

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD Nr. 8381

Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen

6 januari 2010

SAMENVATTING

De “transfusiecomités”, die in de Belgische ziekenhuizen ten gevolge van het koninklijk besluit van 16 april 2002 werden opgericht, moeten – voor elke bloedcomponent – het gebruik en de transfusiepraktijken in hun ziekenhuis van dichtbij volgen. Uit dit toezicht en uit studies op grote schaal in bepaalde Europese landen, blijkt dat de transfusies niet in alle ziekenhuizen op dezelfde manier worden toegepast.

Om deze verschillen te verhelpen en aan de transfusiecomités een wetenschappelijke ondersteuning te geven, heeft de Hoge Gezondheidsraad, op vraag van de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, een handleiding opgesteld, om de goede transfusiepraktijken, die de Belgische ziekenhuizen moeten toepassen, te omschrijven.

In deze tekst worden de productiemodaliteiten aangegeven alsook de erkende indicaties voor transfusie van de momenteel bestaande bloedcomponenten evenals hun kostprijs. De producten worden los van de indicatiestelling beschreven. De regels van compatibiliteit, de structuur van het hemovigilantiesysteem en zijn verband met transfusievoorvallen worden ook aangesneden. Tot slot worden ook enkele ethische aspecten van de gerichte donatie en het weigeren van bloedtransfusie besproken.

Deze regels van goede praktijkvoering vormen een essentieel hulpmiddel dat tot doel heeft de kwaliteit en de veiligheid van de transfusieketen in de ziekenhuizen te verzekeren.

VOORWOORD

De eerste versie van deze handleiding werd opgesteld door de leden van de werkgroep “Bloed en bloedderivaten” van de Hoge Gezondheidsraad op vraag van de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft en is een referentiedocument met betrekking tot transfusie van bloedcomponenten (HGR, 2007). Drie jaar na de eerste versie was het hoog tijd om deze te updaten rekening houdend met de gebruikers bij wie verschillende enquêtes werden uitgevoerd. Zo kwam de tweede versie tot stand na herziening in het licht van de opmerkingen van het medische en paramedische personeel, de nationale (Bosly et al., 2007; Baele et al., 2008; De Backer et al., 2008; Vandekerckhove et al., 2010) en internationale (Popovsky, 1996; Klein & Anstee, 2005; COE, 2008; New et al., 2009) aanbevelingen en goede praktijken.

Volgens de Europese nomenclatuur wordt er onder bloedcomponenten (“bloedbestandelen”) verstaan erythrocytenconcentraten, bloedplaatjesconcentraten en vers ingevroren plasma. Men maakt dus een onderscheid tussen bloedcomponenten en plasmaderivaten, die “bloedproducten” genoemd worden. Het gebruik van bloedproducten die als geneesmiddelen op de markt worden gebracht, wordt in deze handleiding niet behandeld.

De handleiding is bedoeld voor de transfusiecomités van de ziekenhuizen, de zorgverleners (geneesheren en verpleegkundigen) en de verantwoordelijken van de bloedbanken en de laboratoria voor klinische biologie. De aanbevelingen met betrekking tot de transfusie-indicaties zullen gaandeweg door de Hoge Gezondheidsraad worden bijgewerkt.

De verdere organisatie van het transfusiegebeuren behoort tot de verantwoordelijkheid van iedere instelling afzonderlijk. De instelling kan deze aanbevelingen als basis nemen om het transfusiebeleid te bepalen en haar eigen procedures op te stellen, o.a. via het transfusiecomité.

Aanbevelingen betreffende buitengewoon bloedtekort (bv. in geval van een ernstige grieppandemie; HGR, 2007b; HGR, 2009) worden opgesteld naar aanleiding van de evolutie van de situatie en op de webpagina's van de Hoge Gezondheidsraad gepubliceerd.

Het bestaan van de aanbevelingen vervangt de klinische beoordeling van de arts bij een individuele patiënt niet. De arts dient zich in elk individueel geval af te vragen of de betreffende aanbevelingen kunnen worden toegepast en hij behoudt zijn verantwoordelijkheid voor de verstrekte zorg.

INHOUDSTAFEL

SAMENVATTING.....	2
VOORWOORD.....	3
INHOUDSTAFEL.....	5
1. INLEIDING.....	8
2. TRANSFUSIEVEILIGHEID.....	9
2.1. Selectie van donoren.....	9
2.2. Deleukocytering en virus-inactivatie.....	9
2.3. Spaarzaam omspringen met bloed en verantwoord gebruik van bloedcomponenten.....	11
2.4. Hemovigilantie en traceerbaarheid.....	12
3. BLOEDCOMPONENTEN.....	15
3.1. Soorten afname.....	15
3.2. Kwalificatie van de bloeddonatie.....	15
3.3. Erythrocytenconcentraten.....	16
3.3.1. Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor volwassenen.....	17
3.3.2. Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor zuigelingen.....	17
3.3.3. Gereconstitueerd bloed.....	17
3.3.4. Bestraald erythrocytenconcentraat.....	18
3.3.5. Gefenotypeerd erythrocytenconcentraat.....	18
3.3.6. CMV-negatieve bloedcomponenten.....	18
3.3.7. Cryogepreserveerd erythrocytenconcentraat.....	18
3.3.8. Gewassen erythrocytenconcentraat.....	19
3.4. Bloedplaatjesconcentraten.....	19
3.4.1. Standard bloedplaatjesconcentraten.....	20
3.4.2. Ééndonor bloedplaatjesconcentraat.....	20
3.4.3. Pathogeen-gereduceerd bloedplaatjesconcentraat.....	20
3.4.4. Bestraalde bloedplaatjesconcentraten.....	21
3.4.5. Gefenotypeerd en/of kruisproef negatief ééndonor bloedplaatjesconcentraat.....	21
3.5. Granulocytenconcentraat.....	21
3.6. Vers ingevroren menselijk plasma, virus-geïnactiveerd.....	22
3.7. Bijzonderheden voor bloedcomponenten afkomstig van geprogrammeerde autologe donatie.....	23
3.7.1. Autologe erythrocytenconcentraten.....	23
3.7.2. Autoloog plasma.....	23
3.7.3. Autologe bloedplaatjes.....	23
4. INDICATIES.....	24
4.1. Gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraten.....	24

4.2. Gedeleukocyteerde bloedplaatjesconcentraten	25
4.2.1. Therapeutische transfusie van bloedplaatjes	25
4.2.2. Profylactische transfusie van bloedplaatjes.....	26
4.3. Bestraalde erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten	29
4.4. Gefenotypeerde erythrocytenconcentraten	30
4.5. CMV-negatieve erythrocytenconcentraten	31
4.6. Cryogepreserveerde erythrocytenconcentraten.....	31
4.7. Gewassen erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten.....	31
4.8. Gefenotypeerde en/of kruisproef negatieve bloedplaatjesconcentraten.....	31
4.9. Granulocytenconcentraten	32
4.10. Vers ingevroren menselijk plasma, virus-geïnactiveerd.....	32
4.11. Bloedcomponenten afkomstig van geprogrammeerde autologe donatie.....	33
5. PRETRANSFUSIETESTEN	35
5.1. De bloedgroepbepaling	35
5.2. Kruisproefmethode (“ <i>crossmatch</i> ”).....	37
5.3. “ <i>Type and screen</i> ”-methode (opsporen van onregelmatige antistoffen).....	37
5.4. Selectie van bloedcomponenten	38
5.4.1. Erythrocytenconcentraten	38
5.4.2. Vers ingevroren plasma	40
5.4.3. Bloedplaatjesconcentraten.....	40
5.4.4. Granulocytenconcentraten	41
5.5. Nota over elektronische kruisproef	42
5.6. Protocollen.....	42
5.6.1. Compatibiliteitsrapport	42
5.6.2. Bloedgroepkaart	42
6. TRANSFUSIEPROCEDURES	43
6.1. Het respect van de bewaarcondities	43
6.1.1. Erythrocytenconcentraten	43
6.1.2. Bloedplaatjesconcentraten.....	44
6.1.3. Vers ingevroren plasma	44
6.2. Verificatie en verslaggeving van de transfusie.....	44
6.3. Uitvoering van de transfusie	45
6.3.1. Klinische parameters die vóór een transfusie bewaakt en geregistreerd moeten worden.....	46
6.3.2. Elementen die moeten gecontroleerd worden gedurende de uitvoering.....	46
7. TRANSFUSIEREACTIES	48
7.1. Ernstige onmiddellijke transfusiereacties.....	51
7.1.1. Acute hemolytische transfusiereactie	51
7.1.2. Bacteriële infecties na transfusie.....	53
7.1.3. Anafylactische reactie.....	55
7.1.4. Acut post-transfusioneel longletsel	56
7.1.5. Acut longoedeem.....	57
7.1.6. Andere complicaties die verbonden zijn aan overmatige transfusie	58
7.2. Uitgestelde ernstige transfusiereacties	58
7.2.1. Laattijdige immunologische hemolytische transfusiereactie.....	58
7.2.2. Virale infecties na transfusie	58
7.2.3. Post-transfusionele purpura	59

7.2.4. Graft-versus-host ziekte na transfusie	59
7.3. Het biologisch onderzoek.....	60
8. DE TRANSFUSIE IN DE NEONATALE PERIODE	62
8.1. De bloedcomponenten voor de neonatale periode.....	62
8.1.1. Het gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor zuigelingen	62
8.1.2. Het gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraat bestemd voor transfusie in utero.....	62
8.1.3. Het “gereconstitueerde volledig bloed”.....	62
8.1.4. Het gedeleukocyteerde bloedplaatjesconcentraat	63
8.1.5. Het virusgeïnactiveerde vers ingevroren plasma	63
8.2. De indicaties voor transfusie in neonatologie en bij zuigelingen	63
8.2.1. Transfusie in geval van anemie bij prematuren	64
8.2.2. Transfusie in geval van iatrogene anemie bij pasgeborenen	64
8.2.3. Transfusie van rode bloedcellen in utero	64
8.2.4. De wisseltransfusie wegens foeto-maternale incompatibiliteit	65
8.2.5. Transfusie in geval van een perinatale hemorragische shock	65
8.2.6. Transfusie in geval van zuurstofafhankelijkheid	65
8.2.7. Transfusie voor pasgeborenen onder ECMO.....	65
8.2.8. Transfusie van bloedplaatjes bij neonatale trombopenie	66
8.2.9. Transfusie van plasma wegens stollingsstoornissen	66
8.2.10. De indicaties voor CMV seronegatieve bloedcomponenten.....	67
8.3. Posologie.....	68
8.4. De pretransfusietesten	68
8.5. Bijzondere neveneffecten	69
8.6. De transfusieprocedures	70
9. ETHISCHE ASPECTEN.....	71
9.1. Gerichte donatie	71
9.2. Weigering van transfusie.....	72
10. REFERENTIES.....	73
11. BIJLAGEN.....	75
Bijlage 1: Weigering van bloedtransfusie door de Getuigen van Jehovah.....	75
Bijlage 2: Prijs van de bloedcomponenten.	79
12. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP.....	80

1. INLEIDING

De AIDS-pandemie en de ontdekking van het hepatitis C-virus (HCV) hebben in de jaren '80 in belangrijke mate bijgedragen tot de bewustmaking omtrent de potentiële risico's van transfusie. Zoals dat tien jaar daarvoor gold voor het hepatitis B virus (HBV), werd aangetoond dat ook het HIV- en het hepatitis C-virus door transfusie konden worden overgedragen. Sedertdien wordt het systematisch toepassen van het voorzorgsprincipe een prioritaire doelstelling om een maximale **veiligheid van transfusie** van bloed en bloedderivaten te verzekeren. Aanvankelijk waren de maatregelen vooral bedoeld om transmissie van de meest gevaarlijke virussen, met name hepatitis B en hepatitis C alsook HIV, te vermijden door een multifactoriële benadering met:

- gerichte selectie van bloeddonoren (o.a. door middel van een vragenlijst, zelfuitsluiting op basis van de relevante informatie);
- mogelijkheid voor de donor om op volstrekt vertrouwelijke wijze mede te delen dat zijn gift niet mag worden gebruikt;
- naast de screening van syfilis, systematische screening van elke bloeddonatie naar merkers voor besmetting door HIV, HCV en HBV virussen;
- efficiënte methodes van virus-inactivatie die kunnen toegepast worden op een steeds breder gamma van bloedcomponenten;
- standaardisatie van het transfusiebeleid om onnodige transfusies te beperken en aldus blootstelling aan bloedcomponenten te vermijden.

Algemeen wordt aangenomen dat door deze maatregelen het risico (residueel risico) om een virale infectie van het type HIV of HCV op te lopen via een transfusie zeer beperkt is geworden, minder dan $1/10^6$ bloeddonaties. Daarnaast mag men echter niet vergeten dat deze maatregelen menselijke fouten, zoals de verkeerde toediening van een bloedcomponent aan een persoon voor wie het niet bestemd was, niet kunnen voorkomen. Hemovigilantiesystemen dragen ongetwijfeld bij tot het beperken van dergelijke fouten.

2. TRANSFUSIEVEILIGHEID

2.1. Selectie van donoren

Gevaarlijke bloeddonthes kunnen grotendeels vermeden worden door:

- a) **zelfuitsluiting** van donoren waarvan het bloed een infectie zou kunnen overdragen via transfusie. Deze zelfuitsluiting hangt af van de definitie van **risicosituaties en -gedragingen** die gebaseerd is op epidemiologische gegevens en gaat gepaard met een consequent doorgevoerd beleid van informatie en responsabilisering van de donoren;
- b) een medische selectie om het al dan niet geschikt zijn voor bloeddonthes te bepalen op basis van een regelmatig bijgewerkte vragenlijst in functie van de epidemiologische gegevens;
- c) het toepassen van **serologische testen** die op elke donathes worden uitgevoerd en steeds meer performant zijn voor de detectie van antistoffen gericht tegen HIV-1, HIV-2 en HCV, en de aanwezigheid van het HBV virus, alsook een serodiagnose voor syfilis. Sedert oktober 2002 worden ze aangevuld met de genomische virusdetectie die HCV- en HIV-1-virussen vroegtijdig detecteert waardoor de periode tussen de infectie en de mogelijkheid tot detectie (de zogenaamde “vensterperiode”) maximaal ingekort kan worden.

2.2. Deleukocytering en virus-inactivatie

De **deleukocytering** werd in het begin toegepast om febrile reacties en anti-HLA allo-immunisatie te vermijden. Achteraf bleek dit ook een goede methode te zijn om sommige intra-leukocytaire virussen te verwijderen. Zo werd aangetoond dat de verwijdering van witte bloedcellen met grote waarschijnlijkheid toelaat om transmissie van het cytomegalovirus (CMV) te vermijden bij patiënten met een risico om een ernstige infectie te ontwikkelen zoals getransplanteerden en neonati. Dit is een aanvaardbaar alternatief voor het toedienen van een CMV-negatief concentraat van rode bloedcellen of van bloedplaatjes.

De transfusie van witte bloedcellen (die HLA klasse I en II antigenen uitdrukken) en/of van plaatjes (die HLA klasse I antigenen en ook plaatjes specifieke antigenen (HPA) uitdrukken) kan bij de patiënt een allo-immunisatie veroorzaken met productie van anti-HLA antistoffen en, zeldzamer, anti-HPA antistoffen. Deze allo-antistoffen kunnen allerlei transfusiereacties veroorzaken zoals koorts met rillingen bij transfusies of leiden tot zeer ernstige situaties van ongevoeligheid aan plaatjestransfusie. Anti-HLA antistoffen kunnen een bijkomend probleem stellen om een compatibel orgaan te vinden voor patiënten die wachten op een orgaantransplantatie. Al deze risico's vormen de basis om op alle bloedcomponenten een deleukocytering toe te passen.

In het oorspronkelijk koninklijk besluit van 12 maart 1998 werd de terugbetaling van leukofiltratie gedefinieerd en beperkt tot een minderheid van patiënten met immuundeficiëntie zoals de prematuren, patiënten met hematologische aandoeningen, neoplasieën of na orgaantransplantatie of nog bij patiënten die in aanmerking kwamen voor polytransfusie. Het ministerieel besluit van 21 december 2004 heeft tot gevolg gehad dat het “erythrocytenconcentraat” sinds 1 januari 2005 niet meer bestaat en vervangen wordt door “gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat”. Hetzelfde geldt voor bloedplaatjesconcentraten die sinds 1997 gedeleukocyteerd worden.

Vanuit een algemeen voorzorgsprincipe worden op bepaalde bloedcomponenten fysisch-chemische procedures toegepast die bedoeld zijn om een hele reeks pathogene agentia die door bloed worden overgedragen te inactiveren (onder andere de HIV, HBV en HCV virussen). De efficiëntie van de “solvent-detergent” methodes (chemische destructie van de dubbele vetlaag van virussen met envelop) is bewezen voor virussen met envelop. Deze methodes zijn daarentegen ondoeltreffend voor de inactivatie van niet-omhulde virussen zoals het hepatitis A-virus (HAV) en het parvovirus B19 alsook voor infectieuze agentia zoals de prionen. Mogelijks kunnen er in de toekomst virussen overgedragen worden die resistent zijn aan de bestaande inactivatietechnieken. De technieken van virus-inactivatie die de “solvent-detergent” methode en de pasteurisatie (opwarming tot 70°C) gebruiken, worden toegepast op grote hoeveelheden

plasma, gepoold in de centra voor fractionering. Ontwikkelingen werden recent aangebracht om voortaan ook vers ingevroren plasma dat bekomen is van één enkele donor te kunnen inactiveren. Er bestaan ook technieken voor de pathogenreductie van bloedplaatjes. Op dit ogenblik laat geen enkele techniek toe een routinematige virus-inactivatie te verrichten op het meest gebruikte bloedcomponent, met name rode bloedcellen.

2.3. Spaarzaam omspringen met bloed en verantwoord gebruik van bloedcomponenten

Door een audit omtrent het transfusiebeleid in de ziekenhuizen werd aangetoond dat het ontbreken van standaardisatie verantwoordelijk was voor een overmatig gebruik van sommige bloedcomponenten met o.m. als gevolg dat zieken onnodig werden blootgesteld aan transfusierisico's. Derhalve werden een aantal procedures uitgewerkt met het oog op standaardisatie en beperking van transfusie van bloed en bloedderivaten.

a) Standaardisatie van de **indicaties** voor transfusie

1. Rode bloedcellen en bloedplaatjes:

Het vastleggen van bepaalde drempels of *triggerwaarden*, m.a.w. minimale waarde van rode bloedcelparameters en van circulerende bloedplaatjes die vereist zijn om een transfusie voor te schrijven;

2. Vers ingevroren plasma:

Het voorschrijven van deze bloedcomponent die voornamelijk in de chirurgie wordt toegepast, is voortaan enkel gebaseerd op indicaties die voor terugbetaling in aanmerking komen.

b) Uitwerking van procedures van **autotransfusie**

Aanvankelijk waren deze procedures bedoeld om in de chirurgie het contact met allogeen bloed en daardoor transmissie van virussen of allo-immunisatie te beperken. Ze worden thans beperkt tot bijzondere indicaties.

Er bestaan ook technieken die door de anesthesisten en de chirurgen worden toegepast hetzij pre- of nog peroperatorioir en waarvan de belangrijkste de normovolemische hemodilutie is.

2.4. Hemovigilantie en traceerbaarheid

De Europese Unie definieert **hemovigilantie** als het geheel van controleprocedures in verband met ernstige ongewenste of onverwachte voorvallen of bijwerkingen bij donoren of ontvangers, als mede hun epidemiologische controle. Hemovigilantie is bedoeld om de veiligheid van transfusies te verbeteren door informatie in te zamelen omtrent ongewenste voorvallen of reacties die tijdens of na de transfusie voorkomen. Ze moet ook mogelijk maken om alle afgeleide componenten van de betrokken bloeddonatie tegen te houden of terug te roepen. De gegevens inzake hemovigilantie worden ingezameld en onderzocht zodat de medische gemeenschap op basis van betrouwbare informatie de nodige corrigerende maatregelen kan treffen om herhaling te vermijden.

De **traceerbaarheid** laat toe om zowel de receptor van elke afgeleverde bloedcomponent als alle donoren die hebben bijgedragen tot het fabriceren van de bloedcomponent, die aan een gegeven patiënt werd toegediend, te kunnen identificeren. Voor elk afgeleverd component moet ook elk ander bloedcomponent of geproduceerd derivaat van dezelfde donatie of van vroegere donaties van dezelfde bloeddonor kunnen worden opgespoord.

De **ziekenhuisbloedbanken** bewaren en distribueren bloedcomponenten in het ziekenhuis. Ze passen een kwaliteitssysteem toe en verzekeren de traceerbaarheid en de melding van ernstige ongewenste reacties en voorvallen voor de diensten van hun ziekenhuis. Deze reacties en voorvallen worden intern in het ziekenhuis gemeld alsook aan het bloedtransfusiecentrum door wie het wordt bevoorrad (koninklijk besluit van 17 februari 2005).

De **transfusiecomités** waarborgen dat de goede transfusiepraktijken afgestemd zijn op de klinische activiteiten in elk ziekenhuis (koninklijk besluit van 16 april 2002). De samenstelling van

het transfusiecomité voorziet de deelname van verantwoordelijken van diensten die te maken hebben met transfusie in het ziekenhuis, zoals verantwoordelijken van de diensten van intensieve zorgen, anesthesiologie, hematologie, neonatale geneeskunde alsook van het verpleegkundig departement, de apotheek en van de bloedbank en de bloedtransfusie-instelling. Het transfusiecomité dient regelmatig samen te komen, minstens twee keer per jaar. Zijn opdracht omvat de volgende punten:

- vastleggen van een transfusiebeleid dat gebaseerd is op wetenschappelijke evidentie;
- evaluatie van de transfusie activiteit in het ziekenhuis, verzameling van gegevens omtrent ongewenste reacties en voorvallen en het nemen van de nodige maatregelen om die te verhelpen;
- opstellen van een transfusiehandboek en permanente vorming van het personeel dat bij transfusie betrokken is.

Het **Hemovigilantiecentrum** van de federale administratie verzamelt gegevens omtrent ernstige ongewenste reacties alsook omtrent bepaalde ongewenste voorvallen met betrekking tot transfusies. De informatie wordt bekomen op basis van een ad hoc formulier dat door een contactpersoon in het ziekenhuis wordt ingevuld.

De ernstige ongewenste **bijwerkingen** die moeten gerapporteerd worden, zijn als volgt geclassificeerd:

1. ernstige niet-hemolytische febriële transfusiëreactie;
2. immuunhemolyse als gevolg van ABO-incompatibiliteit;
3. immuunhemolyse als gevolg van andere allo-antistoffen (onmiddellijke of uitgestelde transfusiëreactie);
4. niet-immune hemolyse;
5. post-transfusionele purpura;
6. ernstige allergische reactie type angio-oedeem;
7. anafylactische shock;
8. acuut post-transfusioneel longletsel

(TRALI - *transfusion related acute lung injury*);

9. post-transfusionele graft-versus-host ziekte;
10. post-transfusionele infectie: bacterieel;
11. post-transfusionele infectie: viraal;
12. post-transfusionele infectie: parasitair (malaria en andere);
13. acuut longoedeem door hartdecompensatie (circulatoire overvulling).

Er zijn ook menselijke vergissingen die beschouwd worden als ernstige ongewenste **voorvallen**:

1. verkeerde toediening van een bloedcomponent;
2. *near miss*: een vergissing die, indien ze niet tijdig werd vastgesteld, had kunnen leiden tot ernstige problemen. Voorbeelden:
 - een vergissing met betrekking tot de bloedgroepbepaling of tot de detectie van onregelmatige antistoffen;
 - de toediening van een verkeerd bloedcomponent.

Naast de melding van de aard van de transfusiereactie wordt ook gevraagd om de **ernst** ervan aan te duiden (graad 0 tot 4) alsook om het **causale verband** tussen de transfusie en de transfusiereactie te verduidelijken (gaande van N = niet evalueerbaar tot 0 = uitgesloten of weinig waarschijnlijk, 1 = mogelijk, 2 = waarschijnlijk, 3 = zeker). Tot slot wordt ook gevraagd om de **opvolging** van de episode op langere termijn te documenteren.

3. BLOEDCOMPONENTEN

3.1. Soorten afname

Afname van volledig bloed

Bloed dat tijdens de afname werd gemengd met het anticoagulans **CPD** (**C**itrate, **P**hosphate, **D**extrose) vormt de grondstof voor de bereiding van de verschillende bloedcomponenten. Door centrifugatie en overheveling in daarvoor aangepaste bloedzakken wordt het **volledig bloed** in een eerste tijd gesplitst in de primaire componenten plasma, *buffy coat* en erythrocytenconcentraat.

Afname door aferese

Door middel van een aferesetoestel is het mogelijk specifieke bloedcomponenten afzonderlijk af te nemen. Zo spreekt men van:

- erytraferese: afname van erythrocyten;
- trombaferese: afname van bloedplaatjes;
- plasmaferese: afname van plasma;
- leukaferese: afname van witte bloedcellen (granulocyten, hematopoïetische stamcellen, mononucleaire cellen, ...).

3.2. Kwalificatie van de bloeddonatie

In België zijn de bloeddonoren vrijwilligers en worden niet betaald. Naar aanleiding van iedere donatie wordt een confidentiële vragenlijst ingevuld alsook een medisch onderzoek verricht en worden er bloedtesten gedaan onder meer ter opsporing van bepaalde infecties.

De volgende testen moeten bij elke donatie verplicht worden uitgevoerd:

- a) anti-HCV en anti-HIV-1 en -2 antistoffen, alsook het HBs antigeen. Deze testen worden aangevuld met nucleïnezuuramplificatietesten (**Nucleic Acid Test of NAT**) van HCV en HIV-1 virussen;
- b) opsporingstest voor syfilis;
- c) bloedgroepbepaling;
- d) opsporen van onregelmatige antistoffen [enkel bij eerste bloeddonatie en na zwangerschap of transfusie];
- e) volledig hemogram.

In geval van een positieve reactie bij het opsporen van infectiemerkers wordt de bloeddonatie vernietigd en wordt de donor tijdelijk of blijvend uitgesloten van verdere donatie. De donor wordt hierover ingelicht.

Er bestaan andere infectiemerkers die niet systematisch opgespoord worden en die niet noodzakelijk leiden tot de uitsluiting van de donor in geval van positiviteit:

- a) anti-HBc antistoffen (zie referentie HGR, 2008);
- b) anti-CMV antistoffen;
- c) parasitaire aandoeningen die kunnen worden overgedragen via bloed (malaria).

3.3. Erythrocytenconcentraten

Erythrocytenconcentraten (**EC**) worden bekomen ofwel uit een eenheid volledig bloed ofwel door erytraferese. Ze worden gedeleukocyteerd en vervolgens in suspensie gebracht in een bewaarvloeistof **SAG-M** (**S**aline - **A**denine - **G**lucose- **M**annitol) of een gelijkwaardige oplossing. Deze bewaarvloeistof laat voldoende bewaartijd toe voor een gebruik tot 42 dagen mits de bloedcomponent bij een temperatuur van + 2 °C tot + 6 °C gehouden wordt.

Het aantal residuele leukocyten moet lager zijn dan 1×10^6 per producteenheid.

De bewaringsduur wordt tot 24 uur beperkt wanneer het gesloten systeem geopend werd.

De afname- en vervaldatum zijn op het etiket vermeld.

3.3.1. Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor volwassenen

Het gaat om een erythrocytenconcentraat waarvan het hemoglobinegehalte minstens 40 g is. Transfusie van een dergelijk concentraat bij een persoon van 70 kg verhoogt zijn hemoglobinegehalte met ongeveer 1 g/dL en het hematocriet met 3 %.

De evaluatie van de hemolyse moet lager zijn dan 0,8 % van de totale rode bloedcelmassa in de eenheid op vervaldatum.

3.3.2. Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor zuigelingen

Dit concentraat wordt bereid door splitsing van een erythrocytenconcentraat voor volwassenen. De inhoud komt overeen met 90 tot 100 mL volledig bloed.

De algemene kenmerken van deze bloedcomponent zijn in hoofdstuk 8 beschreven.

3.3.3. Gereconstitueerd bloed

Dit product wordt in het kader van een wisseltransfusie gebruikt. Voor de neonatale periode, wordt naar hoofdstuk 8 verwezen.

De reconstitutie gebeurt op basis van een erythrocytenconcentraat en een eenheid vers ingevroren plasma. Indien de procedure de opening van het gesloten systeem inhoudt, is de houdbaarheid beperkt tot 24 uur.

3.3.4. Bestraald erythrocytenconcentraat

De behandeling door ioniserende stralen (tussen 25 en 50 Gy) wordt toegepast op componenten die moeten worden toegediend aan patiënten met risico van post-transfusionele graft-versus-host reactie (zie Hoofdstuk 4). Het betreft patiënten die een immunodeficiëntie vertonen of nog patiënten met een HLA fenotype dat erg lijkt op het fenotype van de donor. Bestraling voorkomt de proliferatie van lymfocyten. Om schade (met als gevolg het vrijgeven van kalium bijvoorbeeld) aan rode bloedcellen te beperken moet de bestraling plaatsvinden binnen de 14 dagen na afname. Als gevolg van bestraling is de bewaartijd van rode bloedcellen verkort tot 28 dagen.

3.3.5. Gefenotypeerd erythrocytenconcentraat

Het betreft erythrocytenconcentraten die niet enkel werden gefenotypeerd voor **ABO** en **Rh D**, maar eveneens voor andere bloedgroepantigenen zoals **CEce**, **K**, **Fy**, **Jk** en **Ss**.

3.3.6. CMV-negatieve bloedcomponenten

Deze CMV-negatieve erythrocytenconcentraten zijn afkomstig van donoren die bij de donatie negatief zijn voor antistoffen tegen het cytomegalovirus (CMV).

3.3.7. Cryogepreserveerd erythrocytenconcentraat

Deze bereidingswijze wordt toegepast op erythrocytenconcentraten met een zeldzaam fenotype teneinde ze zo langdurig te kunnen bewaren. Het concentraat wordt binnen de 7 dagen na afname ingevroren, na toevoegen van een cryoprotectans (glycerol). Het wordt bewaard in een diepvriezer (- 80 °C), in stikstofdamp (- 150 °C) of in vloeibare stikstof (- 196 °C). Vóór het gebruik wordt het product ontdooid, gewassen om de glycerol te verwijderen en in suspensie gebracht in

fysiologische zoutoplossing of een additieve oplossing voor erythrocytenconcentraten. Dit vereist een bereidingstijd van enkele uren vóór het ter beschikking stellen.

Indien de procedure de opening van het gesloten systeem inhoudt, wordt de houdbaarheid tot 24 uur beperkt.

Het hemoglobinegehalte moet minstens 36 g bedragen na ontdooien en het finale volume bedraagt 220 mL \pm 40 mL.

3.3.8. Gewassen erythrocytenconcentraat

Dit erythrocytenconcentraat, waarvan het plasma door wassen verwijderd werd, is bestemd voor patiënten die antistoffen hebben tegen plasmaproteïnen, met name de anti-IgA, of voor patiënten die ernstige allergische reacties tegen plasmaproteïnen vertoond hebben. Het gehalte aan plasma-eiwitten is lager dan 0,5 g per eenheid. Indien de procedure de opening van het gesloten systeem inhoudt, wordt de houdbaarheid tot 24 uur beperkt en wordt een etiket met vermelding van deze nieuwe termijn aangebracht.

3.4. Bloedplaatjesconcentraten

Bloedplaatjesconcentraten kunnen ofwel door aferese ofwel uit volledig bloed worden bekomen. In dit laatste geval wordt de *buffy coat* na centrifugatie afgescheiden. Meerdere *buffy coats* worden gepoold om een standaard bloedplaatjesconcentraat te bekomen.

De bloedplaatjesconcentraten worden ofwel in eigen plasma ofwel in een mengsel bestaande uit ongeveer 1/3 plasma en 2/3 bewaarvloeistof voor bloedplaatjes (**PAS: Platelet Additive Solution**) bewaard. In bepaalde zeer bijzondere situaties van ernstige allergie voor plasmaeiwitten kan het plasma van het bloedplaatjesconcentraat worden verwijderd waarna dit laatste opnieuw in PAS in suspensie wordt gebracht; indien dit de opening van het gesloten systeem inhoudt, wordt de houdbaarheid tot 8 uur beperkt. Bloedplaatjesconcentraten worden in speciale plastieken zakken schuddend bewaard op een temperatuur tussen + 20 °C en + 24 °C gedurende maximum 5 tot 7 dagen. Deze bewaarcondities laten gasuitwisseling toe zodat de pH een waarde gelegen tussen

6,4 en 7,4 behoudt en de hemostatische activiteit optimaal blijft. Goed bewaarde bloedplaatjesconcentraten vertonen het *swirling* effect, een als werveling waarneembaar lichtbrekingseffect.

3.4.1. Standard bloedplaatjesconcentraten

Dit bloedcomponent wordt verkregen door samenvoeging van 4 tot 6 *buffy coats*, ieder *pool* bekomen uit volledig bloed, om een aantal bloedplaatjes voor transfusie te bekomen dat overeenkomt met een therapeutische dosis. Het aantal bloedplaatjes in een concentraat is variabel en bedraagt ongeveer $2,5$ à 4×10^{11} bloedplaatjes. Het uiteindelijke volume van de gepoolde plaatjes is evenredig met het aantal eenheden dat gepooled werd en schommelt tussen de 300 à 500 mL.

Het gehalte aan residuele leukocyten moet lager dan 1×10^6 zijn per *pool*.

3.4.2. Eéndonor bloedplaatjesconcentraat

Dit concentraat is afkomstig van één enkele donor en wordt bekomen door middel van aferese. Het bevat ongeveer 4×10^{11} bloedplaatjes met een residuele leukocyttaire contaminatie die lager is dan 1×10^6 per ééndonor concentraat.

Eéndonor bloedplaatjesconcentraten van een kleiner volume kunnen door splitsing bereid worden bv. voor gebruik in de neonatale periode (zie Hoofdstuk 8.1.4.).

3.4.3. Pathogeen-gereduceerd bloedplaatjesconcentraat

Het pathogeen-gereduceerd bloedplaatjesconcentraat is een concentraat dat een methode voor pathogeenreductie heeft ondergaan (HGR, 2008b; koninklijk besluit van 28 juni 2009).

3.4.4. Bestraalde bloedplaatjesconcentraten

De behandeling door ioniserende stralen (tussen 25 en 50 Gy) wordt toegepast op componenten die moeten worden toegediend aan patiënten met risico van post-transfusionele graft-versus-host reactie (zie Hoofdstuk 4). Bestraling voorkomt de proliferatie van lymfocyten. Ze wijzigt de houdbaarheid van het bloedplaatjesconcentraat niet.

3.4.5. Gefenotypeerd en/of kruisproef negatief ééndonor bloedplaatjesconcentraat

De fenotypering heeft betrekking op **HLA** en/of **HPA** plaatjesantigenen. Deze **gefenotypeerde** concentraten zijn bestemd voor patiënten die allo-immunisatie ontwikkeld hebben tegen HLA-antigenen (**anti-HLA**) of HPA-antigenen (**anti-HPA**) als gevolg van zwangerschap (waardoor een allo-immune neonatale trombopenie wordt geïnduceerd), transfusies of transplantatie. Wanneer dergelijke patiënten refractair zijn tegenover plaatjestransfusies (zie Hoofdstuk 4.8.) is dit type van plaatjesconcentraten aangewezen. Een compatibel bloedplaatjesconcentraat kan ook door een kruisproef worden uitgezocht.

3.5. Granulocytenconcentraat

Een granulocytenconcentraat wordt bekomen door aferese bij één enkele donor.

Het rendement van de aferese kan worden verhoogd door de donor op voorhand te conditioneren door middel van corticosteroïden en/of een groeifactor zoals G-CSF. Het concentraat bevat minstens 1×10^{10} granulocyten per eenheid.

Granulocytenconcentraten moeten vóór transfusie bestraald worden.

De transfusie van granulocytenconcentraten moet zo snel mogelijk na afname gebeuren aangezien de bewaringsduur maximum 24 uur bedraagt, bij een temperatuur gelegen tussen + 20 °C en + 24 °C.

Een granulocytentransfusie is uitsluitend aangewezen voor patiënten met neutropenie (< 500 neutrofielen/ μ L) die aan een ernstige antibioticaresistente bacteriële infectie of schimmelinfectie lijden. Deze indicaties blijven uitzonderlijk en moeten worden gesteld in overleg met het bloedtransfusiecentrum. De posologie bedraagt een concentraat per dag tot de infectie genezen is of tot het aantal circulerende granulocyten bij de patiënt groter is dan 500/ μ L.

3.6. Vers ingevroren menselijk plasma, virus-geïnactiveerd

Het plasma kan uit volledig bloed of door aferese worden bekomen.

De virusinactivatie kan worden toegepast:

- op ééndonor plasma: deze procedure wordt toegepast in bloedtransfusie-instellingen door gebruik te maken van een methode van belichting in combinatie met diverse agentia (methyleenblauw, psoraleen, riboflavine, ...). Het gebruikte plasma afkomstig van donoren die geen risicofactoren vertonen om allo-immunisatie te veroorzaken (zwangerschap, transfusie, ...);
- op *pools* van meer dan duizend eenheden: deze procedure wordt door de farmaceutische industrie toegepast onder vorm van de “solvent-detergent” methode. Dit product wordt als geneesmiddel geregistreerd.

De hoeveelheid albumine en immunoglobulines alsook andere plasmaproteïnen in virus-geïnactiveerd vers plasma is equivalent aan die van humaan plasma. De activiteit van factor VIII moet minstens 50 % bedragen van de initiële waarde. Er mogen geen onregelmatige antistoffen aanwezig zijn die klinisch relevant zijn.

De bewaringsduur hangt af van de opslagtemperatuur. De vervaldatum wordt op het etiket van het product vermeld. Voor vers ingevroren plasma dat virus-geïnactiveerd wordt, bedraagt de bewaringsduur één jaar op een bewaartemperatuur die lager is dan - 30 °C, 6 maanden op een

temperatuur tussen - 25 °C en - 30 °C en drie maanden op een temperatuur tussen - 18 °C en - 25 °C.

Het plasma wordt omwille van zijn fragiliteit zorgvuldig behandeld zolang het bevroren is. Het moet in de dubbele verpakking ontdooid worden in een goed onderhouden waterbad tussen + 30 °C en + 37 °C of in een daarvoor aangepast apparaat overeenkomstig de aanbevelingen van de fabrikant. Het zakje moet voorzichtig gemengd worden. Het ontdooid product mag niet opnieuw ingevroren worden.

3.7. Bijzonderheden voor bloedcomponenten afkomstig van geprogrammeerde autologe donatie

3.7.1 Autologe erythrocytenconcentraten

Deze bloedcomponenten zijn ook gedeleukocyteerd (ministerieel besluit van 28 juni 2009).

3.7.2. Autoloog plasma

Dit plasma is niet virus-geïnactiveerd.

3.7.3. Autologe bloedplaatjes

Deze bloedplaatjes kunnen voor experimentele doeleinden ingevroren worden om in uitzonderlijke omstandigheden gebruikt te worden (ernstige allo-immunisaties die tot een moeilijke transfusionele situatie leiden).

Sommige bloedcomponenten die hierboven werden besproken hebben geen eigen RIZIV-code. De prijzen van enkele bloedcomponenten zijn in bijlage 2 opgenomen.

4. INDICATIES

Aangaande de transfusie in de neonatale periode worden de verschillende indicaties in Hoofdstuk 8.2. voorgesteld.

4.1. Gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraten

De toediening van rode bloedcellen vormt slechts een deel van de algemene therapie die tot doel heeft een onevenwicht tussen zuurstoftransport en zuurstofvraag te verbeteren. Vooraleer tot een transfusie over te gaan, moet de zuurstofvraag in acht worden genomen alsook de andere beslissende elementen met betrekking tot zuurstofaanbod zoals oxygenatie van arterieel bloed en hartslagvolume.

De toename van de zuurstofaanvoer lijkt niet te vereisen dat systematisch verse eerder dan bewaarde rode bloedcellen worden toegediend. Met betrekking tot de toediening van grote hoeveelheden afgenomen rode bloedcellen en die sinds meer dan 10 dagen werden bewaard, is het momenteel op basis van de bestaande gegevens niet mogelijk een aanbeveling op te stellen.

Onder 45 g hemoglobine/L is er onmiddellijk levensgevaar.

Onder 70 g hemoglobine/L moet de volgende vraag worden gesteld: “Waarom geen transfusie geven?”.

Boven 70 g hemoglobine/L moet de volgende vraag worden gesteld: “Waarom een transfusie geven?”.

Bij intermediaire waarden – tussen 70 en 100 g hemoglobine/L – hangt de indicatie voor transfusie af van de medische beoordeling. Om een beslissing te nemen moet de geneesheer rekening houden met klinische elementen (zoals de snelheid waarmee de bloedarmoede zich heeft ingesteld en de leeftijd van de patiënt) alsook met factoren van comorbiditeit (cardiorespiratoire aandoeningen en ernstige sepsis).

Boven 100 g hemoglobine/L is een transfusie zelden nodig.

Patiënten met symptomen ten gevolge van de anemie moeten een transfusie krijgen en na transfusie moeten hun symptomen opnieuw geëvalueerd worden. Bepalen van de hemoglobineconcentratie na bloedtransfusie is nuttig om de doeltreffendheid van de behandeling op te volgen en laat toe overtransfusie te vermijden.

Patiënten die lijden aan chronische aandoeningen die gepaard gaan met een anemie kunnen nood hebben aan herhaalde bloedtransfusies. Bij deze patiënten is het wenselijk hogere hemoglobineconcentraties (dan bv. na een bloedverlies) te bekomen na elke transfusie-episode teneinde aanvaardbare hemoglobinegehalten tussen de transfusiemomenten te verzekeren en zo hoog risico situaties te vermijden.

4.2. Gedeleukocyteerde bloedplaatjesconcentraten

De transfusie van bloedplaatjes is bedoeld om de hemostase te verbeteren bij patiënten die te maken hebben met een kwantitatief (trombopenie) of kwalitatief (trombopathie) tekort aan bloedplaatjes.

Een bloedplaatjestransfusie kan therapeutisch bedoeld zijn of ook profylactisch, bv. bij patiënten die lijden aan oncologische aandoeningen en die chemotherapie krijgen of bij patiënten bij wie een hematopoïetische stamceltransplantatie werd verricht.

Bij een volwassene van 70 kg verhoogt een transfusie van een therapeutische dosis van 4×10^{11} plaatjes het in het bloed circulerende niveau van bloedplaatjes met ca. 40.000/ μ L.

4.2.1. Therapeutische transfusie van bloedplaatjes

In een therapeutische context is een geïsoleerde trombopenie op zich geen indicatie voor een plaatjestransfusie. Er moet ook een hemorragisch beeld aanwezig zijn dat duidelijk kan worden

toegeschreven aan de trombopenie en/of een deficiënte bloedplaatjesfunctie (trombopathie). Bij sommige aandoeningen zoals de immune trombopenie (ITP), heparine-geïnduceerde trombopenie of gedissemineerde intravasculaire coagulopathie mag niet onmiddellijk de indicatie voor plaatjestransfusie gesteld worden tenzij in het geval van een bloeding. Trombotische trombopenische purpura is daarentegen een contra-indicatie. Voor heparine-geïnduceerde trombopenie wijzen recente gegevens erop dat toediening van bloedplaatjes toch aangewezen zou zijn in geval van een bloeding.

4.2.2. Profylactische transfusie van bloedplaatjes

De beslissing om een profylactische plaatjestransfusie toe te passen moet afhankelijk zijn van verschillende factoren:

- a) Indien geen ongunstige factoren aanwezig zijn (koorts, hyperleukocytose, stollingsproblemen of snelle daling van het aantal bloedplaatjes) bedraagt de drempelwaarde voor een profylactische bloedplaatjestransfusie **10.000 bloedplaatjes per μL** . Wanneer ongunstige factoren aanwezig zijn is het aangewezen om de drempel te verhogen tot 20.000/ μL .

- b) De uitvoering van invasieve procedures:
Heelkundige ingrepen vereisen voor alle veiligheid een hogere waarde van de bloedplaatjes, in de orde van **50.000 bloedplaatjes/ μL** , waarbij erover gewaakt dient te worden dat dit niveau enkele dagen aangehouden wordt tot een goede wondheling bekomen is. Voor interventies met minder invasief karakter (bv. het plaatsen van een centrale katheter of een transjugulaire leverbiopsie) is een waarde van **30.000 bloedplaatjes/ μL** voldoende. Beenmergonderzoek door middel van beenmergaspiraaf of -biopsie vereist geen profylactische plaatjestransfusie.

c) De evaluatie van de **efficiëntie van de bloedplaatjestransfusie**:

De overleving of het post-tranfusioneel rendement kan worden ingeschat op basis van

- het aantal bloedplaatjes, 24 uur na transfusie;
- de berekening van het **CCI** (*corrected count increment*), uitgedrukt in μL of L , 10 tot 60 minuten of 24 uur na transfusie.

$$\text{CCI} = \frac{[\text{Conc plaatjes post-transf.} - \text{Conc plaatjes pre-transf.}] \times \text{Lichaamsoppervlakte} \times 10^{11}}{\text{Aantal getransfundeerde bloedplaatjes}}$$

Conc plaatjes (concentratie bloedplaatjes) uitgedrukt in $10^3/\mu\text{L}$ of in $10^9/\text{L}$

Lichaamsoppervlakte uitgedrukt in m^2

Na een tijdspanne van 10 tot 60 minuten post transfusie kan een CCI hoger dan $7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ of $10^9/\text{L}$ als voldoende beschouwd worden. 24 uur post transfusie is een CCI hoger dan $4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ of $10^9/\text{L}$ voldoende.

Als voorbeeld:

$$\text{CCI} = \frac{[35 \times 10^3/\mu\text{L} - 10 \times 10^3/\mu\text{L}] \times 1,73 \times 10^{11}}{4 \times 10^{11}} = 10,8 \times 10^3/\mu\text{L}$$

d) **Bloedplaatjestransfusierefractairiteit**:

De opbrengst van een plaatjestransfusie dient opgevolgd te worden om het verschijnen van een **bloedplaatjestransfusierefractairiteit** te kunnen vaststellen.

De diagnose van refractairiteit wordt gesteld als de toediening van tenminste twee ABO compatibele bloedplaatjesconcentraten tot een niet-voldoende “transfusiedoeltreffendheid” (*corrected count increment*, CCI; verbetering van de klinische symptomatologie) leidt.

Wanneer bloedplaatjestransfusierefractairiteit wordt vastgesteld, dienen eerst de klinische factoren geëvalueerd te worden die geassocieerd zijn met te lage opbrengst van de plaatjestransfusie.

In afwezigheid van duidelijke klinische factoren dient er gezocht te worden naar een immunologische oorzaak en moeten in de eerste plaats anti-HLA en/of anti-HPA antistoffen opgespoord worden. De testen moeten de opsporing van cytotoxische en niet-cytotoxische anti-HLA antistoffen omvatten.

Voor patiënten met allo-immune refractaire trombocytopenie, dienen compatibele bloedplaatjesdonoren geselecteerd te worden om de transfusieopbrengst te verbeteren.

De selectie kan gebaseerd zijn op kruisproeftechnieken of afhankelijk zijn van HLA-A en HLA-B antigenen (*best match*).

Wanneer HLA compatibele bloedplaatjesconcentraten niet resulteren in een voldoende plaatjesopbrengst (CCI) bij allo-immune patiënten dienen andere oorzaken van refractairiteit overwogen te worden zoals niet immuun verbruik en anti-HPA antistoffen.

De ontwikkeling van anti-HPA antistoffen is weinig frequent. De anti-HPA antistoffen worden heel zelden in het serum teruggevonden zonder gelijktijdige aanwezigheid van anti-HLA antistoffen, terwijl 6 tot 25% van de sera die anti-HLA antistoffen bevatten, ook anti-HPA antistoffen kunnen vertonen.

Er kon niet worden aangetoond dat de allo-immune patiënt enig klinisch voordeel trekt van de profylactische toediening van incompatibele bloedplaatjes die geen aanvaardbare opbrengst veroorzaakt.

De systematische deleukocytering van de bloedcomponenten vóór de bewaring van de bloedplaatjes (of erythrocytenconcentraten) beperkt de anti-HLA allo-immunisatie.

De kwaliteit van bloedplaatjesconcentraten afkomstig van meerdere donoren (“bloedplaatjespool”) is gelijk aan die van de bloedplaatjesconcentraten afgenomen bij één enkele donor.

4.3. Bestraalde erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten

Lymfocyten aanwezig in de verschillende bloedcomponenten kunnen een allereactie veroorzaken met proliferatie en aldus leiden tot de graft-versus-host ziekte na transfusie (zie Hoofdstuk 7.2.4.). Deze reactie komt voor bij risicopatiënten, hoofdzakelijk diegenen die een congenitale of verworven immuundeficiëntie vertonen. Er werden enkele gevallen vastgesteld bij gerichte intrafamiliale bloeddones waar een grote overeenkomst in histocompatibiliteitsantigenen tussen donor en receptor als mogelijke oorzaak werd vooropgesteld. Als voorzorgsmaatregel worden alle componenten bestraald, die afkomstig zijn van familieleden of van een HLA-identieke donor.

De technieken voor pathogenreductie toegepast op bloedplaatjesconcentraten maken het mogelijk de bestraling te vermijden.

De algemeen aanvaarde indicaties voor bestraling van bloedcomponenten zijn:

- a) **intrafamiliale transfusies** (gerichte donatie) of HLA-identieke bloedplaatjes;

- b) **ontvangers van transplantaties**
 - van hematopoïetische stamcellen:
 - autologe: gedurende het eerste jaar na de transplantatie;
 - allogene: levenslang;
 - van organen waarna immunosuppressieve behandeling wordt toegediend (gebruik van ATG [antithymusglobuline]);

- c) **patiënten met neoplastische aandoeningen**
 - lymfoom van Hodgkin;
 - neoplasieën waarbij intensieve chemotherapie wordt toegepast op basis van purine analogen (fludarabine, cladribine of pentostatine);

- d) **aplastische anemie** onder behandeling met immuunsuppressie (gebruik van ATG [antithymusglobuline]);

- e) **congenitale immunodeficiënties**, voornamelijk aandoeningen die gepaard gaan met een gebrek aan cellulaire immuniteit.

4.4. Gefenotypeerde erythrocytenconcentraten

Deze **gefenotypeerde** concentraten zijn voornamelijk bestemd voor patiënten die door meerdere bloedtransfusies en/of zwangerschappen allo-immunisatie vertonen. In het vooruitzicht van regelmatige transfusies (bv. congenitale hematologische aandoeningen) zou het gebruik van gefenotypeerde concentraten (Rh en Kell) om allo-immunisatie te voorkomen kunnen worden overwogen hoewel dit in de dagelijkse praktijk niet altijd haalbaar is.

4.5. CMV-negatieve erythrocytenconcentraten

Het gebruik van deze componenten is aangewezen in geval van intra-uteriene transfusie of in de neonatologie (zie Hoofdstuk 8.2.) en in geval van allogene hematopoïetische stamceltransplantaties indien zowel de donor als de receptor van het transplantaat CMV-seronegatief zijn.

Gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraten zijn een aanvaardbaar alternatief voor CMV-negatieve erythrocytenconcentraten.

4.6. Cryogepreserveerde erythrocytenconcentraten

Cryopreservatie wordt op rode bloedcellen met een zeldzaam fenotype toegepast die bestemd zijn voor patiënten met een zeldzame bloedgroep of in geval van poly-immunisatie met aanwezigheid van allo-antistoffen die het vinden van compatibel bloed zeer moeilijk maken.

4.7. Gewassen erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten

Bloedcomponenten worden gewassen als ernstige reacties van het type anafylactische shock optreden als gevolg van allergie aan sommige plasma eiwitten bv. anti-IgA antistoffen.

4.8. Gefenotypeerde en/of kruisproef negatieve bloedplaatjesconcentraten

Deze concentraten zijn bestemd voor patiënten met trombopenie en die allo-immunisatie ontwikkeld hebben als gevolg van zwangerschap, transfusies of transplantatie. Deze concentraten zijn aangewezen bij patiënten met een refractaire toestand voor wie plaatjestransfusies ondoeltreffende zijn (zie 4.2.2.d).

4.9. Granulocytenconcentraten

De toediening van granulocytenconcentraten blijft een experimentele behandeling als gevolg van het ontbreken van studies die het nut ervan hebben aangetoond.

Deze concentraten zijn dan ook enkel in uitzonderlijke gevallen bestemd voor de behandeling van patiënten met neutropenie en ernstige bacteriële of schimmelinfecties die niet reageren op gerichte antibiotische therapie. De indicatie voor granulocytentransfusies blijft uitzonderlijk en moet geval per geval gesteld worden in overleg met het bloedtransfusiecentrum.

4.10. Vers ingevroren menselijk plasma, virus-geïnactiveerd

Vers ingevroren plasma wordt toegediend om stollingsstoornissen te verhelpen en niet om de volemie te herstellen.

Transfusie van vers ingevroren plasma wordt voor de volgende indicaties terugbetaald (koninklijk besluit van 23 november 2006):

- geïsoleerde stollingsfactor deficiënties (factor V, factor XI);
- accidentele overdosering van vitamine K antagonisten met bloedingneiging voor gevolg;
- massieve bloedingen met een gecombineerd tekort aan stollingsfactoren of in geval van trombolysen;
- trombotische trombopenische purpura of ziekte van Moschcowitz;
- neonatale wisseltransfusies.

Hierbij dient opgemerkt dat de aanwezigheid van anti-IgA antistoffen die frequent worden teruggevonden bij personen met IgA-deficiëntie (< 5 mg/dL) een contra-indicatie vormt voor toediening van plasma omwille van het risico van anafylactische reacties.

4.11. Bloedcomponenten afkomstig van geprogrammeerde autologe donatie

De indicaties ervan zijn over de jaren heen veranderd. Aanvankelijk werd geprogrammeerde autologe donatie vooral toegepast in de context van heelkundige ingrepen op het gebied van de orthopedie, de plastische heekunde of de stomatologie met als doel om een op voorhand vastgelegde hoeveelheid bloed te kunnen transfunderen. Ondertussen zijn geprogrammeerde autologe donaties zeldzaam geworden en zijn ze voornamelijk gericht om oplossingen te bieden aan immuno-hematologische problemen zoals anti-erythrocytaire hyperimmunisatie waardoor het vinden van een compatibele eenheid zeer moeilijk wordt.

Enkele beperkingen van geprogrammeerde autologe donatie moeten benadrukt worden:

- a) het systematisch voorschrijven van autologe transfusies is niet te verantwoorden omdat het bloed, wanneer niet toegediend, vernietigd moet worden. Het hergebruik ervan in een gewoon allogene circuit is immers verboden;
- b) als de virale merkers (HBV, HCV en HIV) positief zijn, dan wordt het autoloog bloed vernietigd om het risico van introductie van dit gecontamineerd bloed in de bloedbank absoluut te vermijden;
- c) geprogrammeerde autologe donatie biedt geen bescherming tegen menselijke vergissingen (verkeerde toediening) en bacteriële contaminatie.

Autologe transfusie kan niet voorgesteld worden bij patiënten waarvan de algemene toestand te slecht is of nog in geval van onvoldoende beschikbaarheid of medewerking van de patiënt.

Ernstige hartaandoeningen, zoals ernstige coronaire insufficiëntie of aortastenose, of nog een actieve infectie of een veralgemeende neoplasie vormen klassieke contra-indicaties. Over het algemeen aanvaardt men patiënten die van een neoplastische aandoening genezen of vermoedelijk genezen zijn (cervix- of prostaatcarcinoom).

De afname (ongeveer 7 mL/kg of 400 tot 500 mL) gebeurt in het bloedtransfusiecentrum a rato van één eenheid per week (meestal 1 tot 3 eenheden), waarbij de laatste afname ten laatste 72 uur voor de ingreep moet plaatsvinden. Vanaf de eerste donatie worden ijzerpreparaten (per os) voorgeschreven.

5. PRETRANSFUSIETESTEN

Pretransfusietesten verschillen per bloedcomponent. Vóór transfusie van erythrocyten of granulocyten omvatten ze eerst een **bloedgroepbepaling** gevolgd door een **kruisproef** (“*crossmatch*” methode) of een **opsporing van onregelmatige antistoffen** (“*type and screen*”-methode) in combinatie met een bloedgroepbepaling in dit laatste geval. Het doel van deze testen is het voorkomen van hemolytische transfusiereacties.

Twee soorten antistoffen kunnen in feite een reactie van intra- of extravasculaire hemolyse veroorzaken indien de compatibiliteitsregels niet worden nageleefd:

- anti-A en anti-B antistoffen (ABO-compatibiliteitsregels);
- onregelmatige antistoffen (moeten vóór elke transfusie worden opgespoord).

Voor alle andere bloedcomponenten is een bloedgroepbepaling voldoende. Het verdient evenwel aanbeveling vóór transfusie van elk bloedcomponent een elektronische kruisproef te verrichten.

5.1. De bloedgroepbepaling

Een ABO Rh D-bloedgroepbepaling berust op de volgende elementen:

- De antigenen A en B op de rode cellen (voorproef) en de antistoffen in het serum tegen A en B (tegenproef) zijn bepaald en éénduidig geïnterpreteerd (zie Tabel 1);

Tabel 1: Immunologische kenmerken (antigenen en antistoffen) afhankelijk van de ABO-bloedgroep.

Bloedgroepen	Antigenen (op erythrocyten)	Antistoffen (in plasma)	Frequentie (Kaukasiërs)
A	A	anti-B	45 %
O	Geen A en B	anti-A en anti-B	43 %
B	B	anti-A	9 %
AB	A en B	Geen anti-A en anti-B	3 %

- Bovenstaande bepalingen zijn uitgevoerd op **twee goed geïdentificeerde en onafhankelijk van elkaar afgenomen stalen**.

Enkele bijzondere punten moeten worden onderstreept:

- Indien de "**type and screen**" methode gebruikt wordt, moet de ABO-bepaling op het pretransfusiestaal worden gecontroleerd;
- Indien de **kruisproef**methode gebruikt wordt en deze uitgevoerd wordt op een ander staal dan dat gebruikt werd om de bloedgroep te bepalen (op een ander tijdstip afgenomen) hoeft er niet gewacht te worden op de tweede ABO-bepaling alvorens de transfusie toe te dienen (compatibiliteitstest kan als ABO-bepaling dienen);
- **Bloedgroepgegevens** van een geldig bloedgroepkaartje (naam, voornaam, geboortedatum, identificatie laboratorium, datum test) opgesteld in een ander laboratorium kunnen worden overgenomen en vervangen hierbij één bloedgroepbepaling. Deze gegevens vervangen nooit een bloedgroepbepaling wegens het gevaar van transcriptiefouten. M.a.w. wanneer de bloedgroep van het bloedgroepkaartje overeenstemt met de bloedgroepbepaling op één staal van dezelfde patiënt kan de bloedgroep worden gevalideerd;
- Bij **pasgeborenen** en **zuigelingen** tot drie maand oud wordt geen rekening gehouden met de resultaten van de tegenproef (zie Hoofdstuk 8);

- Gezien menselijke fouten in **urgentie** vaker voorkomen, is het belangrijk dat het ziekenhuistransfusiecomité de voorwaarden bepaalt waaronder transfusies mogen plaats vinden zonder twee bloedgroepbepalingen.

5.2. Kruisproefmethode (“*crossmatch*”)

Bij de kruisproef wordt serum of plasma van de patiënt getest met erythrocyten van de transfusie-eenheid. De gebruikte methode moet toelaten ABO-antistoffen en klinisch relevante onregelmatige antistoffen op te sporen.

De kruisproefmethode is steeds vereist indien het resultaat van het opsporen van onregelmatige antistoffen positief is ook bij foetussen en zuigelingen jonger dan drie maanden. In deze laatste gevallen wordt het gebruik van serum of plasma van de moeder voor de kruisproef aanbevolen.

Wanneer vroeger één of meerdere klinisch significante onregelmatige antistoffen aangetoond werden, moet daarmee blijvend rekening gehouden worden ook als deze antistoffen niet meer opgespoord kunnen worden om herstimulatie te vermijden.

Indien de patiënt een transfusie heeft ontvangen in de laatste drie maand of, in geval van een vrouw, indien zij zwanger was, is het resultaat van de kruisproef slechts geldig tot 72 uur na de bloedafname.

5.3. “*Type and screen*”-methode (opsporen van onregelmatige antistoffen)

Bij deze methode wordt serum of plasma van de patiënt getest tegen testerythrocyten waarop het geheel van de klinisch relevante antigenen tot expressie komen. Hierbij wordt een methode gebruikt die gevalideerd is voor de detectie van klinisch relevante onregelmatige antistoffen.

Deze methode laat immers toe om iedere isogroep bloedcomponent praktisch onmiddellijk toe te wijzen aan de patiënten zodra het vaststaat dat de patiënt zal getransfundeerd worden op voorwaarde dat de opsporing van antistoffen negatief is.

Als men voor deze methode kiest, is een ABO-compatibiliteitstest een absolute vereiste. Deze controle kan ofwel door een laboratoriumtest ofwel door een elektronische compatibiliteit gebeuren.

Het resultaat moet negatief zijn om tot transfusie over te gaan.

Wanneer de patiënt onregelmatige antistoffen heeft moet een kruisproefmethode uitgevoerd worden. Wanneer vroeger een of meerdere klinisch significante onregelmatige antistoffen aangetoond werden, moet daarmee blijvend rekening gehouden worden om herstimulatie te vermijden, ook als deze antistoffen niet meer opgespoord kunnen worden.

Indien de patiënt een transfusie heeft ontvangen in de laatste drie maand voor de opsporing van onregelmatige antistoffen of, in geval van een vrouw, indien zij zwanger was gedurende dezelfde periode, is het resultaat van de “*type and screen*”-methode slechts geldig tot 72 uur na de bloedafname.

5.4. Selectie van bloedcomponenten

5.4.1. Erythrocytenconcentraten

De voorkeur moet aan de **isogroep** transfusie worden gegeven.

Bij patiënten met klinisch significante onregelmatige anti-erythrocyten antistoffen dienen erythrocytenconcentraten te worden toegediend die negatief zijn voor het antigeen waartegen de antistoffen gericht zijn.

Bij vrouwelijke patiënten die jonger zijn dan 45 jaar en bij chronisch getransfundeerde patiënten is het wenselijk dat Rh- en Kell-compatibiliteit nagestreefd wordt, om aldus het immunisatierisico en bijgevolg het optreden van een hemolytisch accident of van hemolytische ziekte bij de neonatus te beperken.

Bij patiënten met onregelmatige anti-erythrocyten auto-antistoffen die met alle cellen van het panel reageren en bij wie alle uitgevoerde kruisproeven positief zijn, dient transfusie vermeden te worden en bijkomende analyses uitgevoerd te worden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten met auto-immuun hemolytische anemie of met medicament-geïnduceerde anemie. Als de transfusie echter klinisch onontbeerlijk is, wordt de voorkeur gegeven aan een erythrocytenconcentraat dat Rh en K fenotype-identisch of fenocompatibel is met dat van de patiënt.

Bij vitale urgenties is het niet altijd mogelijk op de bloedgroepbepaling te wachten alvorens een transfusie te verrichten. Het is belangrijk in die gevallen dat, alvorens tot transfusie wordt overgegaan, de nodige bloedstalen voor bloedgroepbepaling en bepaling van onregelmatige antistoffen worden afgenomen en deze in urgentie eventueel samen met het bloedgroepkaartje van de patiënt naar het laboratorium worden verstuurd. Indien transfusie vereist is voordat het resultaat van de bloedgroep bekend is, wordt bij voorkeur O Rh D negatief erythrocytenconcentraat gegeven. Bij vrouwen boven 45 jaar en mannen, kan uitzonderlijk O Rh D positief concentraat worden toegediend. Van zodra de bloedgroep gekend is, wordt overgeschakeld op erythrocytenconcentraten van dezelfde bloedgroep als de patiënt. Er hoeft niet gewacht te worden op het resultaat van de bepaling van onregelmatige antistoffen of het kruisproefresultaat. Dit resultaat, zeker in geval van incompatibiliteit, dient, van zodra gekend, telefonisch te worden gerapporteerd aan de transfusiearts.

Het is belangrijk dat het ziekenhuis een procedure heeft die de periode waarin O Rh D negatief bloed gegeven wordt zo kort mogelijk houdt.

5.4.2. Vers ingevroren plasma

Voor het transfunderen van plasma is de bloedgroep van de patiënt vereist. Verdere pretransfusietesten zijn niet vereist. De compatibiliteitsregels voor de transfusie van plasma worden in de hiernavolgende tabel opgenomen (Tabel 2).

Tabel 2: Compatibiliteitsregels voor het toedienen van plasma.

Bloedgroep patiënt	Eerste keuze voor plasma	Alternatief
O	O	A, B, AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	--

Het verdient aanbeveling om een elektronische kruisproef uit te voeren voor transfusie op basis van de regels in bovenstaande tabel.

Bij ongekende bloedgroep kan in urgentie AB-plasma worden toegediend.

5.4.3. Bloedplaatjesconcentraten

Voor het transfunderen van bloedplaatjes is de bloedgroep van de patiënt vereist. Verdere pretransfusietesten zijn niet vereist.

Het is wenselijk de ABO-compatibiliteit te respecteren en de voorkeur te geven aan compatibele ABO-bloedplaatjes. De transfusie van ABO incompatibele bloedplaatjes (bloedplaatjes met een A en/of B antigeen bij een receptor die anti-A en/of anti-B antistoffen heeft) is minder doeltreffend.

Compatibele maar niet ABO identieke bloedplaatjesconcentraten mogen worden toegediend op voorwaarde dat de bloedplaatjesconcentraten geen hoge titer immune anti-A en anti-B antistoffen

bevatten. Dit is het geval bij standaard bloedplaatjesconcentraten bereid uit *buffy coats* in bewaarvloeistof en bij plaatjesconcentraten in plasma waarbij de titer bepaald en laag is. Deze voorwaarde is van groot belang bij massieve transfusies en bij pasgeborenen bij wie dergelijke transfusie tot hemolyse ten gevolge van plasmaincompatibiliteit kan leiden.

Rh D negatieve patiënten en in het bijzonder vrouwen jonger dan 45 jaar, dienen zo mogelijk Rh D negatieve bloedplaatjesconcentraten te ontvangen. Wanneer de toediening van Rh D positieve bloedplaatjesconcentraten aan een Rh D negatieve vrouw in de vruchtbare leeftijd onvermijdelijk is, dan is het aanbevolen 300 µg anti-D immunoglobulines toe te dienen. Deze dosis biedt de patiënt voldoende bescherming tegen een anti-D-immunisatie voor transfusie van vijf plaatjesconcentraten over een periode van 6 weken.

In situaties waarbij transfusie refractairiteit optreedt als gevolg van anti-HLA en/of anti-HPA immunisatie, kunnen gefenotypeerde bloedplaatjesconcentraten gebruikt worden die identiek zijn (4, 3, 2 antigenen) met het fenotype van de patiënt of die negatief zijn voor de antigenen waartegen de patiënt antistoffen heeft. Dit laatste kan bepaald worden ofwel door het kenmerken van de HLA en/of HPA antistoffen ofwel door een bloedplaatjeskruisproef met patiëntserum.

5.4.4. Granulocytenconcentraten

Voor het transfunderen van granulocytenconcentraten is het onontbeerlijk de bloedgroep van de patiënt te kennen en een rode bloedcel kruisproef met het plasma van de patiënt uit te voeren.

ABO Rh D-compatibiliteit moet gerespecteerd worden wegens het grote aantal rode cellen dat in deze concentraten aanwezig is.

5.5. Nota over elektronische kruisproef

Automatisering en informatisering van pretransfusietesten en toewijzing van bloedcomponenten zijn te verkiezen boven manuele technieken. Ze bieden meer veiligheid omdat ze menselijke fouten verminderen. De elektronische kruisproef kan anderzijds worden uitgevoerd vóór uitgifte en/of bij het bed van de patiënt.

5.6. Protocollen

5.6.1. Compatibiliteitsrapport

Bij de te transfunderen eenheid moet een document worden bijgevoegd waarop minstens vermeld is: identificatie van uitvoerend laboratorium, identificatie van patiënt, identificatie van de bloedcomponent, bloedgroep van de component, resultaat van de pretransfusietesten en uiterste geldigheidsdatum van de pretransfusietesten.

5.6.2. Bloedgroepkaart

Indien een “definitief” bloedgroepkaartje uitgegeven wordt dient het op zijn minst volgende gegevens te bevatten:

- identificatie van het uitvoerend laboratorium;
- identificatie van de patiënt;
- het overeenstemmend resultaat van twee bepalingen van de bloedgroep met twee verschillende stalen afgenomen op verschillende tijdstippen;
- eventueel aangetoonde onregelmatige antistoffen.

6. TRANSFUSIEPROCEDURES

Naast de maatregelen die hiervoor beschreven werden om infectieuze contaminatie te vermijden, impliceert de transfusieveilgheid eveneens het naleven van een aantal regels die nodig zijn om vergissingen aangaande de bloedgroepcompatibiliteit uit te sluiten. Dergelijke vergissingen komen voornamelijk voor als gevolg van menselijke fouten. Er zijn twee fasen waar het risico van dergelijke fouten groter is: de afname met het oog op pretransfusietesten (zie Hoofdstuk 5.2.) en de eigenlijke transfusie. Het strikt naleven van de koude keten is ook een fundamenteel element van de transfusieveilgheid. Lokale procedures moeten door het transfusiecomité worden opgesteld en ter beschikking van het betrokken personeel worden gesteld.

6.1. Het naleven van de bewaarcondities

Bloedcomponenten dienen bij de correcte temperatuur bewaard en getransporteerd te worden voor een goede productkwaliteit.

Het gebruik van buizenpost voor transport van bloedcomponenten is te verantwoorden op voorwaarde dat dit transport minstens op basis van hemolyse parameters, tijdsduur en integriteit van de productverpakking gevalideerd is. Dit laatste punt is bijzonder belangrijk voor bloedplaatjesconcentraten.

6.1.1. Erythrocytenconcentraten

Erythrocytenconcentraten dienen bewaard te worden in koelkasten die een temperatuur tussen + 2 °C en + 6 °C kunnen garanderen. Bij voorkeur worden deze concentraten enkel op de bloedbank bewaard. Indien er nood is aan extra bewaring, dient het ziekenhuis alle koelkasten waarin erythrocytenconcentraten bewaard worden in kaart te brengen en na te gaan of de normen gehaald worden.

Erythrocytenconcentraten worden bij voorkeur enkel onmiddellijk vóór toediening getransporteerd. Elk lokaal transport dient gevalideerd te zijn om te waarborgen dat de componenten niet beschadigd worden en de koude keten verzekerd blijft.

6.1.2. Bloedplaatjesconcentraten

Bloedplaatjesconcentraten worden schuddend bewaard bij een temperatuur tussen + 20 °C en + 24 °C. Het ziekenhuis dient daarom alle locaties waar bloedplaatjesconcentraten langer dan 4 uur bewaard worden in kaart te brengen en na te gaan of deze normen gehaald worden.

Bloedplaatjesconcentraten worden onmiddellijk na ontvangst afgeleverd en toegediend. Alle transport dient zo georganiseerd te zijn dat het product niet beschadigd wordt.

6.1.3. Vers ingevroren plasma

Plasma wordt naargelang de gewenste bewaartermijn bij een temperatuur minstens lager dan - 18 °C en ideaal - 30 °C bewaard. Plasma dat ontdooid is, dient koel bewaard te worden en toegediend binnen de 6 uur na ontdooien. Herinvriezen van plasma voor hergebruik is niet toegestaan.

6.2. Verificatie en verslaggeving van de transfusie

De identiteit van de patiënt (**geboortedatum**, naam en voornaam) en de ABO Rh D-bloedgroepen die in het medisch dossier genoteerd staan, moeten vergeleken worden met dezelfde gegevens die vermeld staan op het kruisproefrapport en op de eenheden zelf.

De identiteit van de patiënt (naam, voornaam en **geboortedatum**) moet eveneens bevestigd worden (techniek van positieve identificatie) en opnieuw vergeleken worden met de gegevens op het kruisproefrapport om elk risico m.b.t. omwisseling te voorkomen.

Aandachtige controle door een tweede persoon of elektronisch maakt het mogelijk de betrouwbaarheid ervan te verhogen.

Alle niet dringende transfusies zouden ontmoedigd moeten worden in geval van lagere personeelsbezetting.

Voor iedere eenheid die getransfundeerd wordt, moeten volgende gegevens in het medisch dossier geregistreerd worden: het nummer van de getransfundeerde eenheid, het type product, datum en uur van de transfusie, naam van de geneesheer en de verpleegkundige die de transfusie uitvoert, indicatie voor de transfusie, eventuele transfusiereacties, klinische en/of biologische evaluatie van de transfusie.

- Voor iedere getransfundeerde eenheid moet het toedieningattest door de arts die de transfusie uitvoert, worden getekend.
- Voor de identificatieprocedure staat het transfusiecomité garant voor het toezicht.

6.3. Uitvoering van de transfusie

Het controleren van het macroscopisch aspect van de zak is onontbeerlijk vooraleer er tot de transfusie wordt overgegaan (eerbiediging van de zakintegriteit, kleur van het erythrocytenconcentraat, aanwezigheid van een *swirling* voor de bloedplaatjesconcentraten, ...).

Over het algemeen moet een universele trousse met standaardfilters (tussen 170 en 260 µm) worden gebruikt voor alle bloedcomponenten (erythrocytenconcentraten, bloedplaatjesconcentraten en vers ingevroren plasma).

Deze trouses moeten regelmatig vervangen worden en minstens om de 24 uren.

Men zorgt ervoor dat de integriteit van de eenheid, de kwaliteit van het product en de vervaldatum worden gecontroleerd.

6.3.1. Klinische parameters die vóór een transfusie bewaakt en geregistreerd moeten worden

- de algemene toestand;
- de bloeddruk;
- de pols;
- de temperatuur; en
- indien mogelijk, de kleur van de urine.

6.3.2. Elementen die moeten gecontroleerd worden gedurende de uitvoering

Bewaking van de patiënt gedurende de transfusie om het debiet en het eventueel verschijnen van neveneffecten na te gaan.

Elke vastgestelde afwijking moet worden gedocumenteerd.

Hygiëne en asepsis

De aanbevelingen van het lokale Comité voor ziekenhuishygiëne en van het transfusiecomité moeten worden gerespecteerd.

Debiet

Gedurende het eerste kwartier wordt bloed toegediend op lage snelheid en als er geen transfusiëreactie optreedt dan kan de snelheid opgevoerd worden. Een transfusie van een erythrocytenconcentraat duurt gewoonlijk 1 tot 2 uur maar deze tijdsduur kan verlengd worden tot maximum 4 uur bij patiënten die bv. hartinsufficiëntie vertonen. De transfusie van ontdooid vers ingevroren plasma en van bloedplaatjesconcentraten gebeurt gewoonlijk in 30 tot 60 minuten.

In geval van actieve bloeding kunnen de bloedcomponenten met een hoger debiet toegediend worden.

Het debiet moet ook aan de leeftijd van de ontvanger aangepast worden.

Mengen

Glucoseoplossingen, geneesmiddelen of producten die Ca^{++} bevatten, mogen niet langs dezelfde weg als erythrocytenconcentraten worden toegediend. Enkel isotonisch fysiologisch vocht mag samen met een erythrocytenconcentraat worden toegediend. Het is nochtans niet nodig om rode bloedcellen te verdunnen aangezien het hematocriet (ongeveer 60 %) van de erythrocytenconcentraten een vlotte toediening toelaat.

Temperatuur

De erythrocytenconcentraten moeten onmiddellijk na het verlaten van de koelkast worden getransfundeerd. De transfusie van bloedplaatjesconcentraten en van ontdooid vers ingevroren plasma gebeurt op kamertemperatuur.

In uitzonderlijke situaties kunnen de volgende bloedcomponenten worden opgewarmd via een gevalideerde bloedverwarmer of andere gevalideerde en gecontroleerde methodes:

- erythrocytenconcentraten en ontdooid vers ingevroren plasma bestemd voor patiënten met koude agglutinine ziekte;
- gedurende massale transfusies met de bedoeling om hypothermie van de patiënt te vermijden.

7. TRANSFUSIEREACTIES

Op klinisch vlak wordt men in de context van bloedtransfusie frequent geconfronteerd met reacties van het type “**onmiddellijke** transfusiereactie” die meestal binnen de 4 uur na de start van een transfusie voorkomen. De zogenaamde “**laattijdige** transfusiereacties” komen minder frequent voor en ontwikkelen zich op variabele tijdstippen meestal binnen één week na de transfusie.

Meest ernstige transfusiereacties zijn de acute hemolytische transfusiereactie (zie 7.1.1.), de bacteriële infecties na transfusie (zie 7.1.2.), het acute post-transfusionele longletsel (zie 7.1.4.). Twee andere zeer erge complicaties komen zeer uitzonderlijk voor: de post-transfusionele purpura (zie 7.2.3.) en de graft-versus-host ziekte na transfusie (zie 7.2.4.). Na het invoeren van de veralgemeende deleukocytering van de bloedcomponenten zijn deze laatste twee reacties nog zeldzamer geworden. Acut longoedeem is een frequentere verwikkeling en is potentieel zeer ernstig; het is echter niet altijd beoordeeld als een verwikkeling verbonden met een toediening van bloed (zie 7.1.5).

De klinische context van patiënten die transfusies toegediend krijgen is veelal complex. Deze patiënten zijn immers vaak gehospitaliseerd in de intensieve zorgen of ondergaan een operatie of ze lijden aan oncologische of hemato-oncologische aandoeningen. Het **oorzakelijk verband** tussen het voorkomen van bepaalde klinische tekens en de transfusie is soms moeilijk te achterhalen aangezien deze patiënten frequent infecties vertonen of falen van één of meerdere organen en omdat ze vaak verschillende medicijnen innemen of toegediend krijgen.

Men moet bedacht zijn op een **ernstige** transfusiereactie wanneer tijdens of binnen de 6 uur na toediening van een bloedcomponent volgende symptomen optreden:

- koude rillingen;
- toename van de lichaamstemperatuur met meer dan 2 °C of koorts boven de 39 °C;
- bloeddrukschommelingen, hypotensie, tachycardie, collaps;
- oligurie, anurie;
- kortademigheid, benauwdheid, acuut longoedeem;
- pijn op de borst, buikpijn, spierpijn;
- tekens van ernstige allergische reactie;
- nausea en braken.

De onmiddellijke transfusiereacties zijn vaak goedaardig: lichte koorts en huiduitslag (pruritus of urticaria). Meestal kunnen deze reacties toegeschreven worden aan een onderliggende infectie en/of medicamenteuze allergie. Als desalniettemin het onderzoek toelaat te concluderen dat de transfusie de oorzaak is van deze reacties dan is het, in ernstige gevallen, aangewezen om de transfusie stop te zetten en het bloedtransfusielaboratorium te verwittigen. Lichte temperatuurstijging zonder rillingen noch lokale allergische reacties vormt meestal geen dwingende reden om een transfusie te stoppen.

De ernstige **febriële niet-hemolytische transfusiereactie** wordt gedefinieerd als een toename van de lichaamstemperatuur met meer dan 2 °C of koorts boven de 39 °C, optredend gedurende of binnen de 2 uur volgend op een transfusie, zonder andere relevante klachten. Een temperatuurstijging tussen 1 °C en 2 °C moet niet medegedeeld worden aan het hemovigilantiecentrum. In het verleden werden deze reacties van het type rilkooorts toegeschreven aan de aanwezigheid van anti-HLA antistoffen of van pyrogene factoren die door leukocyten afgescheiden worden. Momenteel echter is hun betrokkenheid bij dit type van reacties minder

duidelijk aangezien systematisch deleukocyttering van alle cellulaire componenten wordt toegepast.

Het per vergissing **toedienen** van een bloedderivaat aan de **verkeerde patiënt** is een niet te verwaarlozen oorzaak van ernstige hemolytische transfusiereacties (bv. erythrocytenconcentraat van bloedgroep A dat per vergissing worden toegediend aan een patiënt met bloedgroep O). Dergelijke transfusiereacties zijn meestal het gevolg van een menselijke fout.

Er bestaan **verschillende transfusiereacties** die medische urgenties vormen.

Wanneer een **ernstige acute** transfusiereactie wordt vermoed dient men onmiddellijk volgende maatregelen te nemen:

- stop de transfusie onmiddellijk. Klem de infuusleiding af (zodat geen bloed van de patiënt kan terugvloeien naar de bloedcomponent);
- bewaak de vitale functies van de patiënt (ademhaling, pols en bewustzijn);
- verwittig onmiddellijk de arts;
- kijk de identiteit van de patiënt na en zijn overeenkomst met die op het kruisproefrapport dat de bloedcomponent begeleidt;
- in overleg met de arts zo nodig de bloedcomponent afkoppelen van de patiënt. De intraveneuze toegangsweg behouden;
- stel gerichte behandeling in;
- verwittig het bloedtransfusielaboratorium.

In die gevallen moet de transfusie onmiddellijk worden stopgezet, moet de behandelende arts geroepen worden om eventueel een specifieke behandeling in te stellen en moet de bloedbank zo snel mogelijk verwittigd worden. De infuusleiding van de trousse wordt afgeklemd en de eenheid met haar trousse moet naar het laboratorium of de bloedbank verstuurd worden. Een bloedstaal afgenomen aan de andere arm wordt meegestuurd. De bloedbank/het laboratorium zal dan de

standaardprocedure voor ernstige transfusiereacties uitvoeren. Ondertussen moet het medisch personeel dat verantwoordelijk is voor de patiënt een aantal maatregelen treffen die beslissend kunnen zijn voor de goede afloop van een transfusiereactie: behoud van een toegangsweg voor perfusie, verzamelen van gegevens via anamnese die specifiek gericht is op de belangrijke symptomen van de transfusiereactie en monitoring van vitale parameters zoals hartfrequentie, temperatuur, bloeddruk en ademhalingsfrequentie.

De contactpersoon hemovigilantie in het ziekenhuis zal dan de nodige maatregelen treffen en eventueel het **hemovigilantiecentrum** van de federale administratie op de hoogte stellen. In sommige gevallen is het nuttig de bloedinstelling snel op de hoogte te brengen zoals bij bacteriële contaminatie van een bloedcomponent. In andere gevallen moet het transfusiecentrum handelingen stellen ter verdere opvolging zoals bv. vermoeden van TRALI, vermoeden van virale overdracht. Tenslotte is het absoluut noodzakelijk de patiënt en zijn behandelende arts de nodige informatie mee te geven ter voorkoming van herhaling van bepaalde transfusiereacties zoals de allergische en de hemolytische transfusiereactie op basis van onregelmatige antistoffen.

7.1. Ernstige onmiddellijke transfusiereacties

7.1.1. Acute hemolytische transfusiereactie

Etiologie

Hemolyse treedt op als gevolg van transfusie van ABO-incompatibele rode bloedcellen (intravasculaire hemolyse) of op basis van incompatibiliteit ten gevolge van de aanwezigheid van onregelmatige antistoffen (extravasculaire hemolyse). Onregelmatige antistoffen, zoals anti-Jk, kunnen intravasculaire hemolyse veroorzaken. Deze incompatibele rode bloedcellen dragen oppervlakteantigenen die reageren met antistoffen die aanwezig zijn in het plasma van de patiënt (bv. rode bloedcellen van bloedgroep A toegediend aan een receptor met bloedgroep O die anti-A en anti-B antistoffen bezit). Indien de antistoffen het complement binden en activeren kan dit tot

een hemolyse in de bloedbaan leiden. In de andere gevallen kan een extravasculaire hemolyse optreden.

Intravasculaire hemolyse kan ook optreden als gevolg van toediening van ABO incompatibel plasma.

Intravasculaire hemolyse treedt meestal op binnen de 24 uur na transfusie, terwijl extravasculaire zich tot 2 weken na transfusie kan manifesteren.

Symptomen

a) rillingen, koorts, nausea, braken, dyspnoe; flankpijn (15 % van de gevallen), lendepijn, abdominale en thoracale pijn, pijn ter hoogte van de injectieplaats; bruin-rode verkleuring van de urine;

b) hypotensie en shock leidend tot de dood;

c) anemie;

c) andere complicaties: ontwikkelen van nierinsufficiëntie en/of gedissemineerde intravasculaire coagulopathie.

Differentiële diagnose

Niet-immune hemolyse

Deze hemolyse komt zelden voor en is het gevolg van thermische oorzaak (eenheden in diepvriezer of microgolfoven), mechanische destructie (te smalle katheters) of nog hemolyse door osmotische krachten (gebruik in het verleden van aqua distillata bij sommige ingrepen zoals prostatectomie).

Bacteriële sepsis

Bij sepsis is de urine niet verkleurd.

Diagnose

Een hemolytische transfusiëreactie van immunologische oorsprong is bewezen indien:

1. biologische hemolysetekenen aanwezig zijn zoals gestegen LDH, bilirubine, gedaald haptoglobine, rood plasma of urine; en
2. een rechtstreekse antiglobulinetest een positief resultaat opleverd.

Een bewezen hemolytische transfusiëreactie wordt als volgt onderzocht:

1. nakijken van de identificatie van eenheid en patiënt;
2. herhalen van ABO Rh D bepaling, antistofscreening en kruisproef op oud en nieuw afgenomen staal en op concentraat;
3. elutie van antistoffen van rode cellen en bepaling van specificiteit.

Behandeling

- stop de transfusie;
- bewaak en bewaar de vitale functies, zo nodig opname op intensieve zorg;
- vochttoediening (fysiologische zoutoplossing);
- diurese op peil houden, evt. furosemide, mannitol;
- overweeg inotropica en/of vasopressoren bij hypotensie of shock;
- zo nodig een coagulopathie of gedissemineerde intravasculaire coagulopathie behandelen.

7.1.2. Bacteriële infecties na transfusie

Etiologie

Bacteriële besmetting van de bloedcomponent kan gebeuren op verschillende manieren:

- asymptomatische infectie bij de bloeddonor (bv. *Yersinia enterocolitica*);
- ter gelegenheid van het doorprikken van de huid bij de venapunctie van de donor, gedurende de sterilisatieprocedure van de bloedeenheden bij de fabrikant (*Serratia*) of gedurende de verschillende stappen van de bereiding van de bloedcomponenten.

Bacteriën groeien vervolgens uit tijdens de bewaring en kunnen in geval van plaatjes binnen enkele dagen uitgroeien tot gevaarlijke hoeveelheden, in geval van erythrocytenconcentraten meestal binnen 2-3 weken.

Symptomen

- a) abdominale klachten (krampen, diarree), rillingen, koorts, nausea, braken;
- b) hypotensie en shock;
- c) andere complicaties: nierinsufficiëntie (60 % van de gevallen) en gedissemineerde intravasculaire coagulopathie (40 %);
- d) hoge mortaliteit.

Diagnose

Een bacteriële contaminatie met sepsis is bewezen indien:

- een gramkleuring op het concentraat bacteriën aan het licht brengt; en
- een kweek uit het concentraat dezelfde kiem aan het licht brengt als de hemocultuur afgenomen van de andere arm. Een hemocultuur afgenomen via de toegangsweg gebruikt voor transfusie is hierbij waardeloos.

Behandeling

- stop de transfusie;
- bewaak en bewaar de vitale functies, zo nodig opname op intensieve zorg;
- behandel voor sepsis of septische shock;
- breedspectrumantibiotica met uitgebreide gram-negatieve en gram-positieve dekking (volgens ziekenhuisrichtlijn bij ernstige sepsis en/of expert advies);
- vochttoediening, diurese op peil houden;
- overweeg inotropica en/of vasopressoren bij hypotensie of shock;
- zo nodig een coagulopathie of gedissemineerde intravasculaire coagulopathie behandelen.

7.1.3. Anafylactische reactie

Etiologie

Meestal een gevolg van een allergie aan plasmaproteïnen. Sommige gevallen zijn geassocieerd met de aanwezigheid van anti-IgA antistoffen bij patiënten met IgA-deficiëntie. Deze geïsoleerde IgA-deficiëntie (< 5 mg/dL) is meestal asymptomatisch en komt voor bij 1 persoon op de 6 à 800.

Symptomen

Cutane manifestaties (rash, lokaal oedeem ter hoogte van het gelaat of angio-oedeem), digestieve problemen (nausea, braken, abdominale pijn, diarree) en cardio-respiratoire symptomen (bronchospasmen, larynxoedeem, hypotensie en shock, tachyarythmia en zelfs hartstilstand).

Diagnose

De combinatie van een anti-IgA met het optreden van een zware anafylactische reactie na transfusie of herhaald optreden van ernstige anafylactische reacties na transfusie in de afwezigheid van anti-IgA.

Behandeling

- stop de transfusie;
- bewaak en bewaar vitale functies, zo nodig opname op intensieve zorg;
- bewaar een vrije luchtweg, zo nodig de patiënt intuberen (glottisoedeem);
- overweeg adrenaline en andere inotropica of vasopressoren bij hypotensie of shock;
- overweeg vochttoediening, zuurstof, bronchodilatoren, corticosteroïden, antihistaminica.

7.1.4. Acuut post-transfusioneel longletsel

Etiologie

De klassieke vorm (*transfusion-related acute lung injury* of **TRALI**) wordt veroorzaakt door transfusie via plasma van antistoffen, meestal van het type **anti-HNA** en meer zeldzaam **anti-HLA** antistoffen. Deze antistoffen zijn gericht tegen een antigeen dat op de witte bloedcellen aanwezig is en hebben zich ontwikkeld als gevolg van immunisatie door zwangerschap bij meestal multipare donoren. Deze antistoffen veroorzaken een acute accumulatie van granulocyten ter hoogte van de capillairen van de longen waardoor respiratoire insufficiëntie ontstaat. Ook andere mediators zouden een rol spelen.

Als gevolg van dit risico wordt plasma afkomstig van donoren die mogelijk een anti-HNA of anti-HLA immunisatie hebben ontwikkeld naar aanleiding van zwangerschap(en) of transfusie(s), niet meer gebruikt als bron voor vers ingevroren plasma. Het verdunnen van de concentratie van deze antistoffen door “pool plasma” te gebruiken zou eventueel dit risico of de ernst ervan verminderen. TRALI treedt vooral op na toediening van plasma en plaatjes, maar komt ook voor na erythrocytentransfusies.

Symptomen

TRALI is uitzonderlijk in ons land en wordt gekenmerkt door het optreden van een acute respiratoire distress die meestal 1 tot 6 uur na het begin van de transfusie optreedt en die gepaard gaat met dyspnoe, cyanose, tachycardie, koorts, rillingen en hypotensie en shock.

Differentiële diagnose

Acuut longoedeem als gevolg van overvulling (zie 7.1.5.).

Diagnose

ARDS- beeld (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) binnen 6 uur na transfusie, zonder andere oorzaak.

Behandeling

- stop de transfusie;
- bewaak en bewaar vitale functies, zo nodig opname op intensieve zorg;
- overweeg zuurstoftoediening en zo nodig beademing;
- behandel de patiënt zoals in geval van ARDS.

7.1.5. Acut longoedeem

Etiologie

Bloedcomponenten hebben een bepaald volume. Wanneer er teveel of te snel vocht wordt toegediend, kunnen patiënten een beeld van overvulling ontwikkelen door hartdecompensatie. Oudere patiënten en kleine kinderen, alsook patiënten met beperkte cardiorespiratoire reserve zijn hier het meest kwetsbaar voor. Opgemerkt dient dat patiënten met chronische anemie reeds meestal normo- of hypervolemisch zijn.

Symptomen

Klassieke tekens van vochtoverbelasting en longoedeem kunnen optreden zoals: dyspnoe, benauwdheid, hoesten, tachypnoe, rozig sputum, basale crepitaties, gestuwde nekvenen, ...

Behandeling

- vertraag of stop de transfusie;
- bewaak en bewaar vitale functies, zo nodig opname op intensieve zorg;

- overweeg zuurstoftoediening en diuretica;
- overweeg zo nodig niet-invasieve of invasieve beademing.

7.1.6. Andere complicaties die verbonden zijn aan overmatige transfusie

Hoewel deze complicaties die verbonden zijn aan overmatige transfusie zeldzamer zijn dan in het verleden mag hun bestaan echter niet uit het oog worden verloren:

- elektrolyten stoornissen die veroorzaakt worden door **massale transfusie**: hyperkaliëmie en citraatintoxicatie (hypocalcemie en metabole alkalose) is vooral van belang bij kinderen;
- ijzerstapeling met als gevolg een gevoeligheid voor bacteriële infecties bij patiënten met polytransfusie.

7.2. Uitgestelde ernstige transfusiereacties

7.2.1. Laattijdige immunologische hemolytische transfusiereactie

Deze kan optreden tot 2 weken na transfusie en volgt op de vorming of de reactivering van anti-erythrocyten antistoffen. De diagnose is identiek aan die van de onmiddellijke transfusiereactie.

7.2.2. Virale infecties na transfusie

In ons land is het risico van transmissie van infectieuze agentia zoals HIV, HCV en HBV laag. CMV overdracht blijft mogelijk, maar is niet frequent bij gedeleukocyteerde bloedcomponenten. Deze transmissies zijn uitzonderlijk geworden omwille van het groot aantal voorzorgsmaatregelen dat dienaangaande wordt genomen (zie Hoofdstuk 2). Als een patiënt na transfusie seroconverteert dan dienen in de eerste plaats andere oorzaken dan transfusie te worden uitgesloten (patiëntgebonden en ziekenhuisgebonden). Indien transmissie niet aan een andere oorzaak kan worden toegewezen, dan is het zinvol dit via de hemovigilantieprocedure te melden. In dat geval zal de bloedinstelling de potentieel betrokken donoren oproepen en hertesten voor de betrokken marker.

7.2.3. Post-transfusionele purpura

In de categorie van uitgestelde transfusiereacties moet ook de uitzonderlijke reactie worden vermeld die meestal is beschreven bij vrouwen die één of meerdere zwangerschappen achter de rug hebben gedurende dewelke ze **anti-HPA** allo-antistoffen hebben ontwikkeld. Meestal gaat het om HPA-1a negatieve vrouwen die anti-HPA-1a antistoffen beginnen te produceren als gevolg van sensitisatie. Als deze vrouwen vervolgens een transfusie krijgen van een bloedcomponent dat meestal HPA-1a positieve bloedplaatjes bevat, dan zal de patiënte niet alleen deze getransfundeerde plaatjes maar ook, en dit op paradoxale wijze, haar eigen plaatjes vernietigen. Het mechanisme van dit verschijnsel is nog onduidelijk maar wordt vooral toegeschreven aan een zogenaamd *innocent bystander* effect dat wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van immuuncomplexen of autoantistoffen.

Deze post-transfusionele purpura leidt in een tijdspanne van 5 tot 12 dagen tot ernstige trombopenie. De behandeling bestaat uit intraveneuze immunoglobulines; hiermee is er meestal een snelle verbetering van het bloedplaatjesaantal. Het effect van transfusie van HPA compatibele bloedplaatjes is niet voorspelbaar. Deze bijwerking is erg zeldzaam en andere oorzaken van trombopenie moeten dan ook uitgesloten worden.

7.2.4. Graft-versus-host ziekte na transfusie

De reactie wordt veroorzaakt door proliferatie van T-lymfocyten aanwezig in het getransfundeerde concentraat. Deze komt voornamelijk voor bij patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiëntie die bloedcomponenten ontvangen die niet behandeld werden door middel van een methode die overblijvende leukocyten inactieveert.

De aandoening wordt gekenmerkt door koorts, huidrash, diarree, leverfunctiestoornissen en pancytopenie. De symptomen verschijnen meestal 1 tot 2 weken na de transfusie. De mortaliteit is meer dan 90 %. Er bestaat geen afdoende therapie.

7.3. Het biologisch onderzoek

Als een transfusiereactie optreedt, moeten verschillende analyses uitgevoerd worden om de oorzaak ervan te bepalen (zie Tabel 3).

De volgende afnamen en documenten moeten bij de bloedbank terechtkomen:

- leidingen en (eventuele) hemoculturen bij de patiënt;
- eenhe(i)d(en) van de betrokken bloedcomponenten;
- ad hoc documenten,

overeenkomstig de schriftelijke procedures van het transfusiecomité.

In alle gevallen van transfusiereactie waarbij de producten (bacteriële contaminatie, TRALI, ...) aan de kaak kunnen worden gesteld, is het zeer belangrijk zo snel mogelijk contact op te nemen met het bloedtransfusiecentrum om de verdeling van andere bloedcomponenten van dezelfde donor te vermijden.

Tabel 3: Te verrichten analyses in geval van ernstige transfusiereacties.

Betrokkene bloedcomponent	Op bloed afgenomen vóór transfusie	Op de afname bij de reactie	Op de bloedcomponent	Bij de donor ⁽¹⁾
<i>Te verrichten analyses bij reacties van het type “rillingen-hyperthermie”, alleen of gepaard gaande met andere tekens</i>				
Erythrocytenconcentraat	Controle bloedgroep Opsporen van onregelmatige antistoffen en kruisproef	Bloedgroep Rechtstreekse antiglobulinetest Biologische tekens van hemolyse Hemoculturen	Bloedgroep Visueel onderzoek Gramkleuring Microbiologische culturen ⁽²⁾	
Bloedplaatjesconcentraat of plasma		Bloedplaatjes: Anti-HLA en anti-HPA antistoffen ⁽³⁾ Plasma: -	Gramkleuring Microbiologische culturen ⁽²⁾	Bloedgroep Immune anti A, B antistoffen Anti-erythrocyten antistoffen
<i>Te verrichten analyses bij refractairiteit aan de transfusie van bloedplaatjes</i>				
Bloedplaatjesconcentraten		Anti-HLA en anti-HPA antistoffen ⁽³⁾ HLA-typering		
<i>Te verrichten analyses bij ernstige allergische reactie</i> ⁽⁴⁾				
Alle componenten		IgA-dosering Opsporen van anti-IgA antistoffen ⁽⁵⁾		
<i>Te verrichten analyses bij vermoede TRALI</i>				
Alle componenten		Anti-HLA antistoffen van klasse I en klasse II Anti-HNA antistoffen ⁽³⁾ HLA- en HNA-typering		Anti-HLA antistoffen van klasse I en klasse II Anti-HNA antistoffen ⁽³⁾

⁽¹⁾ Contact opnemen met de bloedtransfusie-instelling.

⁽²⁾ Bloedagar, aërobe en anaërobe hemocultuur, flesje volwassenen of kinderen. Om de bacteriële contaminatie aan de bloedcomponent te kunnen toeschrijven, moeten de bacteriële stammen in de component en bij de patiënt identiek zijn, ook de eventuele genotypen.

⁽³⁾ Toe te sturen naar een gespecialiseerd laboratorium.

⁽⁴⁾ Er bestaan weinig betrouwbare testen om een allergische reactie aan te tonen. De dosering van de IgA (en eventueel van de anti-IgA antistoffen) wordt in geval van anafylactische reactie uitgevoerd.

⁽⁵⁾ In geval van IgA-deficiëntie (< 5 mg %)

8. DE TRANSFUSIE IN DE NEONATALE PERIODE

Aangezien het immuunsteelsysteem nog immatuur is, zijn zuigelingen en pasgeborenen, in het bijzonder de pre- en dismaturen alsmede de foetussen, uiterst kwetsbare ontvangers. Daar hun levensverwachting bovendien zeer hoog is, moeten alle voorzorgen genomen worden om elke transfusie zo gevaarloos mogelijk te laten verlopen.

In dit hoofdstuk worden enkel de specifieke bijzonderheden van de transfusie aan foetussen, pasgeborenen (tot een maand oud) en zuigelingen jonger dan een jaar behandeld.

8.1. De bloedcomponenten voor de neonatale periode

8.1.1. Het gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat voor zuigelingen

Dit concentraat wordt bereid vanuit 90 tot 100 mL volledig bloed, zo mogelijk in een periode van minder dan vijf dagen afgenomen. Het is meestal van bloedgroep O Rh D negatief behalve indien de moeder antistoffen aanmaakt die het gebruik van een andere bloedgroep vereisen. Het volume bedraagt 40 tot 60 mL. Het kan bestraald worden en in dit geval mag het niet meer dan 48 uur na de bestraling toegediend worden. In geval van massale transfusie is de maximumperiode tussen bestraling en transfusie beperkt tot 24 uur.

8.1.2. Het gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraat bestemd voor transfusie *in utero*

Deze bloedcomponent wordt bereid vanuit een erythrocytenconcentraat van bloedgroep O Rh D negatief behalve indien de moeder antistoffen aanmaakt die het gebruik van een andere bloedgroep vereisen, minder dan vijf dagen oud, CMV-negatief en nog bestraald (niet langer dan 24 uur voor de toediening), waarvan men het volume heeft beperkt door centrifugeren en verwijderen van het supernatans tot er een eindhematocriet tussen 70 en 85 % bereikt wordt.

8.1.3. Het “gereconstitueerde volledig bloed”

De reconstitutie gebeurt op basis van een gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat van bloedgroep O Rh D negatief behalve indien de moeder antistoffen aanmaakt die het gebruik van

een andere bloedgroep vereisen, minder dan vijf dagen oud, en een eenheid vers ingevroren plasma van bloedgroep AB. Aangezien het “gereconstitueerde volledig bloed” bestraald wordt en het proces de opening van het gesloten systeem impliceert, is de houdbaarheid beperkt tot 24 uur naar reconstitutie. De eindhematocriet bedraagt 40 à 50 %. Er moet opgemerkt worden dat het “gereconstitueerde volledig bloed” vrijwel geen bloedplaatjes bevat.

8.1.4. Het gedeleukocyteerde bloedplaatjesconcentraat

Het wordt bekomen vanuit een bloedplaatjesconcentraat, bij voorkeur verkregen door aferese. Voor de allo-immune neonatale trombocytopenieën wordt het gefenotypeerd voor de HPA-bloedplaatjessystemen. Uitzonderlijk kan een volumegereduceerd bloedplaatjesconcentraat (met een hogere eindconcentratie) gebruikt worden om betere concentratie te bereiken. Het kan pathogeen-gereduceerd worden.

8.1.5. Het virusgeïnactiveerde vers ingevroren plasma

Er bestaat geen specifieke verpakking voor de neonatale periode.

8.2. De indicaties voor transfusie in neonatologie en bij zuigelingen

De anemie in de neonatale periode kan in fysiologische of niet-fysiologische anemie ingedeeld worden. Bij pasgeborenen en zuigelingen zakt de hemoglobineconcentratie tussen acht en twaalf weken, blijft gedurende meerdere weken stabiel en stijgt vervolgens geleidelijk. Deze fysiologische anemie is over het algemeen asymptomatisch en vergt geen correctie door transfusie. Bij de prematuren treedt de anemie vroeger op en kan die met klinische tekens gepaard gaan. In de neonatale periode vertoont anemie de volgende symptomen: tachycardie, apnea's, bradycardie, lage gewichtstoename, lethargie en een verhoogde zuurstofnood in het bloed. Er moet opgemerkt worden dat deze tekens een andere etiologie kunnen hebben, waarbij transfusie geen voordelen biedt.

In de mate van het mogelijke en in overleg met de transfusie-instelling zal men vermijden om bloed te transfunderen afkomstig van veel verschillende donoren. Men zal de “pediatrische” eenheden gebruiken waardoor een zak van een zelfde donor in verschillende fracties, bestemd voor dezelfde pasgeborene, verdeeld kan worden.

De foetussen, pasgeborenen en de zuigelingen met hematologische aandoeningen worden meestal in gespecialiseerde centra opgevangen. Het kan bv. gaan om aangeboren hemoglobinopathieën, medullaire aplasieën, immuniteitstekorten, aangeboren leukemie, erfelijke stollingsanomalieën, ... Het schema van hun transfusionele ondersteuning wordt hieronder niet beschreven.

8.2.1. Transfusie in geval van anemie bij prematuren

De fysiologische anemie bij prematuren kan in bepaalde gevallen verergerd worden door een niet-fysiologische anemie gekoppeld aan een te lage endogene concentratie aan erytropoïetine en hypoplasie van het beenmerg (reticulocytopenie). Transfusie van erythrocytenconcentraten maakt een adequate toevoer van zuurstof in het weefsel mogelijk.

8.2.2. Transfusie in geval van iatrogene anemie bij pasgeborenen

Bij pasgeborenen en zuigelingen die geregeld bloedafnamen ondergaan, zal het soms nodig zijn om tot transfusie over te gaan om dit bloedverlies te compenseren.

8.2.3. Transfusie van rode bloedcellen *in utero*

Om de noodlottige gevolgen van anemie bij de foetus te voorkomen, kan men tot transfusie van erythrocytenconcentraten *in utero* beslissen. Deze anemie treedt op door hemolyse wegens het binnendringen van maternale antistoffen in de bloedsomloop van de foetus. Die anemie kan dus vóór de geboorte optreden en, rekening houdend met de halfwaardetijd van de antistoffen, bij de pasgeborenen aanwezig blijven.

8.2.4. De wisseltransfusie wegens foeto-maternale incompatibiliteit

Na de geboorte en wanneer de hemolyse een aanzienlijke indirecte hyperbilirubinemie met zich meebrengt, moet men soms een wisseltransfusie uitvoeren. In dat geval moet men aan het “gereconstitueerde volledige bloed” de voorkeur geven. Het te transfunderen bloedvolume bedraagt over het algemeen tweemaal het bloedvolume van de pasgeborene, d.w.z. 160 mL/kg voor een voldragen pasgeborene en +/- 200 mL/kg voor een prematuur.

8.2.5. Transfusie in geval van een perinatale hemorrhagische shock

Omstreeks de geboorte kan er zich een acute bloeding voordoen, bijvoorbeeld wegens een placenta praevia, een loslating van de placenta, een breuk van de navelstreng of een foeto-maternale transfusie. De hypovolemische shock kan een dringende transfusie van erythrocytenconcentraten noodzakelijk maken aan een transfusiesnelheid die maximum 10 mL/kg per uur mag bereiken.

8.2.6. Transfusie in geval van zuurstofafhankelijkheid

Pasgeborenen met een ernstige longaandoening met zuurstofafhankelijkheid kunnen een transfusie van rode bloedcellen toegediend krijgen om hun hemoglobinegehalte op een hogere waarde te houden en hun zuurstofafhankelijkheid dus te beperken door de weefselopname van zuurstof te stimuleren. Deze hogere hemoglobinewaarde is variabel en ligt doorgaans vast in protocols van afdelingen voor neonatale intensieve zorgen.

8.2.7. Transfusie voor pasgeborenen onder ECMO

Het onder ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) plaatsen maakt antistolling met heparine noodzakelijk. Dat is de reden waarom de hemostaseparameters (stollingstesten en bloedplaatjesgehalte) bij kinderen onder ECMO regelmatig gecontroleerd moeten worden. De combinatie van een coagulopathie te wijten aan de primaire aandoening en hemostasestoornissen gekoppeld met ECMO en de bloedverdunding verhogen de risico's van intracranieële bloedingen.

Het kan aangewezen zijn om erythrocytenconcentraten (vandaag de dag bestaat er geen duidelijke doelwaarde voor het hematocriet), bloedplaatjesconcentraten (om een bloedplaatjesgehalte van $100 \times 10^9/L$ te behouden) en, in bepaalde gevallen, vers ingevroren plasma (het fibrinogeengehalte moet boven 80 tot 100 mg/dL gehouden worden) te transfunderen.

8.2.8. Transfusie van bloedplaatjes bij neonatale trombopenie

Trombopenie wordt frequent waargenomen bij prematuren en wordt gekoppeld aan een risico van periventriculaire bloeding. De transfusie van bloedplaatjes in geval van matige trombopenie (50 tot $100 \times 10^9/L$) lijkt de ernst van de bloedingen evenwel niet te verminderen, zodat de voorschriften op het klinisch oordeel van de arts gebaseerd moeten zijn.

Bij voldragen kinderen ligt het risico van bloeding laag zolang het bloedplaatjesgehalte hoger blijft dan $20 - 30 \times 10^9/L$ (NB. hoger dan $50 - 90 \times 10^9/L$ bij prematuren).

Bij de allo-immune neonatale trombocytopenieën door HPA-incompatibiliteit is het aanbevolen, indien mogelijk, HPA compatibele bloedplaatjes te transfunderen (men zal soms bloedplaatjes van de moeder gebruiken) in combinatie met intraveneuze toediening van immunoglobulines. In sommige ernstige gevallen kunnen de transfusies al vóór de geboorte een aanvang nemen (transfusie *in utero*).

8.2.9. Transfusie van plasma wegens stollingsstoornissen

De stollingstijd bij pasgeborenen is over het algemeen verlengd en het gehalte aan stollingsfactoren is lager in vergelijking met de waarden die bij volwassenen waargenomen worden.

Pasgeborenen met een coagulopathie en met een risico van bloeding (prematuuren en/of geïntubeerde zuigelingen, met een antecedent van intracerebrale bloeding) of die een invasieve procedure moeten ondergaan, kunnen een transfusie van vers ingevroren plasma toegediend krijgen aan een dosis van 10 - 15 mL/kg in geval van afwijkende stollingstesten.

8.2.10. De indicaties voor CMV seronegatieve bloedcomponenten

De CMV seronegatieve bloedcomponenten worden binnen de grenzen van hun beschikbaarheid voor de volgende indicaties voorbehouden:

- intra-uteriene transfusie;
- transfusie bij een pasgeborene van minder dan 1.500 g;
- transfusie bij een immuungedeprimeerde ontvanger.

Gedeleukocyteerde concentraten zijn aanvaardbare substitutieproducten om het risico van overdracht van CMV te beperken.

8.2.11. De indicaties voor bestraling van de bloedcomponenten

De cellulaire bloedcomponenten worden bij de volgende indicaties bestraald:

- intra-uteriene transfusie;
- transfusie bij een pasgeborene van minder dan 1.500 g;
- wisseltransfusie;
- “*top-up*”-transfusie (standaard) na intra-uteriene transfusie;
- wanneer de donor een verwante van de 1ste of 2de graad is of verwant in termen van HLA-compatibiliteit;
- in geval van bewezen of vermoede ernstige immuundeficiëntie (bv. in geval van lymfopenie van minder dan 200 lymfocyten/ μ L);
- in geval van ECMO (**E**xtra **C**orporeal **M**embrane **O**xxygenation) bij de pasgeborene.

Bepaalde technieken van pathogeenreductie die op bloedplaatjesconcentraten toegepast kunnen worden, inactiveren de residuele lymfocyten in de component, waardoor het niet meer nodig zou kunnen zijn om die componenten te bestralen.

8.3. Posologie

Het volume bloedcomponent dat toegediend moet worden, hangt af van de indicatie, het type component en het gewicht van de foetus, pasgeborene of zuigeling.

Onderstaande tabel is bedoeld als indicatief m.b.t. de posologie van bloedcomponenten bij kinderen van minder dan 15 kg.

Tabel 4: Te transfunderen volumes of hoeveelheden bloedcomponenten.

Bloedcomponent	Volume of Hoeveelheid
Erytrocytenconcentraat	
A. "Standaard" transfusie	(te bereiken Hb – waargenomen Hb) (g/dL) x gewicht (kg) x 3 [over het algemeen 10 - 15 mL/kg]
B. <u>Wisseltransfusie</u>	
○ Pasgeborene of zuigeling	160 mL/kg
○ Prematuur	200 mL/kg
Bloedplaatjesconcentraat	0,1 x 10 ¹¹ /kg
Vers ingevroren plasma	10 - 20 mL/kg

8.4. De pretransfusietesten

Er moet opgemerkt worden dat de ABO-bloedgroepbepaling bij de foetus of zuigeling enkel gebeurt op basis van de rode bloedceltest (de serumproef kan gestoord worden door de afwezigheid van natuurlijke anti-A/anti-B antistoffen en eventuele interferentie van maternale antistoffen).

Voorts moeten de erythrocyten- en bloedplaatjesconcentraten voor transfusie bij foetussen en pasgeborenen niet enkel met het bloed van de patiënt maar ook met dat van de moeder compatibel zijn. Gedurende de zwangerschap kan een moeder immers antistoffen tegen de ABO of andere antigenen van haar foetus synthetiseren (foeto-maternale incompatibiliteit). Die antistoffen worden in het bloed van de moeder opgespoord en bepaalde (de IgG) kunnen soms door de placentabarière dringen en zich aan de cellen van de foetus hechten. In geval er foeto-maternale incompatibiliteit wordt vermoed, is het dus geboden om naar onregelmatige anti-erythrocytenantistoffen te zoeken en/of pretransfusionele compatibiliteitstesten op het bloed van de moeder uit te voeren.

Navelstrengbloed is niet geschikt voor pretransfusionele compatibiliteitstesten. Dit bloed kan immers met het bloed van de moeder vermengd zijn en/of de gelei van Wharton bevatten wat valse agglutinaties kan teweegbrengen. Dit belet de bloedgroepbepaling niet maar kan de compatibiliteitstesten storen.

8.5. Bijzondere neveneffecten

Prematuren en pasgeborenen vertonen een lage tolerantie voor volume-, glykemie- en ionenwijzigingen met als gevolg dat er adequate transfusionele voorzorgen genomen moeten worden.

- Pasgeborenen en zuigelingen zijn uiterst gevoelig voor de hyperkaliëmie, hypoglykemie en andere metabole stoornissen die kunnen optreden door toedoen van het anticoagulans en de bewaarplossing aan de bloedcomponent, de bewaartijd (in het bijzonder voor de erythrocytenconcentraten), de transfusiesnelheid en de eigen nier- en leverfunctie;
- Het risico van volume-overbelasting ligt veel hoger dan bij volwassenen: de transfusiesnelheid wordt dus bepaald in functie van de grootte en de klinische toestand van de patiënt;
- De snelle infusie van bloedcomponenten, in het bijzonder de infusie langs een centrale katheter, kan bij pasgeborenen/zuigelingen tot hypothermie leiden.

Voor de andere transfusiereacties die niet specifiek zijn voor de neonatale periode: zie Hoofdstuk 7.

8.6. De transfusieprocedures

Elk ziekenhuis moet een specifieke procedure uitwerken om de pasgeborenen t.o.v. hun moeder te identificeren en deze moet reeds bij de geboorte efficiënt zijn. De procedures om de identiteit na te gaan, moeten nauwgezet gevolgd worden.

Bij pasgeborenen kunnen foetale *shunts* (ductus arteriosus en foramen ovale) permeabel zijn en bij bepaalde fysiologische (hoesten) of pathologische omstandigheden een bloedstroom van rechts naar links mogelijk maken. Het risico van paradoxale luchtembolie of bloedklonters ligt dan hoger. Men moet er dus over waken om het aan de pasgeborenen getransfundeerde bloed zorgvuldig te purgeren en te filteren.

De transfusie kan met een umbilicale veneuze katheter worden uitgevoerd, vooral in geval van hoogdringendheid, of langs perifere veneuze weg. De umbilicale arteriële katheter of een centrale katheter met een te kleine diameter, is gecontraïndiceerd.

Bij pasgeborenen of zuigelingen worden de rode bloedcellen tegen een snelheid van 5 tot 10 mL/u per kg bij kamertemperatuur toegediend. Bij hemorrhagische shock wordt de transfusie versneld en kan het gebruik van een bloedverwarmer noodzakelijk blijken.

Bij transfusies *in utero* wordt er tegen een snelheid van 5 tot 10 mL/min voor de erythrocytenconcentraten en van 1 tot 5 mL/min voor de bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd.

Het uitvoeren van een glucose-infusie gelijktijdig langs dezelfde weg als een (gewone) transfusie is af te raden.

9. ETHISCHE ASPECTEN

9.1. Gerichte donatie

In sommige omstandigheden zoals onder invloed van de media of als gevolg van grote bekommernis omtrent een ongunstige evolutie in de klinische toestand van een patiënt, kan de geneesheer betrokken worden bij een vraag vanwege de familie of naasten om een donatie van bloed (of nog hematopoïetische stamcellen) een exclusieve bestemming te geven voor één bepaalde patiënt. Het betreft hier een psychologisch moeilijke situatie waarbij het correct informeren van de potentiële donoren beslissend is en de bedoeling heeft om ze te overtuigen dat dergelijke gerichte donatie nutteloos is.

Behoudens enige zeldzame medische gevallen waar een gerichte donatie kan berusten op een medische indicatie, is een gerichte donatie niet toegestaan omwille van ethische aspecten en omwille van de veiligheid. Dit heeft te maken met 2 belangrijke ethische principes die gekoppeld zijn aan de bloeddonatie: anonimiteit en vrijwilligheid. Het geven van bloed blijft in eerste instantie geïnspireerd door een altruïstische reflex. Bovendien is het risico van allo-immunisatie, van virale transmissie en ook van post-transfusionele *graft-versus-host* ziekte niet lager dan bij allogene transfusie. Deze risico's kunnen zelfs hoger zijn om verschillende redenen:

- niet in acht nemen van bepaalde ethische aspecten van de bloeddonatie (vrijwilligheid, anonimiteit);
- psychologische druk waardoor een bepaald familielid dat, niettegenstaande een bepaald risicogedrag, bloed wil geven minder bereid zal zijn om zichzelf van bloedgeven uit te sluiten;
- het creëren van een derde circuit in de bloedbank.

De medische indicaties voor een gerichte bloeddonatie, die algemeen aanvaard zijn, zijn de volgende:

- anti-HLA of anti-HPA allo-immunisatie waardoor bv. een plaatjestransfusieresistentie ontstaan is en waardoor het vinden van een compatibele donor onmogelijk gemaakt wordt (bv. transfusie van de moeder aan het kind in geval van allo-immune neonatale trombopenie);

- zeldzame bloedgroepen (Bombay, Rh Null, Kell Null) waarbij alleen de broers en zussen compatibel kunnen zijn;
- transfusie van granulocytenconcentraten.

9.2. Weigering van transfusie

Wanneer een patiënt een levensnoodzakelijke transfusie weigert omwille van religieuze overwegingen, dan gaat dit in tegen de ethische principes van het verzorgend korps waardoor een bijzonder moeilijke situatie gecreëerd wordt. Naast een bestaande wet in verband met het recht van de patiënt om een behandeling te aanvaarden of te weigeren kan de arts, in zijn contacten met dergelijke patiënten en hun omgeving, ook beroep doen op de aanbevelingen van het raadgevend comité voor bio-ethiek met betrekking tot de weigering van bloedtransfusie door de Getuigen van Jehova (zie bijlage 1).

10. REFERENTIES

Baele Ph, Muylle L, Noens L, Gulliksson H, Brand A, Isbister J, et al. Guidelines for the transfusion of red cells. Acta Clinica Belgica 2008;63:301-12.

Bosly A, Muylle L, Noens L, Pietersz R, Heim D, Hübner R, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. Acta Clinica Belgica 2007;62:36-47.

COE - Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th edition. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008.

De Backer D, Vandekerckhove B, Stanworth S, Williamson L, Hermans C, Van der Linden P, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. Acta Clinica Belgica 2008;63:381-90.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen. Advies nr. 8167.

Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. Beperking van het bloedgebruik in geval van een griepandemie.

Advies nr. 8337. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007b.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. Anti-HBc-opsporing bij bloedafnemingen na de eerste

bloeddonatie. Advies nr. 8352. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2008.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. Pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten. Advies nr.

8390. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2008b.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. Evaluatie van het risico van tekort of reëel tekort bij de

bevoorrading van bloed en bloedcomponenten als gevolg van een A(H1N1)-griepandemie.

Advies nr. 8629. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009.

Klein HG, Anstee DJ. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 11th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2005.

New HV, Stanworth SJ, Engelfriet CP, Reesink HW, Mc Quitten ZK, Savoia HF, et al. Neonatal transfusions. Vox sanguinis 2009;96:62-85.

Vandekerckhove D, Baele Ph, De Backer D, Muylle L, Van der Linden P, et al. Guidelines for autologous transfusion. Acta Clinica Belgica 2010;65: *in press*.

*De wetteksten met betrekking tot transfusienormen kunnen worden opgeladen vanuit de volgende websites: **www.just.fgov.be** en **eur-lex.europa.eu**.*

11. BIJLAGEN

Bijlage 1: Weigering van bloedtransfusie door de Getuigen van Jehovah.

Advies nr. 16. Brussel: Raadgevend Comité voor Bio-Ethiek; 25 maart 2002:

“Het is evident dat het onderstaande alleen geldt voor levensnoodzakelijke bloedtransfusies. Patiënten hebben steeds het volste recht niet-levensnoodzakelijke ingrepen te weigeren; uitzondering moet worden gemaakt voor wilsonbekwame minderjarigen. De arts dient alle mogelijke voorzorgen te nemen en de elementen die de beslissingen motiveren steeds aan het medisch dossier toevoegen. De onderstaande richtlijnen moeten niet als starre beoordelingsregels worden opgevat, maar met soepelheid toegepast van geval tot geval. Zowel strikt formalisme als overdreven juridisering dienen in de ethische beoordeling te worden vermeden.

1. In het geval van **wilsbekwame meerderjarige** Getuigen van Jehova, is de arts *verplicht* de weigering van een levensnoodzakelijke bloedtransfusie te respecteren, zelfs als dit de dood van de patiënt betekent.

De volgende voorwaarden dienen echter vervuld te zijn:

- de patiënt dient de weigering uitdrukkelijk stand te houden, na te zijn ingelicht over de gevolgen van de weigering;
- de patiënt moet de mogelijkheid krijgen tot een colloque singulier met de arts, zodat de wil van de patiënt in een serene en onafhankelijke omgeving kan worden vastgesteld;
- de arts dient de patiënt een **décharge** te laten ondertekenen, waarin zijn weigering wordt vastgesteld;
- de arts moet de décharge toevoegen aan het medisch dossier van de patiënt;
- de patiënt mag niet lijden aan een psychiatrische pathologie die zijn oordeelsvermogen op het precieze gebied van de weigering van een bloedtransfusie in de weg staat;

- de patiënt dient feitelijk oordeelsbekwaam te zijn, wat moet blijken uit het onderzoek van het vermogen van de patiënt om te begrijpen wat de gevolgen zijn van de weigering, en uit zijn vermogen om één of meerdere redenen te geven voor de weigering.

Nadat de weigering van de levensnoodzakelijke bloedtransfusie is vastgesteld, kan de arts wel weigeren de patiënt verder te behandelen, en kan hij doorverwijzen, behalve indien de gezondheidstoestand van de patiënt dit niet toelaat.

2. In het geval van **wilsonbekwame meerderjarige** Getuigen van Jehova.

In deze gevallen kan de weigering tot transfusie door familieleden of andere begeleiders alleen nooit volstaan.

De arts *mag* de weigering van een levensnoodzakelijke bloedtransfusie respecteren, als er een bij goed bewustzijn, schriftelijk opgestelde, voldoende recente, en ondertekende verklaring vooraf is van de patiënt. Volgens sommige leden van het Comité *is* de arts zelfs *verplicht* die schriftelijke wilsverklaring te respecteren. Volgens anderen is dit geen plicht maar *mag* de arts *die verklaring vooraf beschouwen als een weerlegbare indicatie* van de wil van de patiënt. Mocht b.v. uit verklaringen van derden blijken dat de patiënt twijfels heeft bij de geloofspunten van Getuigen, of dat hij twijfels heeft geuit bij wat hij zou doen in dringende gevallen waar een bloedtransfusie nodig is, mag de schriftelijke wilsverklaring als ongeldig worden beschouwd.

3. In het geval van **wilsonbekwame minderjarigen zonder oordeelsvermogen**, wier Getuigen-ouders geen toestemming geven voor een levensnoodzakelijke bloedtransfusie, *mag* de arts *niet* zomaar ingaan op het verzoek van de ouders.

Aan de volgende voorwaarden dient te worden voldaan:

a) **dringende gevallen:**

- indien mogelijk, dient de arts de verklaring van twee andere onafhankelijke collega's te bekomen, waaruit duidelijk blijkt dat de bloedtransfusie levensnoodzakelijk is (een 'college van drie');
- wanneer de ouders bij hun standpunt blijven, dient de arts contact op te nemen met het parket en zijn beslissing mee te delen.

b) **niet-dringende gevallen:**

de arts dient zoveel mogelijk te overleggen met de ouders tot een vergelijk is bekomen; hij dient meer bepaald na te gaan of zij zich kunnen neerleggen bij de beslissing van een 'college van drie';

indien de arts de overlegprocedure mislukt acht, en hij oordeelt dat het levensbelang van het kind onvoldoende beschermd is, dient hij het parket op de hoogte te stellen, om een maatregel van opvoedingsbijstand uit te lokken.

4. In het geval van **wilsbekwame minderjarigen met oordeelsvermogen**, zijn de leden van het Comité van oordeel dat gehandeld dient te worden vanuit het vermoeden van een grote omgevingsdruk.

Volgens sommige leden van het Comité evenwel *mag* de arts de weigering van de minderjarige respecteren, wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- de minderjarige dient duidelijk oordeelsbekwaam te zijn, en dit dient ook te worden getoetst;
- de arts dient zich er van te vergewissen dat de minderjarige inderdaad vrijwillig opteert voor de niet-behandeling, bij voorkeur in een colloque singulier;

- bij onoplosbare twijfel over de wilsbekwaamheid van de minderjarige dient de arts dezelfde maatregelen te nemen als in het geval van de wilsonbekwame minderjarigen.

Andere leden van het Comité menen dat de arts de weigering door een wilsbekwame minderjarige Getuige van een levensreddende bloedtransfusie *niet mag* respecteren.”

Bijlage 2: Prijs van de bloedcomponenten.

Prijs op 1 januari 2010 (indexaanpassingen mogelijk)

Gedeleukocyteerd autoloog erythrocytenconcentraat	80,14 €
Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat volwassene	106,60 €
Gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat zuigeling	44,13 €
Gedeleukocyteerd bloedplaatjesconcentraat	47,64 €
	x aantal $0,5 \times 10^{11}$ plaatjes
Gedeleukocyteerd ééndonor bloedplaatjesconcentraat	391,89 €
	(4×10^{11} plaatjes)
Granulocytenconcentraat	421,84 €
Virus-geïnactiveerd vers ingevroren plasma	83,83 €

Deze prijzen komen overeen met de door het RIZIV terugbetaalde bedragen. Zij kunnen teruggevonden worden op de volgende website: riziv.fgov.be.

12. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben op persoonlijke titel aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

- BAELE Philippe (anesthesiologie – UCL);
- BENOIT Yves (hemato-oncologie in de pediatrie – UGent);
- BONTEZ Walter (bloed, cellen en weefsels – FAGG);
- COENE José (transfusie – Dienst voor het Bloed, Rode Kruis-Vlaanderen);
- DE BACKER Daniel (intensieve zorgen – ULB);
- DENEYS Véronique* (transfusie – Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique; UCL);
- DE PAEP Rudi* (intensieve zorgen – UZA);
- FERRANT Augustinus* (klinische hematologie – UCL);
- LAMBERMONT Micheline* (transfusie – Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique; ULB);
- LATINNE Dominique* (hematologische biologie – UCL);
- MATHYS Esther (bloed en bloedderivaten, virologie – WIV);
- MUYLLE Ludo* (bloed, cellen en weefsels – UA; UZA; FAGG);
- PEERLINCK Kathelijne (stollings- en bloedvatenziekten – KUL);
- SCHOTS Rik* (hematologie – UZ Brussel);
- SELLESLAG Dominik (interne geneeskunde, hematologie – AZ Brugge);
- SZABO Bertrand (transfusie – Cliniques Reine Astrid Malmédy);
- THOMAS Isabelle* (TSE, virologie – WIV).
- TOUNGOUZ Michel* (immunologie, hematologie, transfusie – ULB).
- VANDEKERCKHOVE Bart* (klinische biologie, celtherapie – UGent).

Het voorzitterschap werd eerst verzekerd door Dhr TOUNGOUZ Michel, vervolgens door Mevr. Esther MATHYS en Mevr. Isabelle THOMAS, en ten laatste Mevr. Véronique DENEYS en het wetenschappelijk secretariaat door Roland HÜBNER.