

# 117

02 Actueel

03 Bloedbeeld

04 Database TRIX viert succesvol tienjarig bestaan

Tien jaar geleden ging de landelijke database voor patiënten met irregulaire antistoffen van start: TRIX. In tien jaar tijd zijn door TRIX vele transfusie-reacties voorkomen

08 Bij de gratie van de donors

Een gesprek met Jeroen de Wit, die halverwege 2016 afscheid nam, en met Daphne Thijssen-Timmer die hem opvolgt als directeur Bloedbank en RvB-lid

10 Een onverwachte vraag uit China

Een in het oog springend e-mailtje uit China heeft geleid tot een blijvende samenwerking op het gebied van bloedonderzoek en immunohepatologie. Het belang van kennisuitwisseling in de praktijk.

12 Kunstbloed: Keith Edmier – Beverly Edmier 1967

14 Een patiënt met een bijzondere afwijking

Een baby met een maagbloeding werd opgenomen in het Emma Kinderziekenhuis. De behandelend arts constateerde meerdere verschijnselen die niet alleen deden denken aan een bloedplaatjesafwijking, maar ook aan een granulocytanafwijking. Massaspectrometrie bracht uitkomst.

16 Het belang van kennis hebben en houden

Sanquin en het klinisch chemisch laboratorium van het OLVG werken steeds meer samen. Een programma van kennisuitwisseling, training en stages

18 Bloedplaatjes toedienen via botnaald

Kunnen bloedplaatjesconcentraten met hoge snelheid en na verwarmen worden toegediend via een botnaald? Sanquin zocht het uit.

19 Kanker onderzoek bij Sanquin gefinancierd door het KWF

Een succesvollere behandeling van kanker is één van de vijf hoofddoelen van Sanquin Research. KWF-Kankerbestrijding helpt mee.

20 Nieuwe eculizumab-testen

Eén aspect dat mede verantwoordelijk is voor de stijging van de zorgkosten is de beschikbaarheid van extreem dure geneesmiddelen. Met twee nieuwe testen voor eculizumab kan overbehandeling worden vermeden.

21 Proefschriften

23 Actueel

24 Broedplaats: Erik Beckers

Bloed is leven

# Bloedbeeld

### Oratie Sacha Zeerleder: 'De kracht van het toeval'

Op 13 januari 2017 hield Sacha Zeerleder, hoogleraar Translatie Immunohematologie, zijn oratie, getiteld 'De kracht van het toeval'. Hij memoreerde daarbij de weg die hem vanuit Zwitserland bracht tot internist-hematoloog in Nederland, met staffuncties bij het AMC en Sanquin. Het onderzoek van Zeerleder richt zich op de rol van DAMPs, *Damage-associated molecular patterns*, bij systemische ontstekingsreacties. DAMPs, zoals heem, histonen en of celvrij DNA, zijn mediators die vrijkomen als cellen stuk gaan, bij voorbeeld bij hemolyse, infectie of zuurstoftekort. DAMPs kunnen een ontstekingsreactie uitlokken of onderhouden ('olie op het vuur'). Plasma-eiwitten spelen een cruciale rol bij het neutraliseren van DAMPs: haptoglobine en hemopexine neutraliseren zowel heem als hemoglobine, apotransferrine neutraliseert vrij ijzer en FSAP (factor VII-activating protease) bindt histonen. Bij zeer ernstig hemolyse, chemotherapie, sikkelcelanemie, graft-versus-host disease of bijvoorbeeld sepsis schieten deze eiwitten tekort. Dan ontstaat een systemische ontstekingsreactie. Met zijn team probeert Zeerleder de vraag te beantwoorden waarom en hoe DAMPs in het bloed terechtkomen en wil hij therapeutische oplossingen vinden voor die doorgesloten ontstekingsreacties. Hij onderzoekt mogelijkheden om daarbij plasma-eiwitten therapeutisch in te zetten. Zo loopt op dit moment een open label studie in het AMC om patiënten die eigen of donorerytrocyten afbreken te behandelen met C1-esterase-remmer.

### 'Chicago'-studie: persoons- kenmerken en donaties

De beslissing om donor van bloed, plasma of organen te worden is zeer persoonlijk. Dit is een zeer specifieke vorm van pro sociaal gedrag, zonder direct voordeel voor de donor zelf. Kennis omtrent wat niet-donoren denken en voelen over donatie, wat hen zou motiveren om donor te worden of wat de barrières zijn om dat niet te doen is belangrijk voor het ontwikkelen van strategieën om nieuwe donors te werven op een persoonlijke en meer effectieve manier. Kennis over hoe deze houding ten opzichte van donatie is gerelateerd aan individuele, sociale, persoonlijke, emotionele en cognitieve aspecten is eveneens van belang voor werving en behoud van donors. Deze studie onder de algemene bevolking in Chicago, werd door de onderzoeksafdeling Donorstudies uitgevoerd in samenwerking met het Center for Decision Research van de Universiteit van Chicago. De studie bevat gegevens van ongeveer 800 deelnemers. Een dergelijk onderzoek zal ook in Nederland en in Suriname worden uitgevoerd. De gezamenlijke resultaten van deze studies zijn ook van belang voor het werven van donors onder die groepen van de bevolking die in de donorpopulatie ondervertegenwoordigd zijn. De dataset van dit onderzoek kan nuttig zijn voor andere onderzoekers. Bent u geïnteresseerd?

[www.sanquin.nl/en/research/Chicago](http://www.sanquin.nl/en/research/Chicago)

### Europees project TRANSPOSE

Sanquin is trekker van het door het *EU Health Programme* gefinancierde project *TRANSfusion and Transplantation: Protection and Selection of donors* (TRANSPOSE). Jaarlijks krijgen in Europa ongeveer vier miljoen patiënten een transfusie met een bloedproduct. Daarnaast vinden dertigduizend orgaantransplantaties plaats en circa 500 duizend behandeling met cellen en weefsels. Ook vinden er 800 duizend fertiliteitsbehandelingen plaats met zaad- en eicellen. Deze '*substances of human origin*' (SoHO) zijn binnen de Europese unie streng gereguleerd: afname, bewerking en toediening zijn in verschillende EU richtlijnen beschreven, die op het punt staan te worden vernieuwd. TRANSPOSE beoogt te komen tot een optimale en consistente selectie van donors voor en afname van alle SoHO-componenten, met de grootste mogelijke zorg voor gezondheid van levende donors en ethisch verantwoord omgang met post-mortem donors. TRANSPOSE moet resulteren in '*evidence based*' herziening van de Europese richtlijnen, betere donorselectie en bescherming van de gezondheid van donors, en de ontwikkeling van een standaard donorgezondheidsvragenlijst (met waar nodig onderbouwde regionale en/of nationale specifieke aanpassingen). Als afgeleide hiervan ontstaat beter inzicht in risico's voor en risicogedrag van donors in de verschillende Europese landen, hetgeen moet leiden tot betere zorg voor patiënten en donors.

Bloedbeeld is een uitgave van Sanquin Bloedvoorziening. Het blad verschijnt 3 maal per jaar in een oplage van 19.000 stuks. Bloedbeeld wordt toegezonden aan medisch specialisten, klinisch chemici, ziekenhuisapothekers, ziekenhuizen en onderzoeksinstituten in Nederland en aan medewerkers van Sanquin. Verder ontvangen landelijke advies- en beleidsorganen op het gebied van de gezondheidszorg het blad, evenals de rijksoverheid en persmedia.

#### Redactie

Jan Willem Smeenk (hoofdredacteur), Masja de Haas, Yvette van Hensbergen, Marian van Kraaij, Christine Kramer, Marieke von Lindern, Dion Richardson, Dirk Roos, Nico Vreeswijk, Hans Zaaijer en Jaap Jan Zwaginga

#### Medewerkers

Frederike Bemelman, Claudia Folman, Kyra Gelderman, Margreet Hart, Lisanne Huis in t Veld, Frank van Kolfshoten, Wim de Kort, Dirk de Korte, Lara de Laleijne, Pieter Lomans, Angela Rijnen, Jorie Tijs.

#### Fotografie

Ineke Oostveen

#### Ontwerp

Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan

#### Druk

SSP & Cliteur, Amsterdam

#### Redactie-adres

Sanquin, Postbus 9892  
1006 AN Amsterdam  
[bloedbeeld@sanquin.nl](mailto:bloedbeeld@sanquin.nl)

#### Abonnementen

Zie redactie-adres

Jaarabonnement is gratis

#### © Bloedbeeld

Niets uit deze uitgave mag worden gereproduceerd zonder voorafgaande toestemming van de redactie.

ISSN 1572-803X

	<del>D</del>	<del>C</del>	E	<del>e</del>	<del>S</del>	<del>C<sup>w</sup></del>	<del>K</del>	<del>k</del>	<del>Fy<sup>a</sup></del>	<del>Fy<sup>b</sup></del>	<del>Jk<sup>a</sup></del>	<del>Jk<sup>b</sup></del>	<del>Pl</del>	<del>M</del>	<del>N</del>	<del>S</del>	<del>s</del>	Wr <sup>a</sup>	PEG
M1	/	/	0	0	/	/	0	/	+	+	0	/	/	/	0	/	0	0	-
M2	/	/	0	0	/	0	/	+	/	0	/	0	0	0	/	0	/	0	-
M3	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	2+
M4	+	0	0	/	+	0	0	/	0	0	+	0	/	+	+	0	/	0	-
M6	0	0	+	+	0	0	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	2+
M7	0	0	0	/	+	0	0	+	0	/	/	0	+	/	0	+	+	0	-
M8	0	0	0	+	+	0	/	+	0	/	0	/	+	0	/	0	+	0	-
M9	0	0	0	+	+	0	+	+	/	0	+	+	0	+	0	/	0	0	-
M15	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	3+s
M16	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	1+

**Het beeld**

Al sinds jaar en dag wordt voorafgaand aan een transfusie een compatibiliteitsonderzoek verricht om te onderzoeken of er in het bloed van een patiënt antistoffen tegen erythrocyten aanwezig zijn. Het serum of plasma van de patiënt wordt getest met een screeningspaneel bestaande uit drie verschillende donorerythrocyten met een bepaalde samenstelling van bloedgroepantigenen. Dit gebeurt grotendeels via een gerobotiseerd proces. Indien het plasma van de patiënt een positieve uitslag geeft met één of meer testerythrocyten wordt een uitgebreid onderzoek gestart om eerst de reactie te specificeren voordat donorerythrocyten voor transfusie worden geselecteerd. Voor het vervolgonderzoek na de screening is een groter paneel van testerythrocyten nodig. Een voorbeeld van zo'n paneel is gevangen in bijgaand 'beeld'.

**De boodschap**

Een groter paneel kan worden beoordeeld door een software-programma, maar heel vaak wordt letterlijk gepuzzeld op papier om complexe bloedgroepsereologie op te lossen. Eventuele klontering van testerythrocyten door antistoffen in het plasma van de patiënt is in reageerbuisjes onderzocht.

**Het onderzoek**

Soms is het een dagenlange zoektocht om vast te stellen tegen welk bloedgroepantigeen een antistof gericht is. Het is van belang om iedere reactie te verklaren; alleen dan kan een passend erythrocytenconcentraat geselecteerd en 'gekruist' worden en kan een veilige transfusie volgen. Voor de casus en de oplossing van de puzzel: [www.bloedbeeld.nl](http://www.bloedbeeld.nl)



# Database TRIX viert succesvol tienjarig bestaan

Tien jaar geleden ging de landelijke database voor patiënten met irregulaire antistoffen van start: TRIX. Inmiddels maken vrijwel alle Nederlandse ziekenhuis- en zelfstandige laboratoria gebruik van dit systeem, waarvan Sanquin de technische infrastructuur beheert. De laboratoria zijn verantwoordelijk voor het invoeren van de patiëntendata. De database bevat intussen antistoffen van bijna 70.000 patiënten, donoren en vrouwen die zwanger zijn geweest, waarmee in tien jaar tijd vele transfusiereacties zijn voorkomen. Tijdens het jaarlijkse congres van de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie wordt op 18 mei uitgebreid stilgestaan bij de resultaten van tien jaar TRIX.

Eind jaren negentig zochten de klinisch chemici Marlène Beunis, Frans Willekens en Rob Dinkelaar een oplossing voor een terugkerend probleem. Patiënten kregen na een bloedtransfusie soms een transfusiereactie, variërend van lichte koorts tot een levensbedreigende shock, omdat er iets misging met het bloedgroepenkaartje waarop vermeld stond welke irregulaire antistoffen ze in hun bloed hadden. Patiënten waren vergeten hun kaartje mee te nemen naar het ziekenhuis of de arts had het wel gekregen maar de informatie was niet tijdig in het klinisch lab van het ziekenhuis beland. Bij een deel van deze patiënten kon het laboratorium nog op tijd, dat wil zeggen voor transfusie, de juiste antistoffen

Gebruikersraad TRIX: v.l.n.r. Adriaan van Gammeren, Charles Veldhoven, Claudia Folman, Nel Som, Annegeet van den Bos. Niet op deze foto: Renée Vossen, voorzitter van de Gebruikersraad (foto pagina 7).

aantonen en hiermee rekening houden bij de transfusie. Maar patiënten bij wie de transfusie niet kon wachten op de laboratoriumuitslag en de informatievoorziening over de antistoffen niet tijdig werd verkregen of patiënten bij wie de hoeveelheid antistoffen in het bloed in de loop der jaren onder de detectiegrens was gezakt, kregen geregeld een transfusiereactie.

Bovengenoemd drietal zette daarna de regionale database RITA op om dit probleem in elk geval te ondervangen voor patiënten die al regionaal bekend waren. Elders in het land werd een vergelijkbare regionale database (CAIRAS) gecreëerd.

Toch werden er nog steeds patiënten met antistoffen gemist en er was geen landelijke dekking. Een plan om de regionale databases om te vormen tot een landelijk systeem kwam nog niet van de grond, vanwege de bekostiging en vooralsnog ontbrekende waarborgen voor de privacy van patiënten.

## Van CLAUS naar TRIX

Bij de landelijke gebruikersraadvergadering die Sanquin drie keer per jaar heeft met zijn klanten, kreeg Sanquin in 2003 de vraag of het als transfusie-organisatie een vergelijkbaar systeem als het Centraal Laboratorium en Uitslag Systeem (CLAUS) zou kunnen ontwikkelen. “Dat zijn we toen gaan bestuderen, en dat leek ons wel mogelijk”, zegt Charles Veldhoven van Sanquin. Er werd een naam bedacht die mooi aansloot bij CLAUS: TRIX, een afkorting van Transfusie Register Irregulaire erythrocytenantistoffen en kruis(X)proefproblemen. Uitkomst was dat Sanquin de verantwoordelijkheid zou moeten krijgen voor de technische infrastructuur en het beheer. Op 1 september 2003 werd een werkgroep opgericht die consensus bereikte over de opzet van de landelijke TRIX-database. Klinisch chemici Marlène Beunis, Frans Willekens, Rob Dinkelaar en Renée Vossen maakten samen met Ruud Smeenk, Cees Aaij, Marijke Overbeeke en Nico Vreeswijk vanuit Sanquin deel uit van deze werkgroep, die alle juridische, technische en inhoudelijke uitwerkingen hebben vormgegeven. Eind 2004 leidde dit tot een definitief projectplan.

Sanquin startte in 2005 met de bouw van de TRIX-applicatie op de bestaande technische infrastructuur en onderzocht de voorwaarden waaronder TRIX voldoet aan de wetgeving voor bescherming van persoonsgegevens en medische geheimhouding, vastgelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WBG) en de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP). Dat kostte veel tijd. Een struikelblok vormden onder meer de wettelijke regels voor het gebruik van het Burgerservicenummer (BSN) in de zorg. Bij ziekenhuizen was dat geen probleem omdat zij een behandelovereenkomst hebben met patiënten, maar dat gold niet voor zelfstandige laboratoria. Dat betekende dat deze

# De inschatting is dat er dankzij TRIX inmiddels ongeveer 2000 potentiële transfusiële reacties zijn voorkomen

patiënten apart dienden te worden geïnformeerd over registratie van hun gegevens in TRIX. Bloeddonoren, zwangere vrouwen en patiënten waarbij nieuwe antistoffen werden gevonden worden geïnformeerd dat informatie daarover is opgenomen in TRIX en dat zij de mogelijkheid hebben om dat te weigeren.

## Voorbeeldproject

In 2006 werd TRIX een half jaar lang door drie ziekenhuizen getest, waarbij de database na één week reeds haar nut bewees bij een patiënt in Vlissingen bij wie het lab geen irregulaire antistoffen vond, maar die in het verleden wel waren aangetroffen. Een mogelijke transfusiële reactie kon worden voorkomen door voor deze patiënt het juiste bloed te selecteren op basis van de TRIX-informatie, die zonder TRIX niet voorhanden was geweest. Daarna volgden talloze van dit soort meldingen die ook wel “hits” worden genoemd. Na 10 jaar zijn er ruim 1000 hits gemeld. Na deze succesvolle test was alleen de financiering van TRIX nog een issue, maar ook dit werd opgelost. Het ministerie van VWS ging akkoord met het versleutelen van de kosten en het beheer van TRIX in de prijs van een zak bloed, die daarmee 0,15% (ca. 30 eurocent) duurder werd. Tijdens het symposium van de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie in mei 2007 ging TRIX officieel van start, met de eerste 25 ziekenhuizen. Deelname aan TRIX werd in 2011 als aanbeveling opgenomen in de Richtlijn bloedtransfusie en dat heeft ertoe geleid dat momenteel bijna alle Nederlandse ziekenhuizen TRIX gebruiken. De twee nog resterende ziekenhuizen volgen in de loop van dit jaar, waarna de dekking compleet is.

De groei van het aantal gebruikers ging trager dan verwacht. Dat had onder meer te maken met juridische vraagstukken, zegt Renée Vossen, klinisch chemicus in Zuyderland Medisch Centrum in Sittard, en voorzitter van de TRIX-gebruikersraad. “We dachten dat we de zaken juridisch goed voor elkaar hadden, maar elke juridische staf van een ziekenhuis bleek toch weer eigen opvattingen te hebben over de voorwaarden voor deelname. Daardoor moest er steeds maatwerk worden geleverd om zo’n ziekenhuis mee te krijgen en dat kost veel tijd.” Datzelfde speelt nu in de twee ziekenhuizen die nog niet deelnemen.

## Up-to-date

TRIX functioneert technisch goed vanaf de start, zegt Charles Veldhoven, applicatiebeheerder TRIX en lid van de TRIX-gebruikersraad. “Het is een voorbeeldproject voor veel ICT-systemen. Er zijn wel wat kleine ‘bugjes’ en kinderziektes geweest in het begin, maar dat is normaal en betreft alleen details. In de eerste jaren hadden we vijf keer per jaar systeem-updates nodig en nu nog maar 1 keer per jaar.” De communicatie tussen het laboratoriuminformatie-

systeem (LIS) van het ziekenhuis en TRIX gaat als volgt, legt Veldhoven uit. “Als het LIS een bloedgroep-historie van een patiënt opvraagt of bloedeenheden aanvraagt, dan vraagt het op de achtergrond aan TRIX of de patiënt bekend is. Daarbij stuurt het systeem het BSN, het patiëntnummer, de naam en de geboortedatum mee. TRIX zoekt eerst op BSN, en als er gegevens bekend zijn, verschijnt er een pop-up op het scherm met een knop waar de analist op kan klikken om bij gegevens van de bewuste patiënt in de TRIX-applicatie te komen.”

Mocht de patiënt niet geregistreerd zijn met het BSN, dan zoekt TRIX verder op patiëntnummer, naam en de geboortedatum. Soms worden er meerdere resultaten gevonden en dan krijg de analist een lijstje met mogelijke patiënten dat hij moet doorlopen om de juiste te vinden. De analist hoeft bij de aanvraag van bloed niet zelf te denken aan een check op antistoffen in TRIX, want dat doet het laboratorium-systeem zelf.”

De informatie in TRIX is ook up-to-date, want de TRIX-database wordt gedurende de dag via de centrale server bij Sanquin in Amsterdam meerdere malen gesynchroniseerd met de databases in alle ziekenhuizen. Veldhoven: “Als in een ziekenhuis nieuwe gegevens over antistoffen zijn ingevoerd worden die automatisch eerst gesynchroniseerd met de centrale server en dat gaat weer naar de andere ziekenhuizen. Op die manier is een patiënt die is ingevoerd in bijvoorbeeld Maastricht, binnen vier uur bekend in alle andere ziekenhuizen.”

Ziekenhuizen kunnen op twee manieren zijn aangesloten op TRIX. De ene manier is via een rechtstreekse koppeling. In dat geval geeft TRIX uit zichzelf een waarschuwing aan het laboratoriumsysteem als er informatie is over de patiënt via een pop-up op het computerscherm. Er zijn nog een paar ziekenhuizen die zelf actief handmatig verbinding moeten maken met TRIX. Dat laatste heeft te maken met de verschillende laboratoriuminformatiesystemen die in gebruik zijn bij ziekenhuizen.

## Sneller handelen

Het grote voordeel van TRIX is volgens Adriaan van Gammeren, klinisch chemicus in het Amphia Ziekenhuis in Breda, dat er veel sneller kan worden gehandeld. “Als iemand met spoed bloedproducten nodig heeft dan is de informatie meteen beschikbaar en kun je ervoor zorgen dat het juiste bloedproduct sneller beschikbaar is voor de patiënt.”

Ook Lenneke Prinzen, klinisch chemicus in het Franciscus Gasthuis in Rotterdam, is enthousiast over TRIX. “Deze database is onmisbaar, zeker voor een ziekenhuis als het onze dat in een regio met veel naburige ziekenhuizen ligt, waarbij mensen geregeld op verschillende plaatsen onder



Renée Vossen

behandeling zijn. Het is heel fijn dat we via TRIX direct weten als er elders een antistof is gevonden, terwijl onze testen negatief zijn. Dat gebeurt ongeveer 20 keer per jaar in ons ziekenhuis.”

TRIX werkt als een zonnetje, zegt Prinzen. “Het enige wat weleens is misgegaan is dat TRIX offline was terwijl wij daar geen melding van hadden gekregen. Daardoor misten we een TRIX-hit. Maar sinds een jaar is ook dat probleem opgelost en verschijnt er automatisch een pop-up in ons systeem en weten we dat we TRIX offline is, zodat we voorzorgsmaatregelen kunnen nemen.”

#### **Nog niet sluitend**

Het aantal bekende TRIX-hits is de afgelopen tien jaar flink opgelopen naar nu in totaal ruim 1000. De gebruikersraad vraagt alle deelnemers aan TRIX om al hun hits te melden aan TRIX en veel ziekenhuizen doen dat ook consequent. “Maar uit een enquête die we hebben gehouden blijkt dat slechts ca. 50% van de gebruikers een hit meldt”, zegt Van Gammeren. De inschatting is dat er dankzij TRIX inmiddels ongeveer 2000 potentiële transfusiële reacties zijn voorkomen. “We roepen ziekenhuizen op om alle hits te melden, want voor de instandhouding is het belangrijk om de toegevoegde waarde van TRIX voor de patiëntenzorg en de hele transfusieketen te kunnen blijven aantonen”, aldus Van Gammeren.

Een helemaal sluitend systeem is TRIX nog niet, ook niet als alle ziekenhuizen dit jaar meedoen. Dat komt doordat historische antistofregistraties van voor de TRIX-oprichting er maar deels in zijn opgenomen. “Het kan zijn dat bij een patiënt dertig jaar geleden testen zijn gedaan op antistoffen, maar dat hij of zij daarna nooit meer is teruggekomen”,

zegt Vossen. “Die patiënt komt pas in het systeem als hij daadwerkelijk een transfusie nodig heeft. De informatie die indertijd is gegenereerd kun je niet opnemen in TRIX omdat die niet is verzameld volgens de kwaliteitscriteria van TRIX en dus onvoldoende betrouwbaar is.”

Historische gegevens die kwalitatief goed zijn verzameld, worden wel in TRIX opgeslagen, maar dat is nog niet over de hele linie gebeurd. “Laboratoria die zich pas recent hebben aangemeld bij TRIX hebben nog niet hun elektronische gegevens van de afgelopen tien jaar ingevoerd”, zegt Vossen.

TRIX is opgezet om informatie over de vorming van risicovolle patiëntgebonden irregulaire antistoffen beschikbaar te stellen voor het bereiken van een zo veilig mogelijke behandeling met een bloedtransfusie. Sommige gebruikers zouden wensen dat TRIX meer dan alleen deze antistoffen meldt, zegt Prinzen. “Bijvoorbeeld dat TRIX meldt wanneer een patiënt het nieuwe medicijn daratumumab heeft gehad voor de behandeling van multipel myeloom. Want dat leidt ertoe dat alle screeningstesten tijdelijk vals-positief zijn.” Dergelijke toevoegingen zijn nu niet toegestaan omdat alleen toestemming is verkregen voor opname van antistoffen en kruisproefproblemen die niet tijdelijk van aard zijn. Dat is een juridisch probleem dat niet eenvoudig valt op te lossen, zegt haar collega Vossen. “Wij waken er erg voor dat er geen wildgroei of vervuiling van gegevens in TRIX komt.”

#### **10 jaar TRIX**

Nederland heeft als enige land in de wereld een landelijke database voor bloedgroepantistoffen en kruisproefproblemen. De gebruikersraad vindt het 10 jaar na de officiële start van TRIX in 2007 een mooi moment om de resultaten en de toegevoegde waarde van de TRIX-database op het jaarlijkse congres van de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie te presenteren. Dat belooft opnieuw een feestelijk moment te worden.

# Bij de gratie van de donors



**Sinds de oprichting van Sanquin was Jeroen de Wit lid van de Raad van Bestuur (RvB). Twaalf jaar was hij directeur van de Bloedbank Friesland, later van de Bloedbank Noord Nederland. Een gesprek met de Wit, die halverwege 2016 afscheid nam, en met Daphne Thijssen-Timmer die hem opvolgt als directeur Bloedbank en RvB-lid.**

De gaande man en komende vrouw hebben geen vraag nodig om meteen met het hart van de organisatie op de proppen te komen. De donor. Allebei benadrukken ze dat Sanquin bestaat bij de gratie van de donors die gratis hun bloed ter beschikking stellen. Het bloed dat in ziekenhuizen wordt toegediend aan patiënten die het nodig hebben; de bestanddelen van bloed en plasma, waarvan meer dan 400 verschillende producten worden gemaakt: aan de basis daarvan staat de donor. Desondanks heeft de verkoop van (bewerkte) bloedproducten in het verleden wel eens tot boze reacties geleid. De Wit: "Goed om het nog maar eens te herhalen: Sanquin is een not-for-profit organisatie. Er zijn geen aandeelhouders aan wie winsten worden uitgekeerd en ook de Bloedbank maakt geen winst. De marge die we overhouden wordt volledig binnen Sanquin besteed aan onderzoek, productontwikkeling en andere essentiële zaken. Dat er betaald moet worden voor de producten heeft puur te maken met de waarde die we toevoegen en om te zorgen dat de producten veilig zijn."

## Faciliterende factor

"Het wordt vaak vergeten", zegt Thijssen-Timmer, "maar achter de schermen gebeurt van alles dat vaak meer met biotechnologie te maken heeft dan met het ogenschijnlijk eenvoudige afnemen, bewaren en uitgeven. Donors mogen trots zijn dat met hun bloed zulke geavanceerde therapeutica worden gemaakt die de geneeskunde de afgelopen twintig jaar enorm vooruit hebben geholpen. Zonder transfusie was vrijwel de hele transplantatiegeneeskunde stilgevallen, was het begin van de levertransplantatie niet mogelijk geweest. Ook veel oncologische behandelingen waren aanvankelijk nauwelijks mogelijk zonder transfusie en voor een

deel van huidige behandelingen geldt dat overigens nog steeds."

Misschien wel de meest ingrijpende operatie in de afgelopen dertig jaar is de samenvoeging van de 22 regionale bloedbanken en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusie (CLB) tot één organisatie met de naam Sanquin. De Wit maakte die hele periode van dichtbij mee en gaf er zelf actief richting aan. "Zeker drie verschillende factoren speelden daarbij een rol", zegt De Wit. "Zo maakten we in de jaren tachtig-negentig een moeilijke periode door, omdat het bloed niet altijd veilig was. Er traden onder andere infecties op bij ontvanger door donorbloed dat besmet was met hepatitis C en HIV. Daardoor voelden we een grote verantwoordelijkheid om het bloed nog veiliger te maken."

## Eén organisatie

Het was ondoenlijk en onbetaalbaar om op alle 22 locaties de gebouwen aan te passen aan de nieuwe regels voor *Good Manufacturing Practice* en 22 keer het kwaliteitssysteem te onderhouden. Ook dat was een reden om doelmatiger, en dus op minder plaatsen, te gaan werken. Sinds eind jaren negentig daalde het aantal bloedbanken van 22 naar negen naar vier 4 naar één nu. Verder was de inzameling van bloed ook niet helemaal soepel afgestemd. De Wit: "De bloedbanken zamelden in op basis van de vraag van de ziekenhuizen naar rode bloedcellen. Het CLB zamelde in op basis van de vraag naar plasma als basis voor geneesmiddelen. Voor beide had je afzonderlijke campagnes, waardoor de een soms een week na de ander bij dezelfde donors aanklopte. Dat wil je niet. Een gecoördineerd systeem binnen één organisatie is dan gewoon beter. Zo leidde de vraag naar meer bloedveiligheid, noodzakelijke kwaliteitsverbeteringen en een gecoördineerde bloedinzameling tot de vorming van Sanquin." Dat ging niet helemaal zonder slag of stoot. De Wit: "Het proces vroeg veel van onze medewerkers en ook de ziekenhuizen moesten aanvankelijk behoorlijk wennen aan een Sanquin dat meer 'op afstand' opereerde. In het begin verliep dat contact soms wat stroef, maar mede door de constructieve opstelling van de

**Jeroen de Wit** (Helmond, 1953) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 1986 werd hij directeur van de toenmalige Bloedbank Friesland. In 1995 werd hij directeur van de Bloedbank Noord Nederland. In 1998 trad De Wit toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin, waarvan hij van 2000 tot zijn pensioen in 2016 vicevoorzitter was.

**Daphne Thijssen-Timmer** (Leidschendam, 1975) studeerde Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Ze promoveerde in 2004 aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 2004 heeft ze gewerkt als post-doc en later als groepsleider bij Sanquin op het gebied van de hematopoïese. Voorheen was zij projectleider Cellulaire Therapieën bij het Laboratorium voor Celtherapie van Sanquin Research. Daarna was zij was managing director van de Sanquin unit Tissues & Cells en CEO bij BISLIFE. Sinds 1 januari 2017 is zij directeur van Sanquin Bloedbank en lid van de Raad van Bestuur.



gebruikersraad – waarin vertegenwoordigers zitten van transfusielabs, medisch specialisten en ziekenhuisapothekers – is die samenwerking al weer geruime tijd uitstekend. De feedback die de gebruikersraad leverde is voor Sanquin erg belangrijk geweest om de relatie met de ziekenhuizen in die nieuwe vorm goed gestalte te geven.”

### **Pernis en de navelstreng**

Er gebeurt niet alleen veel in bestuurlijk opzicht, ook op het vlak van research en development volgen de ontwikkelingen elkaar snel op. Kunstbloed uit stamcellen? “Ontzettend interessant”, zegt Thijssen-Timmer. “We doen er onderzoek naar, maar het is nu nog duur, inefficiënt en pas op de langere termijn misschien een volwaardig alternatief.” De Wit: “Als we nu in tanks kunstbloed moesten maken in hoeveelheden die de vrijwillige donors nu brengen, dan heb je een fabriek nodig waar Pernis niks bij is.”

Het gebruik van navelstrengbloed als bron voor bloedstamcellen is al wel ingeburgerd, maar wordt sinds kort minder toegepast vanwege onverwachte alternatieven. Thijssen-Timmer: “Bij een oncologische behandeling is eigen stamcellen opslaan vóór de behandeling en daarna teruggeven de eerste keuze. Kan dat niet, dan is een familielid of onverwante donor die matcht een goed alternatief. Door nieuwe technieken – haploïd transplantieren – kun je sinds kort zelfs minder goede matches gebruiken. Kun je desondanks in het wereldwijde bestand geen geschikte donor vinden, dan is navelstrengbloed de derde keuze. In Nederland geven we weinig navelstrengbloed uit, waardoor het systeem nu niet financieel rendabel is. Aan de andere kant wil je als Nederland en Europa ook niet helemaal afhankelijk zijn van de VS waar de grootste navelstrengbloedbanken zijn te vinden. Daar moeten we oplossingen voor bedenken.”

### **Bloed in het oog**

De Wit en Thijssen-Timmer wijzen op twee recent ontwikkelde producten, die mooi illustreren hoe Sanquin extra waarde toevoegt aan donorbloed. Zo worden oogdruppels gemaakt uit bloedserum voor patiënten met

droge ogen. De Wit: “We hebben aangetoond dat serum van een donor net zo effectief is als serum van de patiënt en leveren het in samenwerking met een extern bedrijf aan in een innovatief pipetje, waardoor het extreem zuinig is in gebruik.” Het andere product – weefsellijm uit bloed – lijkt erg goed te werken bij patiënten met brandwonden, waar het voor een goede verkleving van het huidtransplantaat lijkt te zorgen. Voor het ontwikkelen van dit soort producten zijn we een aantrekkelijke partner voor universiteiten en bedrijven.”

De dreiging van bloedoverdraagbare infecties, die al eerder ter sprake kwam, gaat waarschijnlijk nooit voorbij. Nieuwe infectieziekten blijven opduiken, zoals dengue, West-Nijlziekte en Chikungunya die donors tijdens reizen in het buitenland kunnen oplopen en mogelijk via een bloedtransfusie kunnen doorgeven. Ook in Nederland zelf blijft waakzaamheid geboden. Immers, niet lang geleden was hier de grootste uitbraak van Q-koorts ter wereld, en sinds enige tijd staat hier de bloedoverdraagbare infectie met het Hepatitis E virus (HEV) – waarschijnlijk opgelopen via contact met/consumptie van varkensvlees – hoog op de agenda. Thijssen-Timmer: “We hebben zojuist besloten dat we zeer binnenkort gaan screenen op HEV. In een breder verband houden we de infectiedruk en epidemiologie van infectie in de gaten via de European Blood Alliance, omdat infecties zich niets van landsgrenzen aantrekken.”

### **Evenwichtige leeftijdsopbouw**

“De donorkeuring sneller, simpeler en beter begrijpelijk maken, dat is iets wat ik de nieuwe directeur wel zou willen meegeven”, zegt De Wit op de vraag naar advies voor zijn opvolgster. “Dat we alleen nog maar de vragen stellen die écht bijdragen aan het veiliger maken van bloed. Nu word je nog afgekeurd als je recentelijk een tattoo hebt laten zetten. Een terechte vraag toen besmetting met infecties zoals hepatitis in tattooshops nog reëel risico was, maar dat lijkt nu niet meer aan de orde. Afkeuring voor een bloeddonatie is heel vervelend, zeker als de reden niet sterk is. Tijdens de diverse bedrijfsverkenningen zag Thijssen-Timmer dat het kwaliteitsbewustzijn

en de compliance in de organisatie soms een oppepper kunnen gebruiken. Ook interessant: veel medewerkers van Sanquin zijn enorm betrokken en blijven lang in dienst. “Dat is geweldig”, zegt ze, “maar zorgt tegelijkertijd voor weinig verloop en een ouder, wat eenzijdig opgebouwd personeelsbestand. Dat maakt Sanquin kwetsbaar als ze allemaal rond dezelfde tijd aan het pensioen toe zijn. Nieuwe, jongere medewerkers hebben vaak een frisse kijk op de organisatie en dragen bij aan een evenwichtiger leeftijdsopbouw. De Wit ziet de parallel met de donors: ook zij zijn enorm betrokken en geven vaak al decennialang bloed. “Als we traag maar gestaag jonge trouwe donors zouden kunnen toevoegen, dat zou mooi zijn. Ook hier is een gevarieerde opbouw van groot belang.”

Het is met de komende vrouw en de gaande man kennelijk niet anders dan met de medewerkers en donors; het duurt niet lang of de bloedvoorziening kruipt in de haarvaten. Hoe uiteenlopend hun werkzaamheden ook zijn, het gebeurt bij de gratie van de donors.

# Een onverwachte vraag uit China



Een in het oog springend e-mailtje uit China aan Ellen van der Schoot heeft geleid tot een blijvende samenwerking met China op het gebied van bloedonderzoek en Immunohematologie. Sanquin draagt bij aan opleiding en een snelle kennisontwikkeling, terwijl via China nieuwe mogelijkheden voor bloedonderzoek ontstaan. De validatie van een nieuw ontwikkelde MLPA-test in samenwerking met MRC Holland is daarvan een mooi voorbeeld.



Op 8 maart 2011 (internationale vrouwen-dag) valt er een opvallend bericht uit China in de mailbox van Ellen van der Schoot. Het bericht is gericht aan haar persoonlijk en opent met het statement dat het mooi zou zijn als er meer vrouwen actief worden in de wetenschap. Daarna meldt Yanli Ji, de schrijfster van het bericht, dat ze speciaal het lab van Van der Schoot heeft uitgezocht voor haar onderzoek. Bovendien zal ze zelf haar eigen onderzoek bekostigen. “We krijgen bijna wekelijks een brief uit China met de vraag of we een onderzoek-plaats hebben in ons lab”, zegt Ellen van der Schoot, hoofd van de afdeling experimentele Immunohematologie. “Deze viel op door de ongebruikelijke en persoonlijke opening, de gerichte vraag, de gedrevenheid en de al geregelde financiering. Ik heb haar onmiddellijk teruggestreven dat ze in mijn lab van harte welkom was.”



Ellen van der Schoot  
Jan Schouten  
Jihzi Wen

## Genen en bloedgroepen

Yanli Ji was na haar opleiding tot moleculair bioloog gaan werken bij de bloedbank Guangzhou in Zuidoost China. Om de organisatie te verbeteren, wilde ze eerst naar het buitenland om daar te zien hoe een bloedbank gerund wordt. Het maakte ook dat ze haar eigen, zeer relevante onderzoeksvraag meebracht. De genetische make-up van Chinese bevolkingsgroepen verschilt namelijk aanzienlijk van de westerse Kaukasische bevolking. Dat geldt ook voor de rode bloedcellen. Op dit moment zijn er wereldwijd meer dan driehonderd rode-bloedcelantigenen bekend, ondergebracht in 36 bloedgroep-systemen. De vraag die Yanli Ji daarom graag wilde beantwoorden: hoezeer verschillen

de antigenen in China van bijvoorbeeld de Kaukasische, westerse antigenen. Van der Schoot: “Voor een transfusie match je de bloedgroep van donor en ontvanger. Dat is essentieel voor de meest immunogene verschillen zoals A en O en de rhesusfactor, maar ook voor minder immunogene bloedgroepverschillen zoals Duffy, MNS, en Kell. Zeker als een ontvanger vaker een bloedtransfusie nodig heeft.” Met een MLPA test (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) kan het bloedgroeprofiel van zowel donor als ontvanger snel, eenvoudig en relatief goedkoop worden vastgesteld, waardoor een optimale match tot stand is te brengen.

## MLPA-testen testen

Het punt is, dat je met een MLPA-test alleen kunt meten wat je erin stopt. De test stelt vast of een bepaalde bloedgroep aanwezig is of niet. Maar alléén van de bloedgroepen die in de test zijn gestopt. “De genetische opmaak tussen diverse bevolkingsgroepen kan behoorlijk verschillen,” zegt Van der Schoot, “dus is het belangrijk om te weten wat de belangrijkste antigenen in een bevolking zijn. In China worden meestal nog MLPA-testen gebruikt die gangbaar zijn in westerse landen, dus afgestemd op bloedgroepen die belangrijk zijn voor de Kaukasische bevolking. Met zo’n test loop je in China dus het risico dat je belangrijke informatie mist. Eenvoudigweg omdat een of meer bloedgroepantigenen van de bevolking misschien niet voorkomen op de ‘Kaukasische’ MLPA-test.” Precies daarom wilde Yanli Ji op basis van goed onderzoek niet alleen onderzoeken welke andere bloedgroepantigenen in de lokale Chinese bevolking voorkomen – iets wat in ander onderzoek al vaker was aangehouden – maar op basis van die informatie daar ook een MLPA op maat voor laten ontwikkelen. Een ‘Chinese’ MLPA-test, die ideaal zou zijn voor gebruik door de bloedbank in Guangzhou. Dat laatste treft, want MLPA-producent MRC Holland is gevestigd in Amsterdam en tussen het lab van Van der Schoot en het bedrijf MRC Holland van directeur Jan Schouten bestaat al een jarenlange samenwerking.

## Kennisuitwisseling

### Samenwerking

Moleculair bioloog Schouten richtte in 1985 MRC Holland op voor het zuiveren van restrictie-enzymen uit blauwgroene algen, om rond 2002 over te schakelen op de door hemzelf uitgevonden MLPA-techniek. “Uit die tijd ken ik Ellen van der Schoot en werken we met enige regelmaat samen aan de ontwikkeling van nieuwe kennis en producten”, zegt Schouten. “Wij leveren vaak gratis testmateriaal aan voor het wetenschappelijk onderzoek, omdat we geïnteresseerd zijn in kennisontwikkeling en het leuk vinden daarvan mee te werken. Soms levert het niets op, soms rolt er naast nieuwe kennis ook nog een product uit waarmee we ook nog iets kunnen. Dat is dan mooi meegenomen.”

Met de komst van Yanli Ji ontstaat er al snel een samenwerking tussen Sanquin, China en MRC Holland, waarbij Van der Schoot de wetenschappelijke kennis inbrengt, Yanli Ji toegang heeft tot Chinese bloeddonors van wie het bloed kan worden onderzocht en getest en MRC Holland de ontwikkeling van speciaal op de Chinese bloeddonors afgestemde MLPA-testen voor zijn rekening neemt. De samenwerking heeft ook al tot diverse publicaties geleid, waaronder ‘Validation of the multiplex ligation-dependent probe amplification assay and its application on the distribution study of the major alleles of 17 blood groups systems in Chinese donors from Guangzhou’ in het wetenschappelijk tijdschrift ‘Transfusion’.

### Op maat

Eerste auteur Yanli Ji kan het onderzoek niet zelf toelichten omdat ze weer in China zit, maar Jihzi Wen – haar opvolger bij Sanquin en tweede auteur van het artikel – kan dat wel. “We laten zien dat de verschillen in bloedgroepen tussen Kaukasische en Chinese bevolkingsgroepen zo groot zijn, dat er een specifieke MLPA-test nodig is die beter op China, of op Guangzhou, is afgestemd”, zegt hij. “Vooral Mur en St<sup>a</sup> antigenen moeten aan de test worden toegevoegd, omdat ze vrij frequent in de Chinese populatie voorkomen en problemen kunnen opleveren bij de transfusie. Verder laten we vooral zien dat de speciaal op maat gemaakte MLPA-test goede en betrouwbare resultaten oplevert.”

Sanquin lijkt met Yanli Ji en Jizhi Wen, die ook met eigen geld en een onderzoeksvraag naar Nederland kwam, een vaste lijn gecreëerd te hebben met de Chinese onderzoekers. “Dit was vooraf niet opgezet als kennisuitwisseling of capacity building, zoals dat zo mooi heet”, zegt van der Schoot, “maar het heeft uiteindelijk wel dit effect. Net als Yanli Ji gaat Jizhi Wen straks ook weer met nieuwe kennis en technologieën naar huis. En hopelijk gaat dat bij de onderzoekers die daarna komen ook zo.”

### Wederzijds voordeel

Van der Schoot is ook al een keer in China op bezoek geweest en heeft op het Chinees Bloedtransfusie Congres gesproken. Ze heeft het idee dat ze Yanli Ji ook in haar verdere carrière wel zal blijven tegen komen. “Op bloedtransfusiecongressen zien we elkaar, ik ben momenteel mede-organisator van congressen van de *International Society of Blood Transfusion*, waarvoor ik haar al eens heb uitgenodigd als spreker en als voorzitter. Gewoon, omdat ze dat niveau heeft maar ook omdat op ze op die manier China en de Chinese onderzoekers beter op de kaart kan zetten. De andere immunohematologen in de wereld kennen haar nu ook. En ze staat op de nominatie om lid te worden van de commissie die namen geeft aan nieuw ontdekte bloedgroepgenen. Als ik zie wat er in China aan potentieel is, hoeveel jonge, veelbelovende onderzoekers eraan komen; als we dat potentieel mee kunnen helpen ontwikkelen, dat zou fantastisch zijn.”

Van der Schoot ziet ook voordelen voor Sanquin en haar eigen vakgebied: “Het is heel moeilijk om DNA uit China naar Nederland te krijgen, dat mag op dit moment niet. Als je genetisch onderzoek wilt doen zoals wij, dan is het dus goed als je een samenwerkingsverband hebt waardoor je samen dergelijk onderzoek wel kunt uitvoeren. Via de connecties in China kunnen we ons eigen onderzoek dus ook verder uitbreiden.”

Ji Y et al. Validation of the multiplex ligation-dependent probe amplification assay and its application on the distribution study of the major alleles of 17 blood group systems in Chinese donors from Guangzhou. *Transfusion* 2017;57(2):423-432

**Ellen van der Schoot** (Amsterdam, 1959) promoveerde voordat ze haar artsexamen aan de Universiteit van Amsterdam deed in 1989 bij hoogleraar Albert von dem Borne op onderzoek naar de immunofenotypering van acute myeloïde leukemie. Daarna is zij teruggekomen bij Sanquin als hoofd van het sublaboratorium Immunocytologie. Sinds 2005 is zij afdelingshoofd van de afdeling Experimentele Immunohematologie. Vanaf 2007 is zij hoogleraar op dat vakgebied bij het AMC.

[e.vanderschoot@sanquin.nl](mailto:e.vanderschoot@sanquin.nl)

[www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/ellen-van-der-schoot](http://www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/ellen-van-der-schoot)

**Jan Schouten** (Schoorl, 1956) studeerde celbiologie in Wageningen en promoveerde aan de UvA in 1985 op de ontwikkeling van nieuwe technieken om DNA-eiwitinteracties te bestuderen interacties *in vivo*. Gelijk na zijn promotie startte hij het bedrijf MRC-Holland dat tot rond 2001 restrictie enzymen produceerde. Sinds 2002 produceert MRC-Holland producten voor DNA diagnostiek op basis van de zelf ontwikkelde MLPA techniek en verkoopt deze naar ruim 80 landen. MRC-Holland is gevestigd in de Amsterdamse Baarsjes en heeft momenteel ruim 75 medewerkers.

[j.schouten@mlpa.com](mailto:j.schouten@mlpa.com)

[www.mlpa.com](http://www.mlpa.com)

<https://www.linkedin.com/in/jan-schouten-b8423910/>

**Jihzi Wen** (China, 1984) studeerde moleculaire biologie aan de Sun Yat-Sen University in Guangzhou, China. Tijdens zijn studie heeft hij veel praktische ervaring opgedaan in een breed scala aan moleculair biologische technieken. Hij heeft in 2012 zijn master degree gehaald en is daarna gaan werken als onderzoeker in het Institute of Clinical Transfusion van het Guangzhou Blood Center, in de groep van Yanli Ji. Hij doet daar onderzoek naar de genetische karakterisatie van bloedgroep antigenen.

[wenjizhi@126.com](mailto:wenjizhi@126.com)

# De Amerikaanse geschiedenis van 'Beverly Edmier 1967'



**Keith Edmier**  
 'Beverly Edmier 1967', 1998  
 Hars, stof, siliconen, rubber, metaal, 129 x 80 x 67 cm  
 Collectie Tate Modern sinds 2001  
 © Keith Edmier, courtesy Sadie Coles HQ, London

Dallas, 22 november 1963 – In een open limousine maakt de Amerikaanse president John F. Kennedy samen met zijn vrouw Jackie een rondrit door de Texaanse stad. Plotseling klinken er drie harde schoten en slaat het hoofd van de president achterover. In shock klimt Jackie Kennedy op de kofferbak richting de aanstormende beveiligingsagent.

De aangrijpende filmopnames van de moordaanslag op Kennedy behoren wellicht tot de meest uitgezonden beelden wereldwijd. Veel mensen van boven de zestig weten nog precies waar ze waren en wat ze deden op het moment dat ze er kennis van namen. Latere generaties kennen de filmbeelden van televisie-uitzendingen, documentaires en speelfilms. Doordat de beelden zo vaak herhaald zijn krijgen we het gevoel er (bijna) bij geweest te zijn en staan ze in ons collectieve geheugen gegrift. Zo ook bij de Amerikaanse kunstenaar Keith Edmier (Chicago, 1967) die in zijn werk veelvuldig gebruik maakt van dat collectieve geheugen en historische (Amerikaanse) gebeurtenissen laat versmelten met zijn persoonlijke herinneringen en obsessies.

Edmiers zeer gedetailleerde, realistische sculpturen zijn daarmee autobiografisch en iconisch tegelijkertijd. Een van zijn bekendste sculpturen, *Beverly Edmier 1967*, verwijst zowel naar de zwangerschap van zijn moeder als de moord op Kennedy.

## Beverly Edmier 1967

*Beverly Edmier 1967* is een levensgroot beeld van een zwangere vrouw en haar foetus, gegoten in rozerode hars. Je zou het een prenataal zelfportret van de kunstenaar en zijn moeder kunnen noemen. De vrouw heeft haar hoofd licht naar beneden gebogen alsof ze naar de baby in haar buik kijkt, een koepel van transparante hars waarin de opgerolde foetus zichtbaar is. Haar ene hand onthult het ongeboren kind, de andere hand ondersteunt het. Haar haar en haar gezicht zijn uitgevoerd in dezelfde diepe donkerroze tint van haar buik. Ze is gekleed in een roze wollen jasje en rok, een replica van het Chanelpakje dat werd gedragen door Jackie Kennedy op de dag dat haar man werd

vermoord. Haar elegante roze handschoenen, kousen en pumps passen qua kleur bij het mantelpak, het gezicht en de buik, en versterken daarmee ook het vleselijke, lichamelijke aspect van het beeld. De grote zilveren knopen op haar jas bevatten het wapenschild van de Amerikaanse president.

### Iconisch beeld

In dit beeld uit 1998 mixte Edmier de persoon van zijn moeder met het beeld van Jackie als moeder van een gehele natie. De voormalige First Lady vertegenwoordigde indertijd, als charmante, glamoureuze jonge moeder, een vrouwelijke ideaal. Tegelijkertijd zou *Beverly Edmier 1967* gezien kunnen worden als een hedendaagse versie van een traditionele verbeelding van moeder met kind, eeuwenlang een geliefd thema in de schilder- en beeldhouwkunst. Het beeld roept, door de buiging van het hoofd in de richting van het (ongeboren) kind, een herinnering op aan Pieta's van een rouwende Maria met een overleden Christus op schoot of van Madonna's met kind waarbij Maria verbeeld wordt met de kleine Jezus in haar armen. Deze gelijkenis in moederlijke poses uit de religieuze beeldende kunst verenigen zowel leven als dood in zich, beide veelvuldig voorkomende thema's in Edmiers oeuvre.

### Sentimenteel realisme

Keith Edmier heeft veel beelden en installaties gemaakt die verwijzen naar herinneringen uit zijn jeugd tijdens de jaren zeventig in het Middenwesten van Amerika. Zijn stijl is wel eens omschreven als 'sentimenteel realisme'. Zo bouwde hij in de installatie *Bremen Towne* tot in detail het huis in een buitenwijk waar hij opgroeide na, en verwerkte hij in zijn werk naast de Kennedy's andere iconen uit die tijd zoals John Lennon, Farrah Fawcett en Janis Joplin. Door te graven in zijn verleden schetst Edmier een beeld van zowel de angsten als de verlangens van zijn generatie. Steeds weer haalt hij indringende voorvallen en beroemde personen uit de geschiedenis aan om er vervolgens zijn persoonlijke herinneringen aan te verbinden. Daarnaast maakt hij onder andere botanische beelden waarbij de thema's overeenkomen met die van zijn

menselijke sculpturen: seksualiteit, natuur, vergankelijkheid, leven en dood. Zijn werken zijn meestal uitgevoerd in rubber, siliconen of acrylhars. De belangstelling en vaardigheden om te werken met deze materialen stammen uit zijn jeugd.

### Special Effects

Keith Edmier had als tiener al veel interesse in beeldhouwen en dan vooral in het boetsen van het soort maskers die gebruikt worden voor 'special effects' in films. Om te leren hoe je vampiertanden moest maken nam hij een bijbaan aan in een tandtechnisch laboratorium. Daar leerde hij te werken met kunsthars en maakte hij zich de giettechnieken eigen waar hij de rest van zijn loopbaan plezier van zou hebben. Al tijdens zijn middelbareschooltijd legde hij contact met 'special-effects artists' en direct na zijn examen vertrok hij naar Hollywood waar hij rekwisieten maakte voor grote filmproducties als *The Fly*. Gedurende een korte periode studeerde hij nog aan de California Institute of Arts en besloot hij zich te gaan richten op het maken van kunst. Vanaf 1990 vestigde hij zich in New York en begon hij als assistent van de bekende multimedia-kunstenaar Matthew Barney. Deze adviseerde Edmier om zich te concentreren om het creëren van werken die een persoonlijke betekenis voor hem hadden.

### Plastic Fantastic

Alhoewel de onderwerpen in Edmiers werk vaak persoonlijk en intiem zijn blijft er een zekere afstand met de beschouwer. Het is moeilijk om ontroerd te raken van menselijke sculpturen gemaakt van siliconen, rubber en acrylhars; kille materialen uit een wereld waar alles nep en namaak is. Echt warm word je dan ook niet als je naar *Beverly Edmier 1967* kijkt: zij heeft een zekere ongenaakbaarheid en ondoordringbaarheid zoals bij modepoppen in een etalage of mensvormige robots op een filmset. Het menselijk lichaam is tot in de kleinste details verbeeld zoals in de echte wereld maar het blijft 'plastic fantastic'. Ook de foetus die zichtbaar is in de baarmoeder heeft een verontrustende uitwerking op de kijker. Het viscerale aspect, het tonen

van de ingewanden, doet eerder denken aan het aankomende verlies (één aspect van het fysieke proces van de geboorte) dan aan de rooskleurige verwachting die meestal in verband wordt gebracht met zwangerschap en vruchtbaarheid. Aantrekken en afstoten tegelijkertijd is iets waar Edmier heel bedreven in is en daar ligt dan ook het intrigerende aspect van zijn werk. Hij is een meester in het balanceren tussen nep en echt, en het combineren van een authentiek, persoonlijk onderwerp met een uitvoering die afstand en een ongemakkelijk gevoel oproept.

### Edmiers kunst wereldwijd

Na een jeugd in Tinley Park, Illinois, een zuidwestelijke voorstad van Chicago en een korte carrière in Hollywood, woont en werkt de kunstenaar al meer dan vijftig jaar in New York. Zijn werk wordt tegenwoordig wereldwijd getoond in galeries en museale exposities zoals onder meer in het Tate Modern in Londen, Los Angeles County Museum of Art en De Hallen in Haarlem. Werk van hem is opgenomen in collecties van musea, privé- en bedrijfscollecties, in Nederland onder andere in die van het Bonnefantenmuseum en AkzoNobel. Van het beeld *Beverly Edmier 1967* zijn er drie gemaakt, waarvan er een is opgenomen in de collectie van het Tate Modern. Zij mogen zich eigenaar noemen van wellicht het meest typerende en beroemdste kunstwerk van deze kunstenaar die zowel het begin als het einde van het leven omvat.

### Referenties

- Artikelen van onder andere:
- Wim van der Beek. Keith Edmier: Ongekroonde koning van het jeugdsentiment. *Kunstkrant* 2013; mei/juni
- Keith Edmier – Solotentoonstelling, 09.03.2013-26.05.2013.
- Digitaal archief De Hallen Haarlem. [www.dehallen.nl](http://www.dehallen.nl)
- Beverly Edmier 1967. Digitaal archief Tate Modern. [www.tate.org.uk](http://www.tate.org.uk)
- Holland Cotter. Personal History, Captured in Plastic. *The New York Times* 2008; 11-01-2008

# Een patiënt met een bijzondere afwijking



**Taco Kuijpers** (Utrecht, 1962) is sinds 2003 hoogleraar Kinderimmunologie en hoofd van de afdeling Kinderhematologie, immunologie & infectieziekten van het Emma Kinderziekenhuis bij het AMC. Kuijpers studeerde geneeskunde in Amsterdam, promoveerde in 1992 op onderzoek aan neutrofiële leukocyten bij Sanquin en werkte als postdoc in de hematologie aan de Universiteit van Washington. Kuijpers specialiseerde zich in de kindergeneeskunde (1998) bij het AMC. Zijn onderzoek concentreert zich onder meer op de rol van immunoglobulinen bij de ontwikkeling en stimulatie van neutrofiële granulocyten.  
[t.w.kuijpers@amc.uva.nl](mailto:t.w.kuijpers@amc.uva.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/taco-kuijpers/15/741/5a/](https://nl.linkedin.com/pub/taco-kuijpers/15/741/5a/)

Enkele jaren geleden werd een baby met een maagbloeding opgenomen in het Emma Kinderziekenhuis van het AMC in Amsterdam. Kinderimmunoloog en onderzoeker bij Sanquin professor Taco Kuijpers onderzocht het kind en constateerde meerdere verschijnselen die niet alleen aan een bloedplaatjesafwijking deden denken maar ook aan een granulocytenafwijking. De afwijking zelf werd keurig in kaart gebracht, maar het onderliggende eiwitdefect bleef onvindbaar. Uiteindelijk bracht massaspectrometrie uitkomst, en daarna vielen alle puzzelstukjes op hun plaats. Toen bleek dat het om een nieuwe erfelijke afwijking ging en dat er op diverse plaatsen op de wereld zulke patiënten aanwezig zijn. Nu kan in kaart gebracht worden wat de kenmerkende klinische verschijnselen zijn en wat de beste therapie is.

Taco Kuijpers: "Het kind vertoonde geen echt duidelijke bloedingsneiging, maar had wel vlekjes op de huid die deden denken aan purpura veroorzaakt door een bloedvatontsteking. Daarbij was de wondheling duidelijk gestoord, zozeer zelfs dat weefsel hier en daar necrotisch werd en afstierf. Ook waren er perioden met koorts zonder dat infecties met pathogenen konden worden aangetoond. Wel was er een langdurige periode met salmonella infectie. Bij fasen was het aantal circulerende neutrofiële granulocyten verhoogd. Dit alles doet denken aan een syndroom met de naam leukocyten adhesie-deficiëntie (LAD), waarbij de adhesie van bloedcellen aan de vaatwand en aan weefselcomponenten gestoord is. De testen om dit aan te tonen waren echter negatief, dus LAD was uitgesloten. Verder onderzoek aan de neutrofiële granulocyten van dit kind bracht aan het licht dat er sprake was van een actinepolymerisatiedefect in deze cellen, en daarmee begon een zoektocht in niemandsland. Een dergelijk defect was namelijk nooit eerder beschreven."

## Actine

Actine is een eiwit dat in een cel zorgt voor vormverandering en voortbeweging. Actine kan namelijk lange strengen vormen door het aan elkaar rijgen van kleine eenheden.

Dit proces heet polymerisatie. Het kan snel zorgen voor vormverandering van de cel, en door afwisselend opbouw en afbraak van deze strengen, en het vertakken van zulke actinestrengen tot een netwerk op verschillende plaatsen in de cel, kan ook beweging van de cel opgewekt worden. "Inderdaad bleken de neutrofiële granulocyten van het patiëntje niet goed te spreiden op een ondergrond en nauwelijks in staat te zijn tot gerichte beweging in een gradiënt van een lokstof" vertelt Kuijpers. "Deze gerichte beweging heet chemotaxie. Het onvermogen om snel te reageren op een ontsteking of infectie, waarbij zulke lokstoffen (chemotaxinen) vrij komen, zal waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor de chroniciteit van de ontstekingen, en de vertraagde wondheling kan komen door het niet tijdig opruimen van debris.

Actine vormt ook een netwerk dicht onder het celoppervlak, als een barrière om de celorganellen binnen te houden. Bij deze patiënt versmolten de organellen, de granula, veel te makkelijk met het buitenmembraan, waardoor de inhoud van de granula naar buiten kwam. Sommige granula bevatten zeer toxische stoffen, bedoeld om daarmee pathogene micro-organismen te doden. Dit verklaart wellicht de vaatontstekingsverschijnselen. Opvallend genoeg bleek de opname van deeltjes door neutrofiële granulocyten (fagocytose) normaal te zijn, hoewel ook daar actine bij betrokken is."

## Zoektocht

In de jaren die volgden werden veel kandidaat-eiwitten onderzocht die mogelijk bij deze afwijking betrokken zijn, zonder resultaat. Met name Dr. Anton Tool, hoofdanalist op de afdeling Bloedcelresearch, heeft zich hier intensief mee bezig gehouden. Ook signaleringsroutes in de cel, die het proces van actinepolymerisatie op gang brengen, werden vruchteloos onderzocht. Wel werd duidelijk dat het defect niet beperkt was tot neutrofiële granulocyten, maar ook aanwezig was in bloedplaatjes, monocyten en lymfocyten. Uiteindelijk werd gekozen voor een genetische aanpak. De ouders van de patiënt

# Onderzoek

zijn namelijk verwant, dus kan het defect heel goed op een erfelijke afwijking berusten. Begonnen werd op het AMC bij professor Frank Baas met *Whole Exome Sequencing* (WES), waarbij van heel veel genen alleen de coderende sequenties worden bepaald en vergeleken met die van gezonde mensen met een zelfde etnische achtergrond. Dat leverde wederom geen resultaat op. Daarna werd Whole Genome Sequencing (WGS) toegepast, waarbij in principe alle genetische informatie wordt vergeleken. Ook dat gaf geen aanwijzing voor de afwijking bij deze patiënt. Goede raad was duur.

#### De oplossing

Kuijpers: “Maar in die tijd werd de eiwitdetectie-techniek sterk verbeterd. Met massaspectrometrie kon langzamerhand een heel goed beeld verkregen worden van de totale inhoud van bijvoorbeeld gezuiverde bloedplaatjes. Professor Sander Meijer van de afdeling Plasma-eiwitten van Sanquin Research stelde daarom voor om dat hier toe te passen. Zo gezegd, zo gedaan en Bingo! Raak! Nu werd een duidelijk defect bij de patiënt gevonden. Het eiwit ARPC1B (*actin-related protein C1B*) was afwezig. Dit eiwit is onderdeel van het Arp2/3 complex dat betrokken is bij actinepolymerisatie. Ook in de gezuiverde neutrofiële granulocyten van de patiënt werd deze afwijking gevonden. Dit was een compleet nieuw defect, nooit eerder beschreven. En nu het eiwitdefect bekend was kon natuurlijk gericht gezocht worden naar het onderliggende genetische defect. Dat bleek ook weer een verrassing in te houden, want de mutatie in het gen ARPC1B dat codeert voor het eiwit ARPC1B bleek zeer complex te zijn, met een deletie van vijf nucleotiden en een insertie van zeven andere nucleotiden op dezelfde plaats. Beide ouders bleken drager van deze mutatie op een van hun beide ARPC1B genen te zijn.”

Nu werd ook duidelijk waarom eerdere pogingen om het genetisch defect te vinden zonder resultaat waren gebleven. Bij *Whole Exome Sequencing* zijn de stukken DNA die gelezen worden te kort om afwijkingen daarin toe te schrijven aan ARPC1B. Iedereen

heeft namelijk een eiwit ARPC1A waarvan het gen dat hiervoor codeert heel veel lijkt op en pas bij langere DNA sequenties onderscheiden kan worden van het ARPC1B gen. Bij Whole Genome Sequencing speelt dat probleem niet, maar daar werd het resultaat van de genetische mutatie in ARPC1B weggefilterd door de programmatuur. De mutatie was te complex om als mutatie herkend te worden. Werd meer relaxte filtering gebruikt dan werd de mutatie wel opgemerkt. Nu dit bekend is heeft Kuijpers een genpanel laten ontwerpen op Sanquin voor screening van gendefecten in eiwitten voor adhesie en motiliteit waarmee het ARPC1B gen bij elke patiënt onderzocht kan worden.

#### Oorzakelijk verband

Is deze afwijking nu werkelijk de oorzaak van de klinische verschijnselen bij de patiënt? “Bij het beantwoorden van die vraag kwam wat geluk te pas. Op het Sanger Institute in Cambridge, UK, bleek al een muis te zijn met een deficiëntie in het muizen-gen ArpC1B. Deze muis had bloedvatontstekingen en een verminderde afweer tegen salmonella bacteriën. Dat kwam dus goed overeen met de problemen bij de patiënt”, geeft Kuijpers aan.

Maar in muis en mens is het eiwit ARPC1B aanwezig in alle cellen van ons lichaam. Waarom zijn dan alleen bloedcellen aangedaan als ARPC1B ontbreekt? “Dat komt omdat in de andere cellen ook ARPC1A aanwezig is, en dat kan bij afwezigheid van ARPC1B de functie daarvan overnemen. Zo werd in de fibroblasten van de patiënt geen defect waargenomen in het aangroeien van een verstoorde monolaag, hoewel ARPC1B ook in die cellen geheel ontbrak. En waarom heeft deze afwijking geen effect op het fagocytose proces? Dat heeft wellicht te maken met de functie van Arp2/3 als startpunt van korte actine-aftakkingen, niet voor vertakte langere lineaire aangroei.”

Met dit verhaal is Kuijpers naar een grote internationale conferentie over immunologische afwijkingen gegaan. Na afloop van zijn voordracht kwamen er direct enige collega's

naar hem toe, met de boodschap dat ook zij zulke patiënten kenden. “Samenwerking heeft er toe geleid dat nu tien patiënten met ARPC1B-deficiëntie bekend zijn, met diverse verschillende mutaties in het ARPC1B gen. Verdere follow-up betreft nauwkeurige beschrijving van de gemeenschappelijke klinische symptomen, het type infecties, de reactie op therapie, en de functionele afwijkingen in bloedplaatjes, T cellen en neutrofiële granulocyten. Aangezien het defect beperkt is tot bloedcellen zal beenmergtransplantatie in principe genezend zijn. Inderdaad is dit met succes bij één patiënt toegepast. Verder muizenwerk zal plaats vinden in Australië.” En een laatste speculatie volgens Kuijpers, “de salmonella infecties kunnen misschien te maken hebben met het vermogen van deze bacterie om in een geïnfecteerde cel gebruik te maken van het daar aanwezige actine voor de intracellulaire propagatie van deze bacterie.” Al deze aspecten vormen materiaal voor verdere studie.

#### Referentie

Kuijpers TW, Tool AT, van der Bijl I, de Boer M, van Houdt M, de Cuyper IM, Roos D, van Alphen F, van Leeuwen K, Cambridge E, Arends MJ, Dougan G, Clare S, Ramirez-Solis R, Pals ST, Adams DJ, Meijer AB and van den Berg TK. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; epub ahead of print.

# Het belang van kennis hebben en houden



**Sanquin en het klinisch chemisch laboratorium van het OLVG werken steeds meer samen. Sanquin verzorgt inmiddels de bulk van de diagnostiek op bijzondere erythrocytenantistoffen voor het OLVG. Een programma van kennisuitwisseling, training en stages ondersteunen goede communicatie en hechte samenwerking.**

Basisarts Willemijn van den Ancker specialiseert zich in het OLVG Oost tot klinisch chemicus. Als Bloedbeeld haar in maart spreekt, staat ze op het punt bij Sanquin een stage van twee weken te beginnen op het gebied van immunohematologische diagnostiek (IHD). “Daar kijk ik erg naar uit.”

Net als alle klinisch chemici in opleiding in OLVG krijgt Van den Ancker de unieke kans om mee te kijken bij het identificeren van irregulaire erythrocytenantistoffen (zie ook pagina 3, red), voorafgaand aan transfusie. Zo kan ze op dit gebied theoretische en praktische kennis opdoen – kennis waarover de ziekenhuizen minder diepgaand beschikken.



## Kwaliteit en efficiëntie

Masja de Haas, clustermanager IHD bij Sanquin, schetst de achtergrond: IHD professionaliseert en centraliseert. “Het vak verandert: de diagnostische mogelijkheden zijn sterk verbeterd door beschikbaarheid van reagentia en automatisering van veel processen. Tegelijkertijd lopen we in Nederland voorop met het transfusiebeleid: we kiezen bloedproducten die heel precies passen bij het bloed van de ontvanger. Dat voorkomt veel antistofvorming. Daardoor is er op dat gebied minder laboratoriumdiagnostiek nodig dan vroeger, en dat is in de ziekenhuizen te merken.”

“Een gespecialiseerd erythrocytenserologiëlab, zoals het onze”, vervolgt De Haas, “is al snel een efficiënte en doelmatige toevoeging voor de tweede lijn. Veel ziekenhuizen sturen bloedmonsters naar ons op om te testen.

De ICT is van hoog niveau en veilig, waardoor elektronische gegevensuitwisseling goed mogelijk is. Er is inmiddels een landelijke database voor registratie van erythrocytenantistofproblemen (zie pagina 4, red.). Het zorgpad voor patiënten is goed ingericht.

De klinisch chemicus en behandelend arts kunnen via het ziekenhuislaboratorium bij de gegevens die Sanquin aanlevert. Door dit alles kan ons laboratorium tegenwoordig aanzienlijk meer diagnostiek doen die vroeger in de ziekenhuizen plaatsvond.”

“Het komt de kwaliteit ten goede als diagnostiek die per ziekenhuis weinig voorkomt op één plek door specialisten wordt uitgevoerd”, meent Anja Leyte, Unitvoorzitter Klinische Chemie van het OLVG Oost. “Een deel van de analyses die Sanquin nu voor ons verricht zouden we best zelf kunnen doen. Maar we hebben gezegd: we verplaatsen alles, zodat er een bulk aan monsters heen gaat en er efficiënter kan worden gewerkt.”

## Witte raaf

“In 2015 zijn we het proces hiervoor gaan vormgeven”, vertelt Claudia Folman, manager Erythrocytenserologie bij Sanquin. “Alles moet immers goed geregeld zijn: 24-uurs service, goede communicatielijnen.” De basis lag er, aldus Simone Smits, klinisch chemicus in het OLVG Oost. “Waar nodig, zijn er aanvullingen gekomen, bijvoorbeeld op de cito-route die al bestond voor acute situaties, maar die nu bijvoorbeeld ook wordt gebruikt voor patiënten die regelmatig bloed nodig hebben. Ook is er een extra regulier transport aan het einde van de dag gekomen.”

Verplaatsing van de diagnostiek blijft echter niet zonder gevolgen. “Zodra je diagnostiek weghaalt uit het ziekenhuis”, zegt Folman, “verdwijnt daar kennis uit het transfusielaboratorium – kennis waar je toch over moet beschikken om je werk goed te kunnen doen.” “Het gaat naast basiskennis ook om zeldzame antistoffen, om bijzondere bloedgroepen die je niet dagelijks tegenkomt”, bevestigt Smits. “Problemen waarbij wij niet zelf de diagnose kunnen stellen, waarvan we niet altijd de betekenis kennen of waarvan we niet weten welke techniek er op moet worden losgelaten. Terwijl je natuurlijk in het belang van de patiënt je ogen altijd open moet hebben voor het vinden van een witte raaf.”

## Multidisciplinair overleg

Smits zette samen met Leyte, De Haas, Folman en andere collega's een programma op dat

v.l.n.r. Simone Smits, Willemijn van den Ancker en Anja Leyte  
Masja de Haas  
Claudia Folman

# Samenwerking



klinisch chemici die in het OLVG in opleiding zijn, thuis maakt in allerlei aspecten van complexe immunohematologische diagnostiek. De stage, die Van den Ancker noemde, is daar onderdeel van. Smits: “De assistenten kunnen dan diverse laboratoriumtechnieken zien en casuïstiek meemaken. Ze doorlopen het hele proces, tot en met het verwerken van de resultaten van de transfusie bij de patiënt.”

Vast onderdeel van het opleidingstraject is, naast het volgen van verplichte IHD-modules en deelname aan de Sanquinavonden, participatie in het maandelijks multidisciplinair overleg (MDO). “We zijn dat overleg eind 2015 gestart met de klinisch chemici van het OLVG en de professionals van Sanquin”, vertelt Smits. “Doel was het beleid, de keuzes en de processen van onze samenwerking op het gebied van IHD vast te stellen. Na een half jaar werd het vakinhoudelijk overleg. Dat beviel wederzijds zo goed, dat we het in breder verband zijn gaan houden. Ook vakspecialisten (analisten werkzaam bij Sanquin, het OLVG en bij enkele andere ziekenhuislaboratoria) doen mee. Er worden bijvoorbeeld interessante artikelen uit de literatuur behandeld en in een brede context geplaatst. Twee assistenten klinische chemie uit het OLVG bereiden elk een transfusiecasus voor van patiënten, waarbij altijd sprake is van bijzondere diagnostiek. Alle aspecten van die casus bespreken we in de groep.” Van den Ancker: “Ik heb nu één keer, samen met IHD-laboratoriummedewerker Peter Ligthart, een casus voorbereid en heb drie meetings bijgewoond. Dat is erg leerzaam: door een casus tot in detail te ontleden en te bespreken krijg ik meer grip op de stof.” De klinisch chemici in opleiding kunnen, als dat hun interesse heeft, ook aansluiten bij een onderzoeksproject.

#### Betekenis van het werk

“Er komen twee werelden samen”, vat Smits samen waarom de kennisuitwisseling wat haar betreft toegevoegde waarde heeft. “Je kijkt bij elkaar in de keuken. Het Laboratorium voor Erythrocytenserologie van Sanquin is het referentielaboratorium voor IHD in Nederland; zij delen hun kennis en expertise

met ons. Wij geven op onze beurt Sanquin een beter beeld van de patiënten-informatie en waarom er bepaalde vragen vanuit het ziekenhuis komen. Daarmee doen we ieder ons voordeel.”

“Wij krijgen meer zicht op de problemen die patiënten en dokters ervaren, op wat er gebeurt in het ziekenhuis”, beaamt Folman. “En voor onze medewerkers is het inspirerend. Zij worden voor deze diagnostiek ook 's nachts naar het laboratorium geroepen. Voor hen is het motiverend om te horen welke betekenis hun werk heeft voor het leven van patiënten en hoe ze hiermee de behandeling ondersteunen.”

#### Extra verdieping

Van den Ancker ervaart de medewerkers van het IHD lab als een bijzonder enthousiaste groep, die veel aandacht besteedt aan onderwijs en onderzoek. “De schat aan informatie waarover zij beschikken delen ze graag met ons. Bij de voorbereiding van de presentatie voor het MDO neemt één van de IHD-medewerkers bijvoorbeeld uitgebreid de tijd om alle gebruikte technieken en resultaten van de casus aan ons uit te leggen.”

De aankomend klinisch chemicus is blij met het opleidingstraject waarin ze kennis heeft gemaakt met diagnostische technieken die weinig andere labs hanteren. “Een groot deel van de klinisch chemici doet de opleiding in centra met beperkter diagnostische mogelijkheden en waar vooral op het eigen lab wordt gefocust. Zij missen in het algemeen de extra verdieping in de transfusiegeneskunde die wij meekrijgen.”

“Het is heel belangrijk dat klinisch chemici hun kennis op dit gebied hebben en houden”, besluit Folman. “In het overleg over de timing en over welk onderzoek nodig is, is het noodzakelijk om een goed geïnformeerde gesprekspartner te zijn.”

**Willemijn van den Ancker** (Amsterdam, 1983) studeerde geneeskunde aan het VUmc. In 2013 behaalde ze daar het diploma basisarts én promoveerde ze op het proefschrift ‘Immunodiagnosics and immune surveillance in an era of evolving immunotherapeutic strategies in AML’. In 2013 startte ze met de opleiding Klinische chemie in het OLVG. Van den Ancker volgt daarnaast aan de Universiteit van Amsterdam de deeltijd-opleiding MBA Healthcare Management.

*W.vandenAncker@olvvg.nl*

[www.linkedin.com/in/willemijn-van-den-ancker-55445b75/](http://www.linkedin.com/in/willemijn-van-den-ancker-55445b75/)

**Masja de Haas** (Velsen, 1966) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. In 1991 trad ze in dienst bij het CLB, waar ze promotieonderzoek deed naar IgG Fc receptor type III. Vervolgens kreeg ze de opdracht binnen het CLB de vertaalslag te maken tussen ontwikkelingen in de research en innovatie binnen de diagnostiek. Sinds 2010 is zij clustermanager Immunohematologische Diagnostiek van Sanquin en sinds 2015 hoogleraar Translationele Immunohematologie in het LUMC.

*m.dehaas@sanquin.nl*

[www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/masja-de-haas](http://www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/masja-de-haas)

**Anja Leyte** (Leiden, 1959) studeerde biologie aan de Vrije Universiteit en Universiteit Leiden. Na haar promotie-onderzoek bij het voormalige CLB (1991) aan factor VIII en Von Willebrand factor werkte ze eerst als postdoc en volgde daarna de opleiding tot klinisch chemicus in het AMC. In die functie werkte ze in het Slotervaart MC en vanaf 2000 in het OLVG, met als aandachtsgebied hematologie. Sinds 2012 is ze voorzitter van de Unit Klinische chemie in het OLVG. Ze leidt de bundeling van labactiviteiten van een aantal ziekenhuizen en Sanquin tot de zogenoemde Labcombinatie.

*A.Leyte@olvvg.nl*

[www.linkedin.com/in/anja-leyte-83a7b7a/](http://www.linkedin.com/in/anja-leyte-83a7b7a/)

**Simone Smits** (Leusden, 1976) studeerde medische biologie aan de Universiteit Utrecht. In 2005 promoveerde ze aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift ‘Genetic control of midbrain dopamine systems’. Smits volgde haar opleiding tot klinisch chemicus in het OLVG. Sinds 2012 is ze daar in die functie werkzaam, met als speciaal aandachtsgebied de hematologie.

*S.M.Smits@olvvg.nl*

[www.linkedin.com/in/simone-smits-07b3857/](http://www.linkedin.com/in/simone-smits-07b3857/)

**Claudia Folman** (Utrecht, 1971) studeerde Biomedische Wetenschappen in Leiden. Ze promoveerde aan de UvA op onderzoek naar Trombopoietine, verricht binnen het AMC en het CLB. Na korte tijd werkzaam te zijn geweest als Clinical Project Manager bij de Medische Afdeling van het CLB maakte ze eind 2000 de overstap naar de Divisie Diagnostiek, waar ze eerste werkte als onderzoeker en later als hoofd van het Laboratorium Erythrocytenserologie. Sinds 2014 is zij manager binnen het cluster Immunohematologische Diagnostiek bij Sanquin.

*c.folman@sanquin.nl*

[www.linkedin.com/in/claudia-folman-3a65161/](http://www.linkedin.com/in/claudia-folman-3a65161/)

# Bloedplaatjes toedienen via botnaald



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

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

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

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

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

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

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

## Onderzoek

# Kanker onderzoek bij Sanquin gefinancierd door het KWF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Recent door het KWF toegekende projecten**

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

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

## Onderzoek

# Nieuwe eculizumab-testen



**Kyra Gelderman** (Enschede, 1976), studeerde medische biologie in Leiden. Zij promoveerde daarna in Leiden op gebied van het complement-systeem en heeft vervolgens als postdoc onderzoek gedaan aan autoimmuunziekten en transplantatie in respectievelijk Zweden en Leiden. Hierna heeft zij de opleiding tot medisch immunoloog gevolgd aan het VUmc in Amsterdam, waarna zij is gaan werken als medisch immunoloog/onderzoeker bij de divisie Diagnostiek van Sanquin.  
[www.linkedin.com/pub/kyra-gelderman/3/51a/682](http://www.linkedin.com/pub/kyra-gelderman/3/51a/682)

**Frederike Bemelman** werkt als internist-nefroloog en klinisch immunoloog in het AMC. Zij deed enkele jaren basaal onderzoek naar immunotolerantie in Oxford. Sinds 2007 is zij medical director van het transplantatieprogramma en PI binnen het speerpunt Infectieziekten en Immunologie. Zij doet vooral patiëntgebonden onderzoek, gericht op optimalisatie van de immunosuppressieve regimes en effecten op het immuunsysteem van de diverse afweeronderdrukkende geneesmiddelen en de mechanismes van virale en bacteriële infecties bij verstoorde afweer. Ze werkt daarbij samen verschillende andere afdelingen binnen het AMC en met Sanquin Diagnostiek.  
[nl.linkedin.com/in/frederike-bemelman-9a408824](http://nl.linkedin.com/in/frederike-bemelman-9a408824)

**De zorg in Nederland wordt steeds duurder en de best mogelijke zorg in de toekomst is wellicht niet meer zomaar voor iedereen beschikbaar. Eén aspect dat mede verantwoordelijk is voor de stijging van de zorgkosten is de beschikbaarheid van extreem dure geneesmiddelen.**

Zo'n duur geneesmiddel is Soliris®: één dosis kost bijna €20.000, wat betekent dat de kosten per jaar per patiënt kunnen oplopen tot €500.000. Soliris® is de merknaam voor het biological eculizumab. Eculizumab is een monoklonale antistof gericht tegen C5, een eiwit behorend tot het complement systeem. Met twee nieuwe testen kan nu vrij eculizumab worden gemeten, waarmee overbehandeling kan worden vermeden.

Kyra Gelderman is medisch immunoloog en onderzoeker bij de divisie Diagnostiek van Sanquin. "Het complementsysteem is een deel van het aangeboren immuunsysteem. Dit complementsysteem heeft verschillende functies. Het doodt bacteriën, het ruimt immuuncomplexen en apoptotische cellen op en het amplificeert ontstekingsresponsen. Complement wordt geactiveerd als een cascade. Activatie van C5 zorgt voor directe schade aan de cel door de aanzet tot vorming van het 'membrane attack complex', maar zorgt ook voor de vorming van C5a dat immuuncellen aantrekt en activeert. Eculizumab bindt aan C5 en blokkeert hierdoor activatie." Hoogleraar nefrologie bij het AMC, Frederike Bemelman, vult aan: "Er is een aantal aandoeningen waarbij een deel van het pathogene effect komt door activatie van C5 dit zijn o.a. paroxysmale nocturnale hemoglobinurie (PNH) en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Eculizumab is in eerste instantie gebruikt voor behandeling van PNH. PNH is een ziekte waarbij erythrocyten worden gelyseerd door verminderde bescherming van deze cellen tegen complementactivatie. Later bleek dat eculizumab ook goed te gebruiken is voor patiënten met aHUS. Patiënten met aHUS ontwikkelen terminale nierinsufficiëntie omdat hun nieren beschadigd raken door complementactivatie. Het behandelingschema van aHUS patiënten is vooralsnog hetzelfde als voor PNH patiënten, waarbij onbekend

is hoe lang de behandeling moet worden doorgezet. Wel is duidelijk dat het doseringsschema voor aHUS niet optimaal is, en dat er te veel en te vaak eculizumab wordt gegeven (Legendre *et al*). Wij hebben dit recentelijk in samenwerking met Sanquin Diagnostiek kunnen bevestigen".

## Nieuwe testen

Sanquin heeft nu samen met het AMC twee testen ontwikkeld waarmee zowel de concentratie van vrij eculizumab gemeten kan worden, als maat voor overbehandeling, als eculizumab-C5 complexen, als maat voor onderbehandeling. Gelderman: "Eculizumab dat geen C5 heeft gebonden is kennelijk in overmaat aanwezig. Wanneer er geen vrij eculizumab aantoonbaar is, dan zal de mate van C5 gecomplexeerd aan eculizumab inzicht geven in de mate van onderbehandeling. Functionele effectiviteit kan worden vervolgd met de CH50 assay. Deze gevoelige assay kan precies meten hoeveel hemolytische activiteit het complementsysteem nog heeft. De relatie tussen de drie bovengenoemde assays is goed uitgezocht tijdens de validatie. Wij kunnen dan ook als deel van onze service uitleggen wat een combinatie van uitslagen betekent."

## Dosering op maat

"Het volgen van de eculizumab status in patiënten biedt de mogelijkheid om de dosis te personaliseren" geeft Bemelman aan. "Als dit leidt tot vergroten van het interval geeft dit de patiënt een betere kwaliteit van leven en genereert dit direct een forse kostenbesparing. Binnenkort zullen we ook participeren in een door ZonMW gesubsidieerde landelijke studie, onder leiding van het RadboudUMC, waarin de behandeling met eculizumab is geprotocolleerd. Ook in deze studie worden spiegels van vrij eculizumab en C5-eculizumab gemeten en op grond hiervan wordt de behandelaars geadviseerd de doses aan te passen".

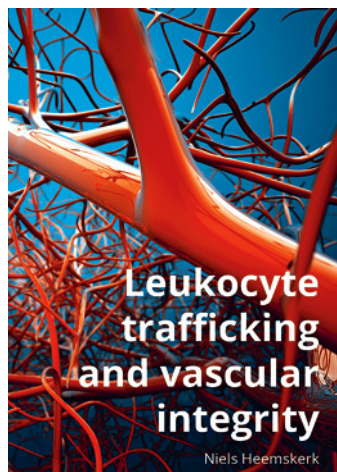
Legendre et al. *NEJM* 2013;368:2169-81

[www.sanquin.nl/diagnostiek](http://www.sanquin.nl/diagnostiek)

Wij willen Maarten G. Oranje bedanken voor het helpen opzetten en valideren van de twee Eculizumab testen. Artikel ingekort door de redactie.

## Diagnostiek

## Niels Heemskerk



**Niels Heemskerk**

10 February 2017

*Leukocyte trafficking and vascular integrity*

Promotor:

Prof. dr. P.L. Hordijk

Co-promotor:

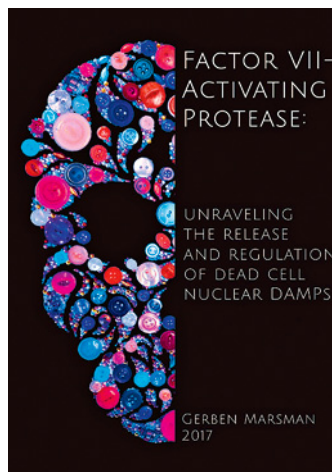
Dr. J.D. van Buul

University of Amsterdam

De binnenkant van een bloedvat is bedekt met endotheelcellen. Deze beschermende cellaag vormt de barrière tussen de bloedstroom en de onderliggende weefsels. Echter, verschillende stressfactoren die ontstaan tijdens langdurige ontstekingen of virale infecties kunnen een verstoring in de integriteit van onze vaten teweegbrengen, wat uiteindelijk schade aan onderliggende weefsels en organen kan veroorzaken. Dit proefschrift beschrijft verschillende mechanismen die ervoor zorgdragen dat de integriteit van onze bloedvaten gehandhaafd blijft. Dagelijks passeren miljoenen witte bloedcellen de wand van onze bloedvaten op zoek naar ongewenste indringers in de weefsels, zonder daarbij de

endotheelcellen te beschadigen. Een van de bevindingen in dit onderzoek (hoofdstuk 3) is dat de ruimtelijke distributie van het adhesiemolecuul ICAM-1 op het oppervlak van het endotheel de passage van de witte bloedcellen reguleert. Echter, het uittreden van witte bloedcellen uit de bloedbaan gaat gepaard zonder lekkage of schade aan de bloedvatwand. In hoofdstuk 4 is beschreven waarom bloedvaten niet lekken op het moment dat er een witte bloedcel doorheen beweegt. Het endotheel vormt namelijk een natuurlijke 'knelring' die als een elastiek de ruimte tussen de uittredende witte bloedcellen en de vaatwand afknelt, waarmee lekkage tijdens dit proces wordt voorkomen. De endotheelcellen zijn onderling verbonden door een aantal adhesiemoleculen. Dit zijn specifieke eiwitcomplexen die op commando even open kunnen gaan en ook weer kunnen 'dichttritsen'. In hoofdstuk 5 is beschreven dat de regulatie-eiwitten TRIO en Rac1 onderdeel uitmaken van zulke complexen. Deze eiwitten zijn betrokken bij het stabiliseren van pas gevormde instabiele adhesiecomplexen. Tot slot, in hoofdstuk 6, is onderzoek gedaan naar andere regulatie-eiwitten die mogelijk bijdragen aan het herstel van endotheeladhesie nadat deze is verbroken. Samenvattend concluderen Heemskerk en medewerkers dat het endotheel, de binnenste laag cellen van de bloedvatwand, een zeer belangrijke actieve bijdrage levert aan het waarborgen van de integriteit van onze bloedvaten ten tijde van ontstekingen.

## Gerben Marsman



**Gerben Marsman**

12 februari 2017

*Factor VII-activating protease: Unraveling the release and regulation of dead cell nuclear DAMPs*

Promotores:

Prof. dr. S.S. Zeerleder

en prof. dr. S.M. van Ham

Co-promotor:

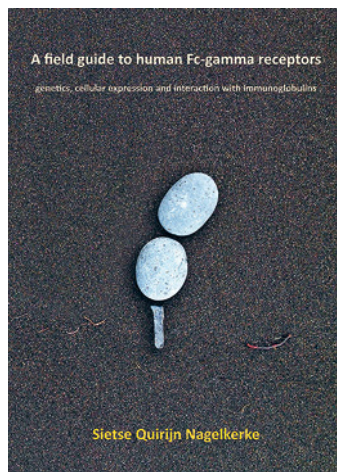
Dr. B.M. Luken

Universiteit van Amsterdam

Dode cellen vormen tijdens ontstekingsreacties een belangrijke bron van pro-inflammatoire *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Belangrijke DAMPs zijn histonen en dubbelstrengs DNA, die samen chromatine vormen. Factor VII-activerend protease (FSAP) raakt bij blootstelling aan dode cellen geactiveerd in serum, en de resulterende proteolytische activiteit van FSAP leidt tot het vrijkomen van chromatine uit laat-apoptotische cellen. In dit proefschrift is de rol van FSAP in het vrijmaken van chromatine uit dode cellen en in de regulatie van de expressie van extracellulaire DAMPs bestudeerd. Hierbij is gevonden dat

FSAP niet alleen chromatine uit laat-apoptotische cellen vrijmaakt, maar samen met DNase I ook uit necrotische cellen. FSAP-gemedieerde vrijmaking van chromatine uit laat-apoptotische cellen bleek geremd te zijn in serum van een subgroep van patiënten met systemische lupus erythematosus. Dode cellen induceren de activatie van FSAP, en gebleken is dat histonen en RNA in dode cellen waarschijnlijk de verantwoordelijke structuren zijn voor deze activatie. DNA-vrije histonen zijn cytotoxisch, maar bleken te worden afgebroken door geactiveerd FSAP. Histonen als onderdeel van een nucleosoom waren niet cytotoxisch en induceerden geen FSAP activatie. Alleen nucleosomen en niet-DNA-vrije histonen bleken aanwezig te zijn in serum van septische bavianen en van patiënten met meningokokkenziekte. Niet alleen histonen, maar ook de DAMP high-mobility group box 1 proteïne (HMGB1) werd afgebroken door geactiveerd FSAP, al induceerde HMGB1 geen activatie van FSAP. Vermoed wordt dat FSAP een belangrijke rol speelt in het vrijmaken van chromatine uit onopgeruimde dode cellen en in de afbraak van histonen en HMGB1. Deze functies suggereren een substantiële rol voor FSAP in de regulatie van DAMP-gemedieerde ontsteking tijdens excessieve celdood.

## Sietse Nagelkerke



### Sietse Nagelkerke

12 april 2017

*A field guide to human Fc-gamma receptors. Genetics, cellular expression and interaction with immunoglobulins*

Promotor:

Prof. dr. T.W. Kuijpers

Co-promotor:

Dr. T.K. van den Berg

Universiteit van Amsterdam

Bij auto-immuunziekten tast het afweersysteem het eigen lichaam aan. Antistoffen (immunoglobulines) spelen een belangrijke rol in het ontstaan van veel auto-immuunziekten. Deze auto-antistoffen zijn vaak van de immunoglobuline G (IgG)-klasse en veroorzaken schade op verschillende manieren. Meestal verloopt dit proces via receptoren voor IgG op afweercellen, de Fc-gammareceptoren (Fc $\gamma$ Rs). Dit zijn receptoren die de antistoffen binden en de afweercel ertoe aanzetten om de cel af te breken waaraan de antistoffen zijn gebonden. Auto-antistoffen tegen iemands eigen bloedcellen kunnen zo bijvoorbeeld leiden tot afbraak

van deze cellen via Fc $\gamma$ Rs op macrofagen in de milt. Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar Fc $\gamma$ Rs en de (patho)fysiologie van IgG-Fc $\gamma$ R interacties bij de mens. Nagelkerke en medewerkers hebben de complexe genetica van de verschillende FCGR-genen nauwgezet bestudeerd, waarbij nieuwe genetische varianten zijn ontdekt, en een sterke mate van linkage disequilibrium en etnische variatie aangetoond is. Deze bevindingen zijn cruciaal voor genetische associatiestudies, en deze kennis is gebruikt om een associatie tussen FCGR variatie en verschillende ziekten te laten zien (o.a. systemische lupus erythematosus en de ziekte van Kawasaki). Ook is de expressie van Fc $\gamma$ Rs op afweercellen onderzocht in relatie tot genetische variatie, in het bijzonder de Fc $\gamma$ R-expressie op miltmacrofagen bij de mens, waar weinig over bekend was. Tot slot is nog het onvolledig begrepen werkingsmechanisme van intraveneuze immunoglobulines (IVIg) onderzocht, zodat deze therapie eventueel kan worden verbeterd. IVIg wordt gebruikt voor behandeling voor verschillende auto-immuunziekten. IVIg bestaat uit een grote hoeveelheid normale IgG-moleculen, waarvan gebleken is dat sialylering van de suikergroepen in IVIg niet relevant is, maar waarvan de mate van binding van de IgG's aan Fc $\gamma$ Rs van groot belang lijkt te zijn voor het effect van IVIg.

## Fabian Verbij



### Fabian Verbij

19 april 2017

*Immune recognition of ADAMTS13 in acquired TTP*

Promotor: Prof. dr. J.J. Voorberg

Co-promotores: Dr. R. Fijnheer

en dr. J.A. ten Brinke

Universiteit van Amsterdam

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) wordt veroorzaakt door een aangeboren of verworven deficiëntie van ADAMTS13, een protease dat lange von-Willebrandfactor (VWF) polymeren knipt. Bij afwezigheid van ADAMTS13 vindt spontane binding van bloedplaatjes aan VWF plaats, en dit resulteert in de vorming van bloedplaatjes-rijke stolsels in de kleine bloedvaten. Dit leidt weer tot een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie) en beschadiging van circulerende rode bloedcellen (hemolytische anemie).

Bij patiënten met verworven TTP worden circulerende antistoffen aangetroffen die gericht zijn tegen ADAMTS13. Tot op heden is er nog geen duidelijke oorzaak aan te wijzen voor het

ontstaan van verworven TTP. Fabian Verbij en medewerkers zijn er in geslaagd om in patiënten met verworven TTP voor het eerst CD4+ T lymfocyten te identificeren die geactiveerd kunnen worden door ADAMTS13 en van ADAMTS13 afgeleide peptiden. Daarnaast beschrijft Verbij dat de scavenger receptor CD163 betrokken is bij de opname van ADAMTS13 door macrofagen. Hieruit leiden de onderzoekers af dat CD163 waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij de klaring van ADAMTS13. Als laatste hebben zij met behulp van massaspectrometrie de samenstelling bestudeerd van de suikermoleculen op ADAMTS13. Deze analyse toonde een heterogene samenstelling van deze suikermoleculen aan. De uitgevoerde studies dragen bij aan een beter begrip over de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van verworven TTP.

[www.sanquin.nl/proefschriften](http://www.sanquin.nl/proefschriften)

## Interne PhD award en posterprijs

Eens in de twee jaar organiseert Sanquin een interne wetenschapsdag voor Sanquin-onderzoekers en andere geïnteresseerden uit de organisatie. Eind 2016 vond deze weer plaats in Science Center NEMO in Amsterdam. Katka Szilagyi (afdeling Bloedcel-research) heeft de tweejaarlijkse PhD award gewonnen met haar presentatie over haar onderzoek 'Immune Check-points in Atherosclerosis: Role of SIRP $\alpha$  in B1 cells'. Andere genomineerden waren Jeffrey Kroon (afdeling Moleculaire celbiologie) en Roel Gazendam (afdeling Bloedcel-research). De PhD award bestaat uit een oorkonde en een bedrag te besteden aan onderzoekgerelateerde activiteiten. De drie kandidaten voor de PhD award zijn genomineerd op basis van hun promotieonderzoek door de hoofden van de research-afdelingen. De deelnemers aan de wetenschapsdag konden hun stem uitbrengen op de beste van de drie voordrachten.

Winnaar van de posterprijs (uit een totaal van bijna 100 posters) werd Christine Bruggeman van de afdeling Bloedcelresearch, met haar poster 'Enhanced effector functions due to antibody defucosylation depend on the effector cell and its Fc $\gamma$  receptors'.

## Oogdruppels uit donorserum

Extreem-droge ogen is een veelvoorkomend symptoom, en komt bijvoorbeeld voor bij bepaalde auto-immuunziekten, na stamceltransplantatie, of bij chemotherapie. Patiënten bij wie kunsttranen niet meer werken, hebben vaak baat bij oogdruppels gewonnen uit serum. Serum bevat meerdere groeifactoren die vrij komen uit bloedplaatjes, en lijkt qua samenstelling erg op traanvocht. Tot nu toe worden die druppels gemaakt uit serum van de patiënt zelf (autoloog), maar daaraan kleven meerdere logistieke en medische nadelen. Het gebruik van allogene donorserum zou een oplossing zijn: het product is direct voorradig zodat gelijk met de therapie kan worden gestart, en kan ook door patiënten worden gebruikt die zelf nu niet autoloog kunnen doneren. Allogene serumoogdruppels worden in het buitenland al gebruikt, en de case reports die hierover zijn gepubliceerd tonen aan dat ze waarschijnlijk net zo werkzaam zijn als autologe, maar een goede vergelijking is nooit gedaan. Sanquin is daarom in februari 2017 een klinisch onderzoek begonnen samen met dr. Cathrien Eggink en haar team op het Radboudmc, waarbij de werkzaamheid van beide serumoogdruppels worden vergeleken: de AVAnS-studie. Maximaal achttien patiënten zullen afwisselend, gerandomiseerd en geblindeerd, autologe en allogene serumoogdruppels gaan gebruiken.

## Thema alloimmunisatie bij jaarsymposium NVB-TRIP

Op woensdag en donderdag 17-18 mei 2017 vindt het jaarlijkse NVB-TRIP symposium plaats, gewoontegetroouw bij ReeHorst in Ede. Het overkoepelende thema dit jaar is allo-immunisatie. Key-note speaker is Sean Stowell (Emory Hospital en Emory University School of Medicine, Atlanta, USA) die zal ingaan op mechanismen van allo-immunisatie. Het thema alloimmunisatie komt verder terug bij onder meer de lezingen door Sacha Zeerleder (AMC en Sanquin) over autoimmuun hemolytische anemie en Masja de Haas (Sanquin en LUMC) over preventie, consequentie en therapie van erythrocyten en trombocyten alloantistoffen. Daarnaast is er op 18 mei een sessie geweid aan tien jaar TRIX (Transfusie Register Irregulaire erythrocyten-antistoffen en kruis(X)proefproblemen). Tijdens het symposium worden de dr. H.C.J.M. van Dijkprijzen weer uitgereikt voor het beste proefschrift/eindverslag.

Het symposium heeft verder de bekende sessie met klinisch transfusieonderwijs, laboratoriumdiagnostiek/casuïstiek en geselecteerde voordrachten uit research en praktijk. De twee dagen worden afgesloten met een pro-con discussie.

U kunt zich registreren op de website of aanmelden on-site op de dagen zelf.

[www.nvb-trip-symposium.nl](http://www.nvb-trip-symposium.nl)

## Exposities Galerie Joghem

Sanquin bezit een van de oudste bedrijfscollecties van Nederland. In 1959 startte Joghem van Loghem (wetenschappelijk directeur (CLB) van 1950 tot 1978) met het verzamelen van kunst voor het CLB. De in 1985 opgerichte Kunstcommissie organiseert regelmatig een expositie in de naar Van Loghem genoemde galerie: 'Galerie Joghem'. Deze exposities zijn van maandag t/m donderdag te bezoeken van 09.00-17.00 uur. Graag vooraf aanmelden via [galeriejoghem@sanquin.nl](mailto:galeriejoghem@sanquin.nl)

**9 mei – 30 juni 2017**

Jhonie van Boeijen

**5 september – 3 november 2017**

Jungmin Lee

[www.sanquin.nl/exposities](http://www.sanquin.nl/exposities)

# Erik Beckers

## Het CLB was de plek waar 'het' gebeurde



### Erik Beckers

#### Huidige functie

Internist-Hematoloog en Transfusiespecialist,  
Maastricht UMC+

#### Promotiejaar

1997

#### Titel proefschrift

*Serological and genomic studies on Rh D antigens*

#### Promotor

Prof. dr. A.E.G.Kr. von dem Borne

#### Co-promotores

Dr. D.J. van Rhenen en dr. C.E. van der Schoot

**Bij Sanquin worden jaarlijks vele promoties afgerond. Waar zijn die onderzoekers terecht gekomen? In deze rubriek laten wij steeds één van onze oud-promovendi aan het woord.**

Erik Beckers (Curaçao, 1964) studeerde geneeskunde van 1982 tot 1988 in Maastricht. “Na mijn studie en dienstplicht heb ik een paar jaar in ziekenhuizen gewerkt. Ik ben daarna terecht gekomen op de toenmalige Rode Kruis Bloedbank Zuid-Limburg, waar Dick van Rhenen directeur was. Onder leiding van Van Rhenen ben ik daar ook met onderzoek begonnen naar zeldzame Rhesus D-varianten. Het was familieonderzoek met veel serologie maar ook DNA-onderzoek; dat was redelijk nieuw. In Amsterdam was Albert van dem Borne met DNA-onderzoek bij plaatjes bezig. Dat kwam op een gelukkige manier bij elkaar. Ik ben toen naar Amsterdam verhuisd en heb twee jaar voltijds onderzoek gedaan aan Rhesus D-varianten op de afdeling Immunohematologie Experimenteel van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst onder leiding van Von dem Borne en Ellen van der Schoot. Het was een deels door het Gebied Medische Wetenschappen van NWO gefinancierd onderzoek, waarop ook Brigitte Faas werkte aan vergelijkbaar DNA-onderzoek naar Rhesus Cc- en Ee-antigenen. Die combinatie van de twee studies bleek heel vruchtbaar.”

### Wat heeft Sanquin betekend voor uw carrière?

“Het CLB was de plek waar ‘het’ gebeurde. Het was een heel stimulerende omgeving om wetenschap te kunnen bedrijven. Er was heel veel kennis aanwezig en zeker op het gebied van DNA-onderzoek op bloedcellen waar toen in de wereld nog maar weinig groepen aan werkten. Toch moest ik als klinisch georiënteerd persoon wel erg wennen aan het fundamentele karakter van het onderzoek: het stond naar mijn gevoel ver van de praktijk af. Dat het uiteindelijk toch tot een diagnostische test heeft geleid had ik toen niet durven hopen. Von dem Borne is daar wel heel stimulerend in geweest en heeft mij het belang van fundamenteel onderzoek laten zien. Onderzoek kunnen doen op hoog niveau, met een kritische instelling, is iets

dat je altijd bij blijft. Zo een onderzoekende, kritische instelling is ook in de dagelijkse klinische praktijk van belang.”

### Hoe is uw loopbaan na Sanquin verlopen?

“Na het afronden van het promotieonderzoek ben ik in opleiding gegaan als internist bij het Lucas-Andreas Ziekenhuis in Amsterdam en het Academisch Ziekenhuis van de VU. Ik ben vervolgens bij weer bij Sanquin gaan werken; bij de Bloedbank in Rotterdam”, lachend, “Dick van Rhenen achterna. In Rotterdam heb ik de specialisatie Transfusiegeneskunde afgerond. Daarnaast ben ik bij het Haga Ziekenhuis in opleiding gegaan tot hematoloog. Toen de mogelijkheid zich voordeed om die specialisatie af te maken in Maastricht met het prachtige aandachtsgebied transfusiegeneskunde erbij, heb ik die kans aangegrepen.” Terug naar Maastricht bevalt Beckers prima.

### Wat doet u nu?

“Ik ben nu vooral werkzaam als clinicus, als hematoloog-transfusiespecialist. Ik ben ook consulent voor het Laboratorium Hemostase en Transfusie en – in het kader van het Hemofiliebehandelcentrum Zuidoost Nederland – ook hemofiliebehandelaar. Daarnaast ben ik nog bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB) en NVB vertegenwoordiger in het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en de opleidingscommissie van de Nederlandse Internisten Vereniging. Ook ben ik nog betrokken bij de Stichting TRIP (Transfusie- en Transplantatiereacties in Patiënten).”

### Heeft u in uw werk nog te maken met Sanquin?

“Voortdurend. Uiteraard als voorschrijver, maar ik heb ook veel contact met afdeling Immunohematologische diagnostiek in Amsterdam. De contacten met de lokale bloedbank in Maastricht zijn veelvuldig. Daarnaast ben ik lid van de Landelijk Gebruikersraad van Sanquin. Je komt overigens in allerlei gremia en vakorganisaties veel collega's van Sanquin tegen. Sanquin biedt veel ruimte voor medewerkers om daarin actief te zijn.”

# Broedplaats