even goed zijn als via een intraveneuze toegang. Het onderzoek houdt hier niet op: het is een aanbeveling om de *in vivo* effecten nog nader te onderzoeken in een klinisch onderzoek. Dit zal nog een uitdaging worden voor de kliniek, omdat het hier om een heel specifieke populatie patiënten gaat.

Lieshout-Krikke *et al.* Effect on the quality of blood components after simulated blood transfusions using volumetric infusion pumps. *Transfusion* 2011;51(8):1835-9
 Fijnheer R *et al.* Beneficial effect of pre-transfusion warming of platelets prepared from buffy coats. *Lancet* 1990;335(8704):1524

Een succesvollere behandeling van kanker is een van de vijf hoofddoelen van Sanquin Research. Bloedcellen en bloedstamcellen die geleverd worden door Sanquin zijn al decennia lang een belangrijk onderdeel van de behandeling van kankerpatiënten. Behandeling van kankerpatiënten leidt vaak tot bloedarmoede en bloedingen, en dit wordt met transfusies verhinderd/verminderd. Van de bloedplaatjes gaat zelfs het grootste deel naar kankerpatiënten. Bij leukemie en bij sommige andere vormen van kanker, worden bloedstamcellen gegeven nadat de patiënt met cytotoxische antikanker geneesmiddelen is behandeld.

Daarnaast wordt al heel lang geprobeerd om eigen immuuncellen te stimuleren om kankercellen aan te vallen en op te ruimen. KWF Kankerbestrijding gaat twee onderzoeksprojecten van Sanquin wetenschappers financieren.

T cellen spelen een belangrijke rol in de afweer tegen tumorcellen. Daarbij spelen de door T cellen geproduceerde cytokines een rol, door de antitumoractiviteit van andere afweercellen te stimuleren of direct de tumorgroei te remmen. Die cytokines, waaronder interferon, zijn een potent, maar ook gevaarlijk wapen. Productie van cytokines op de verkeerde plaats, of op de verkeerde tijd, kan ernstige auto-immuniteit veroorzaken. Daarom produceren T cellen deze cytokines maar gedurende een beperkte tijd. Tumoren bevatten veel T cellen, maar deze zijn vaak niet actief en produceren geen interferon.

De activiteit van T cellen wordt (deels) hersteld door ze te isoleren uit tumormateriaal en in een kweekstelsel op te kweken. Toedienen van opgekweekte 'tumorinfiltrerende lymfocyten' (TILs) heeft tot genezing van patiënten met huidkanker geleid. Maar helaas leidt deze behandeling bij de meeste patiënten alleen tot gedeeltelijke genezing en vertraging van het ziekteproces. De productie van cytokines zoals interferon bepaalt in hoge mate hoe effectief T cellen zich tegen de kankercellen richten.

De groep van Monika Wolkers heeft beschreven dat tumorinfiltrerende lymfocyten wel inter-

feron mRNA maken, maar dat dit niet vertaald wordt in eiwit. Het doel is om een TIL-product te maken dat maximaal actief is tegen kankercellen. Daarvoor wil Wolkers het mechanisme van interferonproductie ontrafelen. Welke signalen in het tumorweefsel, en welke signalen onder celkweekcondities, remmen of activeren de vertaling van interferon mRNA naar eiwit? En als we dat mechanisme kennen, kunnen er dan middelen worden gevonden om de interferonproductie te stimuleren. Afweercellen die interferon blijven produceren, blijven ook in staat om tumorcellen aan te vallen en kunnen dan hopelijk kanker genezen.

Tumorcellen kunnen ook worden bestreden met antistoffen die aan de tumorcellen binden. Antistoffen zorgen ervoor dat afweercellen de tumorcellen kunnen vernietigen. Hierbij spelen onder andere neutrofiële granulocyten een rol. Het blijkt dat deze cellen steeds een fragment van de tumorcel verwijderen en daarmee de kankercellen kunnen doden, een mechanisme dat trogoptosis heet. De cellen in ons lichaam beschermen zich tegen deze aanval door het eiwit CD47 op het celoppervlak te tonen. Als CD47 bindt aan een receptor eiwit op neutrofiële granulocyten, SIRP α , dan geeft SIRP α een signaal af in de neutrofiële granulocyt waardoor deze de (tumor)cel die CD47 laat zien niet meer kan binden, en niet kan 'verslinden'. Wanneer de interactie tussen CD47 op de tumorcel en SIRP α op de neutrofiële granulocyt wordt voorkomen kan de neutrofiële granulocyt de tumorcel echter wel verslinden. Als tumorcellen geen CD47 tonen blijken antistoffen tegen tumorcellen veel effectiever te zijn als kankertherapie. Timo van den Berg en Hanke Matlung willen begrijpen hoe de binding van CD47 aan SIRP α de neutrofiële granulocyt als het ware verlamt. Het doel is onder andere om kankertherapie met antistoffen te verbeteren.

Recent door het KWF toegekende projecten

Monika Wolkers: 'Potentiating autologous T cell therapy by driving continuous IFN-gamma production within the tumor'

Timo van den Berg en Hanke Matlung: 'On the mechanism by which targeting CD47-SIRP α interactions potentiates antibody therapy in cancer'

Onderzoek