

217

Bloed is leven

02 Korte berichten

03 Bloedbeeld

04 **Sanquin Spring Seminar: Ijzermetabolisme en anemie**

Verslag van het zesde Sanquin Spring Seminar, gehouden op 20 en 21 April 2017 in Amsterdam. Wat weten we van anemie die patiënten afhankelijk maakt van bloedtransfusie? En van de voor- en nadelen van een bloed-donatie voor de donor en een bloedtransfusie voor de patiënt?

06 **Samenwerking Suriname; verankering immunologie en update transfusie**

Een bundeling van initiatieven om Suriname te helpen met het verankeren van immunologisch onderzoek en onderwijs en het verder verbeteren van de transfusie lijkt zijn vruchten af te werpen.

08 **Gastrol voor internationaal consortium monitoring biologics**

Artsen maken gebruik van een groeiend aantal monoklonale antistoffen die de klinische praktijk radicaal hebben getransformeerd. Een consortium dat onderzoek doet naar deze antistoffen kreeg de kans kennis en expertise gebundeld aan het veld te kunnen aanbieden in een special issue van het tijdschrift *Therapeutic Drug Monitoring*.

09 **Europa buigt zich over donorselectie en –bescherming**

Een Europees onderzoeksconsortium onder leiding van Sanquin gaat kaders benoemen voor selectie van mensen die bloed, weefsels of cellen doneren. In september 2017 is de kick off van het programma TRANSPOSE.

10 **Beter zichtbaar en meer verwijzingen dankzij CIDA**

Het doel van het Centrum voor Immuundeficiënties Amsterdam (CIDA) van AMC en Sanquin is om de interne kennis op het gebied van afweerstoornissen te verdiepen, te delen met anderen en te verspreiden.

12 **Kunstbloed: Bloemen van Bloed – Imran Qureshi**

14 **Productielijn oogdruppels uit donorbloed opgetuigd**

Sanquin test een productielijn voor een nieuw soort oogdruppels uit donorbloed voor patiënten met extreem droge ogen. De lijn is opgezet in samenwerking met het bedrijf mu-Drop, dat een druppelaar heeft ontwikkeld waarmee zeer kleine druppels kunnen worden toegediend.

16 **Invoering hepatitis E screening**

In Nederland is circa één op de duizend bloeddonders op enig moment geïnfecteerd met hepatitis E virus (HEV). Sinds juli 2017 test Sanquin alle donaties voor korthoudbare bloedproducten op HEV. Bij een positieve donatie mag de donor drie maanden niet doneren.

18 **Veiligheid bloedplaatjes gewaarborgd**

Binnen het onderzoeksprogramma *Platelet Safety* dat de veiligheid van plaatjestransfusies centraal stelt, richt een project zich op hemato-oncologische patiënten. Aan de hand van data van verschillende ziekenhuizen werd onderzocht of de bewaarduur van plaatjes invloed heeft op het infectierisico.

20 Proefschriften

23 Korte berichten

24 Broedplaats: Suzanne Pasmans

Bloedbeeld

In memoriam: Paul Engelfriet en Jon van Rood

Twee grootheden in de bloedtransfusiewereld zijn recent overleden. Paul Engelfriet (1927) is op 7 maart jl. overleden. Zijn carrière bij de bloedvoorziening begon in 1959 bij de afdeling Immunohematologie van het toenmalige CLB. Engelfriet heeft deze afdeling uitgebouwd tot grote onderzoeksgroep die naast wetenschappelijk onderzoek velerlei diagnostische technieken gebruikte en ontwikkelde, Tussen 1965-1988 was hij tevens hoofd van de Militaire Bloedbank. In 1977 werd hij benoemd tot hoogleraar Immunohematologie aan de Universiteit van Amsterdam. Hij ging in 1992 met pensioen. Engelfriet was een charmante persoonlijkheid en een geweldig goede schrijver en docent waarvan jonge onderzoekers binnen Sanquin nog tot een paar jaar geleden gebruik hebben kunnen maken. Op 21 juli jl. is Jon van Rood (1926) overleden. Na zijn geneeskunde studie en promotie in Leiden richtte Van Rood zich vooral op de immunologie van het HLA system. Hij was betrokken bij de eerste niertransplantatie en de eerste beenmergtransplantatie in Nederland. Ook als voorvechter voor orgaandonorschap en mede-oprichter van Eurotransplant heeft hij een belangrijke rol gespeeld in de transfusie- en transplantatiegeneeskunde. Van 1966 tot 1991 was hij hoogleraar aan de Leidse Universiteit. Tot vlak voor zijn dood was hij nog actief betrokken bij onderzoek en donorschap.

Timo van den Berg benoemd tot hoogleraar

Timo van den Berg, hoofd van de onderzoekafdeling Bloedcel Research van Sanquin is benoemd tot bijzonder hoogleraar bij de Vrije Universiteit op de leerstoel 'Immunotherapie, in het bijzonder de rol van het niet-specifieke afweersysteem in tumor-reductie'. Deze leerstoel is door de VU ingesteld namens Sanquin. De leerstoel is ingebed in de afdeling Moleculaire Celbiologie en Immunologie van het VUmc. Met deze benoeming wordt de samenwerking tussen Sanquin en het VUmc op het gebied van immuuntherapie tegen kanker verder versterkt. Het onderzoek van Van den Berg is onderdeel van de medical need kanker, één van de vijf medical needs waar Sanquin zich op richt. Het primaire doel van de samenwerking is om immunotherapeutische behandeling van kankerpatienten te verbeteren. Hierbij wordt vooral onderzoek gedaan naar zogenaamde immuun-checkpoints. Deze immuun-checkpoints kunnen een belangrijke beperking voor de vernietiging van kankercellen door immuuncellen vormen, en zijn daarmee veelbelovende targets voor therapeutische interventie. De samenwerking met het VUmc bundelt expertise op het gebied van de aangeboren afweer van het Sanquin Fagocyten laboratorium met het meer patiënt-gebonden onderzoek van het VUmc en het Cancer Center Amsterdam.

Patiënten bedanken donors live bij de bloedbank

Wereldbloeddonordag wordt elk jaar gevierd op 14 juni 2017 (de verjaardag van Karl Landsteiner). Wereldwijd worden alle bloed- en plasmadonors bedankt voor hun vrijwillige en belangeloze gift. In Nederland waren dit jaar 43 afnamelocaties open, waar 53 ontvangers van transfusie- en plasmaproducten langskwamen om donors in levende lijve te bedanken voor hun gift. Donors en ontvangers en hun familie konden met elkaar in gesprek wat het betekent om donor te zijn en wat het betekent om als patiënt levenslang afhankelijk te zijn van bloed- of plasmaproducten of er in een acute situatie door gered te zijn.

De reacties waren van beide kanten positief: "Wij (als ouders) hadden in het begin moeite om te accepteren dat onze zoon een product van andere mensen nodig had. Je gaat allerlei typen mensen voor je halen waarvan je hoopt dat zij geen donor zijn. Later, als je het hebt geaccepteerd, ga je je beseffen dat dit dus één van die dingen in het leven is, waarbij het niks uitmaakt van wat voor afkomst iemand is... er is *iemand* geweest en dat is het. Nu kan ik alleen maar trots zijn dat mijn zoon 'iets' van deze prachtige mensen heeft meegekregen."

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 (hoofredacteur), Eelo Gitz, Masja de Haas, Marian van Kraaij, Christine Kramer, Marieke von Lindern, Dion Richardson, Dirk Roos, Nico Vreeswijk, Hans Zaaijer en Jaap Jan Zwaginga

Medewerkers

Jaap van Buul, John Ekkelboom, Frank van Kolschooten, Dirk de Korte, Pieter Lomans, Marieke de Lorijn, 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

Abonnementen

Zie redactie-adres

Jaarabonnement is gratis

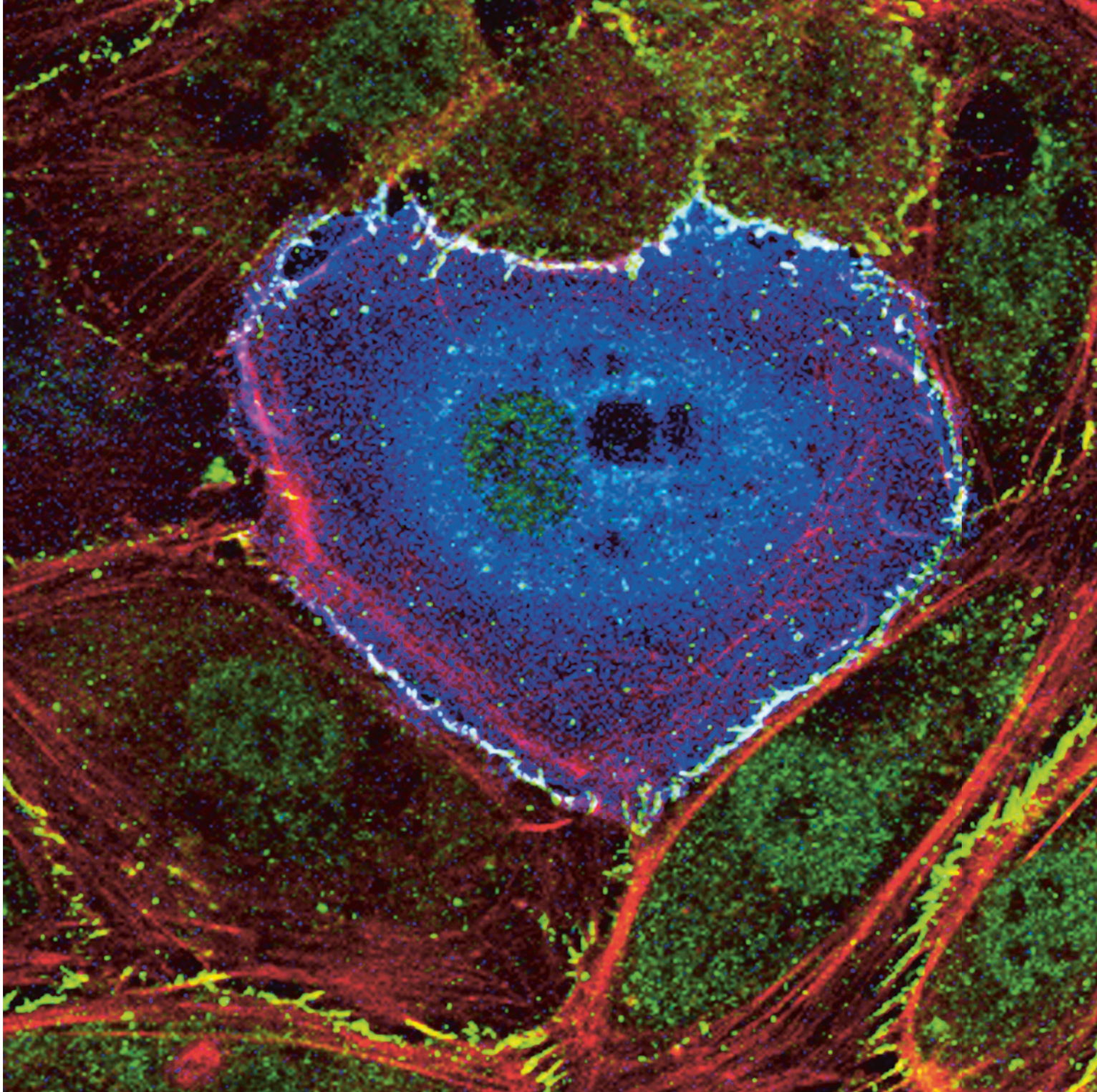
©Bloedbeeld

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

ISSN 1572-803X

Erratum

Bij het groepsportret op pagina 3 (nr 1, 2017), is de achternaam van een van de geportretteerden abusievelijk vermeld als Annegeet van den Berg, dit moet zijn Annegeet van den Bos.



Het beeld

At the "heart" of vascular biology. De binnenkant van de bloedvatwand, nagebootst met gekweekte endotheel cellen die een hechte barrière vormen tussen de bloedvloeistof en het onderliggende weefsel. De barrière van de endotheel cellen wordt gemaakt door stevige interacties van de cellen aan elkaar. Hiervoor is het eiwit VE-cadherin verantwoordelijk, hier in groen weergegeven. Het actine-skelet in rood houdt de cellen in hun langgerekte vorm, zodat ze gestroomlijnd en goed bestand zijn tegen de vloeistof stromen van het bloed. In blauw is het eiwit Trio tot expressie gebracht.

De boodschap

Trio verbetert de barrière-functie van de bloedvatwand en zou als therapeutisch doel kunnen dienen om de vaatwand-

barrière te verbeteren in situaties waar de barrière is verminderd, bijvoorbeeld door middel van vaatwandbeschadiging. Niet alleen bij pathologische aandoeningen zou Trio als doel kunnen fungeren, ook kan het al van belang zijn bij het verminderen van dikke voeten en benen, een situatie die gepaard gaat met vochtuitreding uit de bloedvaten.

Het onderzoek

Het onderzoek van de groep van Jaap van Buul richt zich op het endotheel dat alle bloedvaten bekleedt. De focus ligt op celadhesie en migratie van leukocyten door de vaatwand. Dit is een sleutelproces bij zowel ontsteking als metastase van kankercellen.

Timmerman et al. *J Cell Sci* 2015; Van Rijssel et al. Ms in preparation.

Sanquin Spring Seminar: Ijzermetabolisme en Anemie

Het zesde Sanquin Spring Seminar vond plaats op 20 en 21 April in Amsterdam. Experts uit binnen- en buitenland brachten een geïnteresseerd publiek op de hoogte van de huidige kennis over anemie en het belang van ijzermetabolisme voor de erythropoïese. Wat weten we van anemie die patiënten afhankelijk maakt van bloedtransfusie? En van de voor- en nadelen van een bloeddonatie voor de donor en een bloedtransfusie voor de patiënt?

Het seminar begon met een overzicht van ijzertransport door Tomas Ganz (Los Angeles, USA). Ons lichaam is zuinig op de 2-4 gram ijzer die het bevat, en dat vooral als Fe^{2+} (gereduceerde ijzerionen) voorkomt. Enerzijds is ijzer onontbeerlijk als onderdeel van hem in hemoglobine voor het binden van zuurstof, anderzijds is het sterk oxidatieve karakter van ijzer heel schadelijk voor cellen. Het meeste ijzer in ons lichaam bevindt zich in erythrocyten, en er wordt dagelijks 20-25 mg gerecycled als macrofagen de oude of beschadigde erythrocyten fagocyteren. Het ijzer komt weer vrij in bloedplasma via het eiwit ferroportine in de celmembranen van de macrofaag. Daarnaast wordt 1-2 mg ijzer opgenomen uit de darm en weer afgestaan aan plasma door endotheelcellen via ferroportine. Het hormoon hepcidine blokkeert ferroportine en reguleert daarmee de ijzerconcentratie in plasma. Als er veel hepcidine in plasma voorkomt wordt er geen ijzer meer vrijgegeven en is de ijzerspiegel in plasma laag. Hepcidine wordt aangemaakt in de lever zodra er veel (voldoende) ijzer in plasma voorkomt, maar ook in respons op ontstekingsfactoren. Veel bacteriën zijn afhankelijk van ijzer, en lage plasma ijzerspiegels beperken de bacteriegroei. Als er behoefte aan ijzer is, dan stopt de aanmaak van hepcidine en kan er weer ijzer vrijgegeven worden door macrofagen en darmepitheel. Dat gebeurt bijvoorbeeld als er zeer actieve erythropoïese plaatsvindt, want dan moet veel ijzer ingebouwd worden. De groep van Tomas Ganz heeft aangetoond dat erythroblasten een hormoon maken, erythroferone, dat de aanmaak van hepcidine remt en daarmee

ijzervrijgave stimuleert. Terwijl dit in het algemeen nuttig is, gaat het mis bij patiënten die anemie hebben als gevolg van verhoogde afbraak van rode bloedcellen. Ter compensatie wordt de aanmaak van erythrocyten vaak verhoogd, waardoor de productie van erythroferone omhoog gaat. Als erythrocyten lyseren komt er meer ijzer vrij, terwijl de actieve erythropoïese erythroferone produceert en hepcidine onderdrukt, waardoor nog meer ijzer wordt vrijgemaakt. Via alternatieve opnamemechanismen wordt het teveel aan ijzer opgenomen in andere weefsels, en deze ijzerstapeling leidt tot weefsel schade in bijvoorbeeld lever, pancreas en hart. Er wordt onderzoek gedaan naar een stabiele, korte vorm van hepcidine, mini-hepcidine, die geschikt zou kunnen zijn als therapie om de ijzerconcentratie in plasma laag te houden. Deze inleiding was een uitstekende basis voor andere bijdragen. Karin Fijnvandraad (AMC en Sanquin) vertelde dat bij beta-thalassaemie veel ijzer vrij komt door de combinatie van cel-lysis and actieve erythropoïese, terwijl de crisis bij sikkelcel-ziekte een ontstekingsreactie teweeg brengt die hepcidine juist induceert, waardoor er weinig ijzer beschikbaar is en erythropoïese juist geremd is.

Ijzertransport

De regulatie van ijzermetabolisme in erythropoïese is afhankelijk van meerdere ijzertransporters. Ijzer komt nooit ongebonden voor, in plasma is het vooral gebonden aan transferrin, en het wordt in erythroblasten opgenomen via transferrinereceptoren (TfR1 en TfR2). Pia Niittymäki (Helsinki, Finland) liet zien dat de mate waarin niet-celgebonden transferrinereceptor (sTfR) voorkomt bepaalt hoeveel ijzergebonden transferrine beschikbaar is voor erythroblasten, en hoe efficiënt erythropoïese bijdraagt aan het herstel van het hemoglobineniveau na een bloeddonatie. Een andere ijzertransporter, DMT1 (divalent metal transporter 1) is belangrijk om ijzer naar de mitochondria te transporteren, waar het ingebouwd wordt in het heem-molecuul. Monika Horvathova (Olomouc, Tsjechië) liet zien hoe erythropoïese verandert in een muismodel met een mutatie in DMT1 (een mutatie die ook in patiënten gevonden is). De Dmt1 muizen stapelen ijzer. Dat blijkt niet te komen omdat ze minder ijzer opnemen in de erythroblasten, maar omdat er ter compensatie actieve erythropoïese plaats vindt die erythroferone aanmaakt en hepcidine onderdrukt.

De rol van macrofagen

De cyclus van ijzer van verouderde erythrocyten terug naar erythroblasten loopt via de macrofagen die verouderde erythrocyten uit de circulatie halen en ijzer opslaan. Filip Swirski (Boston, USA) liet zien dat het vooral weefsel-specifieke macrofagen in de lever (Kupffercellen) zijn die bij ijzer-recycling betrokken zijn. In het algemeen ontstaan macrofagen uit

monocyten die in bloed circuleren. Swirski liet zien dat er verschillende typen macrofagen zijn. De macrofagen in de milt worden aangevuld vanuit de monocyten in bloed, maar de macrofaagpopulatie die in de lever verouderde erythrocyten opneemt houdt zichzelf in stand en is niet afhankelijk van monocyten. Katherine MacNamara (Albany, USA) bestudeert de rol van macrofagen gedurende infectie en ontstekingsreacties. Macrofagen produceren ontstekingsfactoren zoals het cytokine IL-6, dat hepcidineproductie stimuleert, maar ook interferon-gamma dat direct op de hematopoïetische stam- en voorlopercellen inwerkt en de productie van bloedcellen remt. De opname van verouderde en beschadigde erythrocyten door macrofagen is van groot belang om de kans op lysis van erythrocyten te minimaliseren. Sacha Zeerleder (AMC en Sanquin) vertelde hoe hemoglobine, heem, en vrij ijzer dat vrijkomt bij lysis van erythrocyten, een scala van schadelijke effecten heeft. Afbraak van hemoglobine produceert heem en Fe^{2+} dat oxideert tot Fe^{3+} , waarbij reactieve zuurstofradicalen ontstaan die schade aanbrengen. Heem induceert bovendien ontstekingsreacties en activeert granulocyten. Plasma haptoglobine bindt hemoglobine, en het complex kan door macrofagen opgenomen worden. IJzer-bevattend heem wordt geneutraliseerd door hemopaxine.

Bloeddonors

De regulatie van ijzeropname en erythropoïese is van groot belang voor patiënten maar ook voor donors. Donors verliezen bij iedere donatie 200-250 mg ijzer, en ijzeropname is cruciaal voor het herstel. Alan Mast (Milwaukee, USA) maakt onderscheid tussen donors die geleidelijk aan steeds meer ijzer verliezen en steeds langzamer herstellen, en superdonors die erythropoïese op peil houden. Een van de verschillen is een polymorfisme in Transmembrane Protease, Serine 6, een membraan gebonden protease dat hepcidine afbreekt. Mast waarschuwde voor de Amerikaanse praktijk dat vrouwen op jongere leeftijd (vanaf 16), vaker (5x per jaar) bloed mogen geven dan op oudere leeftijd, terwijl de grenswaarde om te mogen geven lager ligt. Naar zijn mening zou de leeftijd om bloed te geven hoger moeten liggen omdat de ontwikkeling van de hersenen tot 25 jaar doorgaat en afhankelijk is van voldoende ijzer. Diego Moretti (Zurich, Zwitserland) deelde zijn ervaring met het innemen van ijzer voor donatie om de concentratie van ijzer in plasma te verhogen. De concentratie van hepcidine is een goede maat voor de behoefte aan of verzadiging met ijzer. Voor de meest efficiënte opname van ijzer is het beter om om-de-dag ijzertabletten in te nemen dan iedere dag. Als er voldoende ijzer is, kan een hoogtestage de hoeveelheid hemoglobine verder verhogen, maar dat werkt alleen goed als er ook inspanning geleverd wordt. Bij inspanning gaat er meer bloed naar de spieren, minder naar de nieren. Dit versterkt hypoxia.

Anemiën

Veel patiënten op de intensive care lijden aan anemie. Lucas van Eijk (Radboudumc) besprak hoe ontstekingsreacties en sepsis niet alleen ontstekingsfactoren induceren, maar ook de microcirculatie verstoren door schade aan endotheelcellen van bloedvaten. Dit veroorzaakt lokaal zuurstofgebrek en weefselschade. Bovendien bleek dat voor diagnostische doeleinden zoveel bloed werd afgenomen, dat dit bij langer verblijf ook bijdraagt aan anemie. Afname van kleinere hoeveelheden en efficiënter gebruik van afgenomen bloedmonsters kan een belangrijke verbetering zijn op de intensive care. Met een overzicht van microcytaire anemie, en complicaties in de ijzerhuishouding van patiënten met chronische anemie, besloot Dorien Swinkels (Radboudumc) de cyclus over ijzer en anemie. Vooral de valkuilen in diagnostiek werden besproken.

Er was ook aandacht voor andere aspecten van chronische anemie. Sjaak Philipsen (ErasmusMC) besprak hoe de erythropoïese van patiënten met sikkelcelziekte of thalassemie verbeterd kan worden door het intacte foetale globine (gamma-globine) te induceren. Nieuwe technieken voor gene-editing openen nieuwe mogelijkheden voor therapie. Marcin Wlodarski (Freiburg, Duitsland) besprak de genetische oorzaak van aangeboren anemie bij kinderen, met extra aandacht voor Diamond Blackfan Anemie (DBA). Ongeveer 70% van DBA patiënten heeft een mutatie in een gen dat codeert voor een ribosomaal eiwit, maar recent zijn ook mutaties in het Gata1 gen gevonden (een cruciale transcriptiefactor voor erythropoïese). Of dat werkelijk DBA is, daar zijn de experts het nog niet over eens. Arjan van de Loosdrecht (VUmc) besprak de diagnose en therapeutische mogelijkheden bij myelodysplastisch syndroom (MDS). Anemie is de grootste gemene deler van deze heterogene ziekte die vooral bij ouderen voorkomt, en waarvan de oorzaak vooral in de hematopoïetische stamcel ligt. Tot slot vertelde Robin van Bruggen (Sanquin) hoe rode bloedcellen bacteriën binden om ze over te dragen aan macrofagen, en hij stelde voor deze eigenschap van erythrocyten te benutten om sepsis te bestrijden. Emile van den Akker (Sanquin) bracht ons op de hoogte van de vordering om 'kweekbloed' te produceren.

Posterprijs

Tijdens het Sanquin Spring Seminar werden ook posters gepresenteerd, waarvan een aantal was uitgekozen voor mondelinge presentatie. Een jury beoordeelde de posters en kende de prijs voor beste poster toe aan Esther Heideveld (Sanquin).

Abstracts van de lezingen en posters zijn te vinden op de website: www.bloedbeeld.nl

Samenwerking Suriname; verankering immunologie en update transfusie



Marieke van Ham
Martin Smid
Maria Tjon A Loi

Een bundeling van initiatieven om Suriname te helpen met het verankeren van immunologisch onderzoek en onderwijs en het verder verbeteren van de transfusie lijkt zijn vruchten af te werpen. Er is met steun van Sanquin een laboratorium verzezen met in Nederland verzamelde apparatuur, de aanstelling van de eerste immunoloog in het land is vrijwel rond en de banden met het Rode Kruis en de bloedbank in Suriname zijn aangehaald via een onlangs succesvol afgesloten Twinning-project.

Op veel terreinen bestaat een nauwe samenwerking tussen Suriname en Nederland. Een mooi voorbeeld is het initiatief dat emeritus hoogleraar Moh Daha alweer tientallen jaren geleden nam, om via de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVvI) scholing te verzorgen aan de faculteit Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis/Anton de Kom Universiteit. Daha, afkomstig uit Suriname en door Leendert van Es in een artikel in *Molecular Immunology* omschreven als 'a successful scientist with a strong personality, who loves to stimulate and support his colleagues', heeft die samenwerking altijd geleid en gestimuleerd.

Immunologische kennis

"Dat is ook nodig", zegt Marieke van Ham, "want er zijn geen immunologen in Suriname, geen medici die gespecialiseerd zijn in het afweersysteem." Van Ham, hoofd van de onderzoekafdeling Immunopathologie van Sanquin en hoogleraar Immunologie aan de Universiteit van Amsterdam heeft de afgelopen jaren zelf ook immunologieonderwijs gegeven aan studenten in Suriname. "De laatste jaren geven de hoogleraren Jaap van Dissel, Bert 't Hart en ikzelf als Suriname-commissie van de NVvI samen met gastdocenten scholing in elk studiejaar, zodat de studenten ons in elk opleidingsjaar terugzien. Daarnaast organiseren we ook een gewaardeerd symposium waar meer dan honderd deelnemers hun immunologische kennis kunnen bijspijkeren."

Uiteindelijk zijn die activiteiten bedoeld om de immunologische kennis in Suriname te verankeren. Dat kreeg de afgelopen jaren ook perspectief door de opleiding in Nederland van een student uit Suriname, Rohma

Banwari. Van Ham: "De Anton de Kom universiteit heeft haar inmiddels aangesteld. Dan kan zij daar niet alleen het onderwijs, maar ook het onderzoek voor haar rekening gaan nemen. Het is een mooi voorbeeld van een initiatief dat zowel vanuit Suriname als vanuit Nederland wordt vormgegeven. Dat is ook nodig omdat zo iets alleen duurzaam kan worden opgebouwd als het onderdeel is van de behoeften van Suriname zelf."

Vruchtbaar project

Begin 2014 klopt het Surinaamse Rode Kruis (SRK), dat ook mede verantwoordelijk is voor de nationale bloedbank, aan bij Martin Smid, directeur van Sanquin Consulting Services; een onderdeel van Sanquin dat projecten voor kennisoverdracht mogelijk maakt. "Ze kwamen met een hele gerichte vraag om de kennis bij de bloedbank te versterken en wilden daarvoor graag met ons een project opzetten", zegt Smid. "Bovendien hadden ze daar zelf al een mogelijkheid voor financiering gevonden bij de Uitvoeringsorganisatie Twinningfaciliteit Suriname-Nederland, dat wordt gesubsidieerd door het Nederlandse ministerie van Buitenlandse Zaken. In korte tijd schreven we een gezamenlijk project voor een tweejarige samenwerking – *Capacity improvement of the national blood bank of the Surinam Red Cross* – dat meteen door Twinning werd goedgekeurd." De Surinaamse Bloedbank zorgt jaarlijks voor ongeveer tien- tot twaalfduizend bloeddonaties. Smid: "Voor elke bloedbank, ook voor de Surinaamse, geldt dat deze altijd en overal de beschikbaarheid en veiligheid van de bloedproducten willen verbeteren. Niet zo lang daarvoor had de bloedbank de organisatie verbeterd en met hulp van Staatsolie een nieuw gebouw betrokken. Dan past zo een vraag bij een verdere verbetering van de organisatie.

Experts van ons bekijken dan ter plekke, samen met de mensen in Suriname, wat de beste oplossingen en verbeteringen kunnen zijn." Maria Tjon A Loi, medisch directeur van het SRK: "Met dit project hebben wij veel kennis en ervaring binnengehaald, die wij voor een deel nog moeten implementeren. Maar het unieke van dit project is, dat het echt helemaal was afgestemd op onze behoeften.

Samenwerking



Gerard van Mierlo

Dat bracht oplossingen op maat in plaats van standaardadvies.”

Financiering

In ruim twee jaar werden bijna twintig trainingsmissies uitgevoerd op het vlak van inzameling, bewerking en screening van bloed, ketenmanagement, informatietechnologie en goed klinisch gebruik van bloedproducten. Voorzitter van het SRK, Marja Naarendorp: “Wij zijn een kleine organisatie waar niet zoveel mensen werken. Wij merkten op een gegeven moment dat het aantal trainingen te groot was voor het absorptievermogen van onze organisatie. Daarom hebben wij halverwege het traject verlenging voor het project aangevraagd en dat ook gekregen. Het was eigenlijk het enige grote probleem waarmee wij werden geconfronteerd.”

Inmiddels is het project afgesloten, maar de individuele contacten en de wil om de samenwerking te bestendigen zijn niet verdwenen. Integendeel. Smid: “De medewerkers van Sanquin Bloedbank in Nederland worden betaald vanuit de zorg. Wij kunnen geen ontwikkelingshulp vanuit de zorg financieren. Voor vervolgprijzen moeten wij dus – net als in dit project – de salariskosten uit een andere bron proberen te financieren. Ontwikkelingshulp op dit gebied is weliswaar niet onze core business, maar wel degelijk onze maatschappelijke verantwoordelijkheid. Het verbeteren van de bloedvoorziening houdt

niet op bij de landgrens, dat is een internationale opdracht. Misschien kunnen we gebruik maken van fondsen in het Caraïbisch gebied of de Bill and Melinda Gates Foundation.”

Laboratoriumapparatuur

Vanwege de betrokkenheid van Sanquin-medewerkers bij zowel het Twinning-project als het project van de NVvI wint de Surinaams-Nederlandse samenwerking eigenlijk alleen maar aan kracht. Het voornemen om in Suriname onderzoek te gaan doen, leidde tot het initiatief om er een goed uitgerust laboratorium te gaan inrichten, inclusief apparatuur. Gerard van Mierlo, teamleider laboratorium van de afdeling Immunopathologie, coördineerde het initiatief: “Bij Sanquin hebben we een interne markt waar bijvoorbeeld apparatuur wordt aangeboden die beschikbaar komt door vervanging. Het is prachtig dat de Raad van Bestuur het initiatief steunde om deze apparatuur voor een lab in Suriname beschikbaar te maken. Marco Polak heeft alle apparatuur gecontroleerd.” Ook het VUmc en het laboratorium van het Tropeninstituut leverde veel apparatuur. Verscheping naar Suriname en aflevering ter plekke werden verzorgd door contacten van Moh Daha en de kosten werden vergoed door de NVvI.

Van Mierlo is gespecialiseerd in onderzoek naar ontstekings- en complementfactoren in de groep van Diana Wouters. Niet toevallig is hij degene die zich over de inrichting van het lab ontfermd. Want daar ligt een strategische keuze onder. Wil het nieuwe onderzoek voet aan de grond krijgen, dan moet het aansluiten bij de behoefte van de Surinaamse bevolking. Die behoeftes liggen op het gebied van onderzoek naar ontstekings- en complementfactoren en Wouters heeft Banwari, die aan het VUmc Biomedische Wetenschappen heeft gestudeerd, in haar groep opgeleid om dit onderzoek in Suriname te kunnen doen. Rohma Banwari: “Het onderzoek moet goed zijn uit te voeren in Suriname en niet al door andere onderzoekers of onderzoeksgroepen worden gedaan. Anders is de concurrentie veel te groot. We moeten hier een eigen niche kiezen en onderling samenwerken met andere onderzoekers en klinici van het academisch ziekenhuis.”



Rohma Banwari

Verankering

Banwari gaat zich daarom, naast het immunologieonderwijs, als eerste bezighouden met het in kaart brengen van veel gebruikte referentiewaarden in het bloed van de mensen in Suriname. “Vrijwel overal ter wereld worden normaalwaarden van westerse populaties gebruikt, zoals de niveaus van de suikers, vitamines, immuunglobulines en het C-reactive protein (CRP). Maar de kans is bijvoorbeeld groot dat dit CRP – een maat voor ontsteking – hier hoger is dan in Nederland, omdat in Suriname de infectiedruk veel groter is.”

Op die manier komen allerlei lijnen bij elkaar. Sanquin beschikt over de Nederlandse referentiewaarden en kan leren van de Surinaamse. Als universitair onderzoeker maakt Banwari graag gebruik van de bloeddonaties bij de bloedbank. De bloedbank kan gebruik maken van de nieuwe kennis en Sanquin fungeert graag als tweede ‘thuishaven’ voor Banwari om haar te begeleiden bij het onderzoek, samen te publiceren of eventuele problemen mee te helpen oplossen. “We verwachten dat dit samen voldoende massa biedt om de immunologie nu echt in Suriname te verankeren”, zegt Van Ham hoopvol.

Onder meer de onderstaande mensen leverden een belangrijke bijdrage bij het verzamelen van apparatuur voor het laboratorium en de

Gastrol voor internationaal consortium drug monitoring biologics

bloedbank in Suriname: Bert Polman (VUmc), Marga Goris, Tropeninstituut, Moh Daha (LUMC/RUG), Marco Polak, Diana Wouters, Kristoff van Avondt, John Scharenberg, Annemiek de Fijter, Guido Kruit (Sanquin). Het transport van de apparatuur werd gefaciliteerd door de heren M.O Daha en Rewat.

Marieke van Ham (Bussum, 1964) is hoofd afdeling Immunopathologie bij Sanquin en hoogleraar Biologische Immunologie aan de UvA, Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, dezelfde faculteit waar ze zelf studeerde. Zij is president van het Europese Immunologie Congres in 2018 in Amsterdam.
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/marieke-van-ham/m.vanham@sanquin.nl

Martin Smid Studeerde geneeskunde en promoveerde aan de Universiteit van Groningen. Is 21 jaar werkzaam bij de bloedbank en als managing director Sanquin Consulting Services betrokken bij kennisoverdracht om de beschikbaarheid en veiligheid van bloedproducten te verbeteren. Daarnaast is hij verantwoordelijk voor de opleiding *Management of Transfusion Medicine* bij het UMCG.
<https://www.linkedin.com/in/w-martin-smid-4b804a33/m.smid@sanquin.nl>

Maria Tjon A Loi (Suriname, 1960) is afgestudeerd in de Geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Na haar terugkeer werkte zij een paar jaren als huisarts en sinds 1991 werkzaam als keuringsarts van bloeddonors. Vanaf 1997 is zij Medisch Directeur van de Nationale Bloedbank van het Surinaamse Rode Kruis.

Marja Naarendorp (Paramaribo, 1950) is opgeleid als fysiotherapeut. Sinds de vroege jaren negentig heeft zij ook een master rechten en is zij geregistreerd *Lawyer and Mediator*. Sinds 1995 zit zij bij het surinaamse Rode Kruis, eerst als Directeur Generaal. Vanaf 2004 is zij als vrijwilliger voorzitter van zowel het Surinaamse Rode Kruis als de Nationale Bloedbank van Suriname. Naarendorp was penvoerder van het Twinning-project.

Gerard van Mierlo (Haarlem, 1960), studeerde microbiologie, specialisatie immunologie aan avond-HBO (Amsterdam). Sinds 1980 werkt hij bij Sanquin, uitgezonderd 5 jaar bij Crucell. Van Mierlo is gespecialiseerd in eiwitzuivering. Momenteel is hij teamleider bij de sectie 'complement and inflammation' van de afdeling Immunopathologie.
<https://www.linkedin.com/in/gerard-van-mierlo-a1337634/g.vanmierlo@sanquin.nl>

Rohma Banwari studeerde biomedische wetenschappen (specialisatie immunologie en infectieziekten) aan de Vrije universiteit van Amsterdam. Zij is sinds maart 2017 werkzaam als docent-onderzoeker aan de Anton de Kom universiteit van Suriname. Momenteel is ze complementbepalingen aan het opzetten in Suriname voor haar promotietraject.
<https://www.linkedin.com/in/rohma-banwari-a6a6a622/>

Al meer dan tien jaar maken artsen gebruik van een groeiend aantal monoklonale antistoffen die de klinische praktijk radicaal hebben getransformeerd. Met name voor de behandeling van patiënten met ontstekingsaandoeningen zoals reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en multiple sclerose worden deze antistoffen toegepast. Het Biologics laboratorium van Sanquin Diagnostiek en Research neemt samen met reumatologiecentrum Reade deel aan een internationaal consortium dat onderzoek doet naar deze antistoffen.

Samen met reumatoloog en onderzoeker bij Sanquin Gertjan Wolbink is Annick de Vries, hoofd van de afdeling Biologics van Sanquin, betrokken bij dit consortium. "Met een aantal andere academische groepen uit Frankrijk, Spanje, Italië en onze zuiderbuur België werken wij al een aantal jaren aan het ontwikkelen en standaardiseren van het monitoren van het therapeutisch effect van deze antistoffen. Met name voor TNF-antagonisten is er een grote variatie in klinische respons tussen individuele patiënten", vertelt De Vries. "Met therapeutic drug monitoring (TDM) meten wij de concentratie van de therapeutische antistof, vaak in combinatie met anti-drug antistoffen (ADA). De arts kan de uitkomst relateren aan de klinische verschijnselen van de patiënt en daarmee de therapie individueel afstemmen." Hoewel een dergelijke aanpak eenvoudig klinkt, zijn er in de praktijk nog veel haken en ogen. De *Monitoring of Monoclonal Antibodies Group in Europe (MAGE) for inflammatory diseases* deelt ervaringen in TDM van biologics en bouwt aan klinische expertise. De Vries: "Door het combineren van onze kennis op het gebied van farmacologie, immunologie en toegepaste wetkunde zijn wij gezamenlijk in staat om de klinische praktijk op basis van evidence te onderbouwen en te verbeteren." MAGE wordt gefinancierd door het Franse regionale fonds *Le Studium*. Eén van de doelstellingen van *Le Studium* is het opzetten van regionale (in Europese zin) samenwerkingsverbanden om lokaal het onderzoek in de Val de Loire te versterken. MAGE is een van de vele initiatieven.

De doelstellingen van MAGE zijn: (1) het veld te informeren over de stand van zaken op het gebied van therapeutic drug monitoring door het gezamenlijk opstellen van position papers en wetenschappelijke artikelen, (2) het standaardiseren van assays voor spiegelbepalingen, (3) het analyseren van uitkomsten en ontwikkelen van algoritmen voor het verbeteren van therapeutic drug monitoring en (4) het opzetten van internationale klinische studies om de assays te valideren.

Het consortium heeft de mogelijkheid gekregen om als guest editors een nummer van het tijdschrift *Therapeutic Drug Monitoring* te vullen. Dit nummer van het tijdschrift (augustus 2017) geeft hiermee een overzicht van de stand van zaken van het onderzoek naar en de klinische praktijk van het gebruik van biofarmaceutica bij ontstekingsziekten. De Vries: "Het TDM veld wordt tot nu toe gedomineerd door zogenaamde 'small molecules'. TDM van biologics staat nog in de kinderschoenen. Er is nog verwarring over welke assays goede data genereren en hoe deze geïnterpreteerd moeten worden. In dit nummer van TDM geven wij als gastredactie een overzicht van het veld, belichten we de technische aspecten van de verschillende assays voor de geneesmiddelen als ook voor de anti-drug antistoffen. Ook is er ruim aandacht voor de interpretatie van de data en worden de eerste modellen gepresenteerd. Verder wordt de literatuur over TDM biologics in inflammatoire ziektes per discipline samengevat – van reuma tot psoriasis, maar ook de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met speciale aandacht voor de pediatrie, waar dosering extra lastig is." Bij het uitkomen van Bloedbeeld zal het nummer on-line gepubliceerd zijn. "Het is bijzonder om als consortium op zo'n manier de ontwikkelde kennis en expertise gebundeld aan het veld te kunnen aanbieden.", besluit De Vries.

MAGE: www.lestudium-ias.com/content/monitoring-mono-clonal-antibodies-group-europe-mage-inflammatory-diseases
Ther Drug Monit 2017; 39(4):305-462: <http://journals.lww.com/drug-monitoring>

Samenwerking

Europa buigt zich over donorselectie en -bescherming



Wim de Kort (Helmond, 1952) studeerde scheikunde en geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Hij werkte bij het ministerie van SZW op de beleidsterreinen arbeidstoxicologie en arbeidsgeneeskunde. Bij TNO was hij onder meer divisiehoofd Humane en Dierlijke Voeding, naast bijzonder hoogleraar Sociale Geneeskunde. Sinds 1998 werkt hij in diverse functies bij Sanquin, onder meer tot en met 2015 als directeur Donorzaken. Sinds 2014 is hij bijzonder hoogleraar Donorgeneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/wim-de-kort/w.dekort@sanquin.nl

Marian van Kraaij ('s Heerenberg, 1963) studeerde geneeskunde in Utrecht, waar ze ook de opleidingen tot internist en hematoloog deed. In 2008 trad zij toe tot de unit Medische Zaken van de Bloedbank in regio Zuidoost en werd zij geregistreerd als transfusiespecialist. In juni 2009 werd zij manager van de regionale unit Medische Zaken. Sinds 2012 is zij unitdirecteur Transfusiegeneeskunde van Sanquin Bloedbank, vanaf januari 2016 is ze ook unitdirecteur Donorzaken. www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/marian-van-kraaij
m.vankraaij@sanquin.nl

Op 21 september 2017 is de kick off van het programma **Transfusion and Transplantation: protection and selection of donors (TRANS-POSE)**. Een Europees onderzoeksconsortium onder leiding van Sanquin gaat kaders benoemen voor selectie van mensen die bloed, weefsels of cellen doneren.

SoHo worden ze genoemd, *'substances of human origin'* – bloedproducten, organen, weefsels, zaad-, ei- en andere cellen. In heel Europa wisselen SoHo nogal eens van lichaam: bloed jaarlijks zo'n twintig miljoen keer, organen 30.000 keer, ei- en zaadcellen 800.000 keer en andere cellen en weefsels 500.000 keer. Afname, bewerking en toediening zijn streng gereguleerd. Maar in Brussel werd al enkele jaren nagedacht over herziening van de richtlijnen, vooral met het oog op de gezondheid van levende donors en ethische omgang met overleden orgaandonors.

Uitgangspunten

"Bestaande directieven zijn soms onduidelijk, soms te precies en soms te algemeen om goed op donors te kunnen letten", vertelt Sanquin donor-onderzoeker en hoofd afdeling donorstudies Wim de Kort. "De EU heeft daarom een call uit doen gaan voor een project dat meer lijn brengt in de selectie en bescherming van donors." De Kort is hoofdaanvrager van het project. "We gaan geen nieuwe dingen verzinnen", zegt hij, "maar uitgangspunten formuleren. Stel dat er nieuwe kennis komt of nieuwe gevaren opdoemen, dan moeten die kaders helpen bij het opstellen van nieuwe selectiecriteria voor donoren."

Nadenken over risico's

Als concreet voorbeeld noemt De Kort het risico op HIV-besmettingen. "Tests zijn de eerste tien tot twaalf dagen van de infectie nog niet helemaal betrouwbaar. Wat doe je dan? Niemand vragen als donor? Belangrijke risico's doornemen? En zo ja: wat zijn die risico's dan? Over dat laatste wordt binnen Europa verschillend gedacht, omdat de risicogroepen verschillend kunnen zijn. De bestaande richtlijn, die geldt voor alle lidstaten, is er niet expliciet over. Wij willen een basis ver-

schaffen om na te denken over risico's, over hoe groot de kans op overdracht is."

Afwegen

"De EU wil vanuit het veld nieuwe aanbevelingen", zegt Marian van Kraaij, unitdirecteur Transfusiegeneeskunde en Donorzaken bij Sanquin Bloedbank. Zij neemt het projectleiderschap van Wim de Kort, wegens diens pensionering, over. "Een aanbeveling kan zijn dat je de epidemiologische gegevens van een land meeneemt in je afwegingen. In Italië zijn bijvoorbeeld veel meer mensen dan in Nederland besmet met hepatitis C; niet alleen donors, ook ontvangers. Dat maakt je afwegingen met betrekking tot donorselectie weer anders."

Geen kleine dingen

Sanquin treedt als projectleider op vanwege zijn expertise op gebied van donorstudies: waarom doneren mensen bloed, wat doet dat met donors, wanneer haken ze af en hoe kun je ze het beste begeleiden. De Kort: "De ene donor is de andere niet." "Er is op verschillende terreinen nog relatief weinig bekend over risico's voor donors", vult Marian van Kraaij aan. "Bijvoorbeeld stamceldonors krijgen geneesmiddelen toegediend opdat ze extra stamcellen vormen. Met behulp van aferese-apparatuur, worden witte bloedcellen uit hun bloed gehaald. Dat zijn geen kleine dingen. Er worden wel al langere tijd registraties bijgehouden van wat er daarna gebeurt met niet verwante donors. Dat gebeurt nog maar kort bij verwante donors, die mogelijk een sterke sociale en ethische druk ervaren om een ziek familielid te helpen."

Van inventarisatie tot training

Het project, waar zo'n vijftig experts op allerlei terreinen aan meewerken, start met de inventarisatie hoe men overal in Europa donors selecteert en beschermt. Vervolgens worden gezamenlijk uitgangspunten geformuleerd. Op basis daarvan wordt een minimum-vragenlijst voor donors opgesteld. Ten slotte zet het consortium een trainingsprogramma op voor professionals in de lidstaten. Voorjaar 2020 moet het project zijn beëindigd.

Onderzoek

Beter zichtbaar en meer verwijzingen dankzij CIDA



Ruim twee jaar geleden werd de succesvolle samenwerking tussen klinische immunologie en medisch-immunologische diagnostiek van het AMC en Sanquin onder één paraplu samengebracht. Het doel van het nieuwe Centrum voor Immuundeficiënties Amsterdam (CIDA) is om de interne kennis op het gebied van afweerstoornissen te verdiepen, te delen met anderen en te verspreiden. Een zinvolle stap, zo blijkt. Steeds vaker vragen artsen uit de regio bij CIDA verwijzingen aan.

Onder de titel *CIDA goes live* organiseerden Sanquin en het AMC op 10 juni 2015 een symposium waar het nieuwe Centrum voor Immuundeficiënties Amsterdam (CIDA) officieel ten doop werd gehouden. Dörte Hamann, medisch immunoloog en manager van het cluster Immunopathologie en Bloedstolling van Sanquin Diagnostiek, vertelt dat het centrum al een lange voorgeschiedenis had. De samenwerking betreffende immuundeficiënties tussen AMC en Sanquin bestaat al vele jaren, licht ze toe. “De krachten van Sanquin – onderzoek en diagnostiek – en die van het AMC – kliniek en diagnostiek – wilden we bundelen om vervolgens onze gezamenlijke kennis te verbreden en beschikbaar te stellen aan behandelaren. Dit heeft geleid tot de oprichting van CIDA en de komst van een website, waar professionals informatie kunnen inwinnen en tevens zien welke diagnostiek ze moeten aanvragen voor afweerstoornissen. Er zijn vele soorten immuundeficiënties en elke is net weer even anders. Het gaat meestal om zeldzame aandoeningen waardoor huisartsen, kinderartsen en internisten die vaak niet herkennen en er via allerlei omwegen diagnostiek wordt bedreven. Met CIDA willen wij dat proces versnellen, behandelaren houvast bieden en hen alerter maken. Ook kunnen ze patiënten doorverwijzen. Uiteindelijk doel is de patiëntenzorg te verbeteren.”

maar voor de diagnostiek ook daarbuiten, zowel nationaal als internationaal. Hoewel de meeste academische centra zich met afweerstoornissen bezighouden, hebben deze wel allemaal hun eigen speerpunten. Zo ligt in Rotterdam het accent op B-cel immuundeficiënties en richt Utrecht zich bijvoorbeeld op primaire immuundeficiënties die met T-celdefecten samenhangen. Hamann: “In Amsterdam zijn we bijvoorbeeld sterk in defecten van de aangeboren afweer, zoals fagocyten en het complementsysteem. Daarvoor krijgen we ook materiaal van patiënten uit het buitenland.”

Om de kennis over afweerstoornissen uit te breiden en daarmee de diagnostiek en behandeling verder te verbeteren, doen de partijen binnen CIDA veel – vooral genetisch – wetenschappelijk onderzoek. Binnen Sanquin is er een lange traditie met CGD (*Chronic Granulomatous Disease*), een ziekte waarbij de granulocyten bepaalde eiwitten niet goed aanmaken die nodig zijn om bacteriën en schimmels te doden. Sanquin is als één der eersten wereldwijd ooit begonnen met het sequencen van de genen die betrokken zijn bij CGD om uiteindelijk een goede diagnose te kunnen stellen. Voorheen gebeurde dat gen voor gen. Inmiddels doet Sanquin dat met *Next Generation Sequencing*, waarmee het mogelijk is om alle CGD-gerelateerde genen in één keer te analyseren. Sommige afwijkingen die voorheen niet te vinden waren, kunnen nu wel worden opgespoord. Als ander voorbeeld noemt Hamann onderzoek naar specifieke aandoeningen in het complementsysteem, zoals het tekort of een verminderde activiteit van het bloedeiwit C1-esteraseremmer. Deze stoornis kan gepaard gaan met ernstige zwellingen. Vooral in het hoofdhalshoof gebied kunnen die levensbedreigend zijn.

Nieuw SCID-gen

Taco Kuijpers, kinderarts en hoogleraar kinderimmunologie in het AMC en een van de initiatiefnemers van CIDA, publiceerde onlangs over zijn onderzoek naar SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*) in the *American Journal of Human Genetics*. De aanleiding van zijn studie was een patiëntje in het AMC dat enkele maanden na de geboorte afwijkingen



Dörte Hamann
Taco Kuijpers
Godelieve de Bree

Speerpunten

In Nederland zijn meerdere centra die, evenals CIDA, gespecialiseerd zijn in het diagnosticeren en behandelen van afweerstoornissen. Ieder centrum richt zich vooral op de eigen regio. Voor CIDA is dat Noord-Holland en Flevoland,

Samenwerking

kreeg aan het skelet en bovendien een neurologische achterstand had. “Het meisje bleek SCID te hebben en had dus geen T-cellen. Zo’n stoornis komt zelden voor. Je moet dan scherp zijn om de juiste gegevens snel bij elkaar te vinden. Het forse infectierisico kan levensbedreigend zijn. Maar waarom presenteert deze genetische ziekte zich bij het ene patiëntje al na enkele maanden en bij het andere bijvoorbeeld pas na drie of vier jaar? Dit fenomeen geldt overigens ook voor veel andere soorten immundeficiënties. Wij proberen dat met onderzoek te verklaren. Het verschil blijkt te maken te hebben met de zogenaamde ‘leaky’ vorm, waarbij het gen een iets mildere variant heeft.” Kuijpers en collega’s ontdekten binnen SCID een geheel nieuw ziektebeeld door het afwijkende gen – EXTL3 – bij het meisje in verband te brengen met de aandoening. “Meerdere genen kunnen dus leiden tot het ziektebeeld SCID. Deze kennis is van belang om de aandoening beter te begrijpen.” Houdt Kuijpers als clinicus en onderzoeker zich binnen CIDA bezig met afweerstoornissen die zich op kinderleeftijd openbaren, Godelieve de Bree richt zich in die hoedanigheid juist op de presentaties van dergelijke aandoeningen bij volwassenen. Zij is internist-infectioloog en klinisch immunoloog in het AMC. “Vroeger dachten we dat genetische afwijkingen voor afweerstoornissen altijd al op kinderleeftijd aan het licht komen. Maar dankzij de huidige uitgebreide mogelijkheden van met name genetische diagnostiek en meer bewustzijn dat ook volwassenen afweerstoornissen kunnen hebben, herkennen we die steeds beter op latere leeftijd. Er is zeker geen zwart-wit onderscheid in stoornissen bij volwassenen en kinderen, enkele uitzonderingen daargelaten. Daarom werken we binnen CIDA ook nauw samen met Taco Kuijpers. Hij ziet soms aandoeningen bij kinderen die ik ook bij volwassenen zie. Bij volwassenen gaat het meestal om ‘leaky’ – dus minder ernstige – vormen, maar waar je zeker ook heel alert op moet zijn. Bijvoorbeeld bij problemen in de antistofproductie kunnen er veel infecties ontstaan, met name in de luchtwegen die mogelijk ontaarden in chronische longschade. Ook hebben die patiënten onder andere een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen.” De Bree vertelt

dat in het verleden altijd werd gedacht dat volwassenen met een haperende antistofproductie allemaal hetzelfde onderliggende probleem hebben, waarvoor het containerbegrip CVID (*Common Variable Immune Deficiency*) werd bedacht. “Nu weten we dat er genetisch verschillende categorieën zijn. Samen met Sanquin en Taco Kuijpers hebben we onlangs via patiëntgebonden onderzoek zo’n nieuwe categorie gevonden. Bij deze groep hebben we het gen voor het eiwitcomplex NF-kappa B1 geïdentificeerd dat belangrijk is voor de ontwikkeling van B-cellen.”

Tour de Pays

Evenals Hamann van Sanquin vinden de klinici Kuijpers en De Bree de komst van CIDA een belangrijke en logische stap. De intensievere samenwerking maakt het volgens hen mogelijk de nieuwe ontwikkelingen binnen diagnostiek aan te wenden om antwoord te krijgen op klinische problemen. En *vice versa* biedt inzicht verkregen door diagnostiek soms openingen voor nieuwe behandelingen. De Bree: “Onlangs hadden we een patiënt met een CVID-beeld. Voor de gevonden afwijking in een gen bleek een geneesmiddel te zijn die de functie van dat gen overneemt, namelijk abatacept, een analoog dat wordt gebruikt in de reumatologie. Onze patiënt knapte daar flink van op.” Kuijpers benadrukt nog eens het belang van CIDA voor ziekenhuizen in de regio. Hij en De Bree merken dat steeds meer artsen hun weg weten te vinden met vragen over patiënten met afweerstoornissen die dan zo nodig worden doorverwezen naar het AMC of van wie bloedmonsters in de labs van Sanquin of het AMC worden onderzocht. “Wat wij als CIDA doen en kunnen, willen we nog meer voor het voetlicht brengen. Naast de jaarlijkse symposia die we organiseren over nieuwe ontwikkelingen inzake immundeficiënties, willen we ook artsen op locatie in de ziekenhuizen nascholing aanbieden en casuïstiek met hen doornemen. Hiermee hebben we al een start gemaakt in het ziekenhuis Tergooi in Hilversum. Daar werd ons bezoek in ieder geval positief ontvangen. Deze *Tour de Pays* willen we daarom graag voorzetten.”

www.cida.nl

Dörte Hamann (Dessau (Duitsland), 1967), studeerde biologie aan de Universiteit van Leipzig. In 1997 promoveerde ze aan de Universiteit van Amsterdam op een onderzoek naar T-cel subsets. Vervolgens deed ze onderzoek naar HIV op de afdeling Klinische Viro-Immunologie van Sanquin. In 2001 maakte ze de overstap naar Sanquin Diagnostiek, waar ze manager van het cluster Immunopathologie en Bloedstolling is. In 2008 rondde ze de opleiding Medische Immunologie af bij AMC-Sanquin.
d.hamann@sanquin.nl
<https://nl.linkedin.com/pub/dörte-hamann/14/149/326>

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
<https://nl.linkedin.com/pub/taco-kuijpers/15/741/5a>

Godelieve de Bree (Utrecht, 1974) studeerde geneeskunde in Utrecht en promoveerde in 2005 op een onderzoek naar virusspecifieke T-cellen in de humane long. Daarna volgde ze een opleiding tot internist in het AMC, waar ze zich specialiseerde tot internist-infectioloog (2012) en klinisch immunoloog (2015). Bovendien is de Bree verbonden aan het Amsterdam Institute for Global Health and Development waar zij zich bezighoudt met onderzoek naar HIV.
g.j.debree@amc.uva.nl
<https://www.linkedin.com/in/godelieve-de-bree-1361784a>

Bloemen van bloed



Imran Qureshi
Blessings Upon the Land of My Love, 2011
 Acryl- en emulsieverf op baksteen,
 site-specific installatie
 Sharjah Biennial 10, Sharjah
 In opdracht van Sharjah Art Foundation
 Foto's gereproduceerd met toestemming van
 de kunstenaar en Corvi-Mora, London

Van bovenaf gezien lijkt het alsof er een bloederige zelfmoordaanval heeft plaatsgevonden op de binnenplaats van het vroegere Bait Al Serkal Ziekenhuis (nu het Sharjah Art Museum) in de Verenigde Arabische Emiraten. De aanslagpleger, slachtoffers en omstanders van de wrede bomaanslag zijn inmiddels van de plek des onheils verdwenen. Wat rest is een bloedbad; dikke rode spetters op de muren, op de trappen, verspreid over het hele terras. Het bloed sijpelt in de richting van de afvoerput in het midden van de binnenplaats waar zich een plas gevormd heeft.

Dit is een plek waar je niet (geweest) wil zijn. Tenminste, totdat je dichterbij komt. Van dichtbij is alles anders. Tussen de spatten en vlekken is een zee van duizenden rood-witte bloemen en ragfijne oosterse, decoratieve patronen te ontwaren. De bloemen vormen weelderige, organisch gevormde paden en eilanden, en groeien op de muren van het naastliggende gebouw.

De installatie 'Blessings Upon the Land of My Love' van de Pakistaanse kunstenaar Imran Qureshi is geïnspireerd op een bomaanslag in 2010 op een druk bezocht plein in zijn thuisstad Lahore in Pakistan. Het werk dat getoond werd tijdens de 'Sharjah Biënnale' in 2011 bleek een enorme impact te hebben op de kijker. Bezoekers waren intens geraakt door wat zij zagen en barstten zelfs spontaan in huilen uit. Toen Qureshi daar kennis van nam dacht hij in eerste instantie dat hij te ver gegaan was, maar later verklaarde hij in een interview: *"These forms arise from violence. They are mixed with the colour of blood, but at the same time, when you come close to it and start looking at it carefully, it becomes poetic as well. It also opens a dialogue with life. A new beginning. The beginning of hope."*

Hoewel hij met de installatie refereert aan het bombardement in zijn eigen woonplaats, benadrukt Qureshi keer op keer dat hij met zijn werk niet alleen reageert op de gewelddadige situatie in Pakistan, vol politieke onrust en religieuze conflicten. Het verwijst naar geweld in allerlei politieke systemen

en religies over de hele wereld. Hij vindt het bijzonder te ervaren hoe verschillend mensen zijn werk interpreteren, uitgaande van hun eigen ervaringen met geweld, hun culturele achtergrond en land van herkomst. Maar naast de verschillen ziet hij ook overeenkomsten in de beleving van bezoekers: gevoelens van vrees, verdriet en afschuw als reactie op de terreur van geweld. Er zit de laatste tien jaar onmiskenbaar een sterke sociaal-politieke geladenheid in zijn werk maar het zou te kort door de bocht zijn om hem voornamelijk te zien als een politiek geëngageerde kunstenaar. Ook in zijn actuele kunstwerken wordt de basis nog steeds gevormd door verfijnde miniatuurschilderingen die wortelen in de eeuwenoude schildertraditie uit de hofcultuur van het Mogolrijk, dat floreerde tussen de zestiende en achttiende eeuw in Zuid-Azië.

Imran Qureshi werd geboren in Hyderabad in Pakistan in 1972. Hij studeerde aan de National College of Arts in Lahore. Op de kunstacademie kwam hij voor het eerst in aanraking met miniatuurschilderkunst en werd hij gegrepen door deze eeuwenoude techniek die uiterste concentratie en rust vereist. Hij begon met het veelvuldig kopiëren van historische schilderijen vol decoratieve motieven en figuratieve elementen om de techniek onder de knie te krijgen. In de tijd dat hij zijn opleiding volgde was het een zeer traditionele discipline waar geen ruimte was voor eigen creativiteit. Het was voor hem een uitdaging om erover na te denken hoe een hedendaagse miniatuurschildering eruit zou kunnen zien en waar het over zou kunnen gaan. Hij begon traditionele vormen in een andere setting te plaatsen en voegde er vervolgens moderne elementen aan toe. Hij kwam erachter dat het bij zijn werk uiteindelijk ging om de essentie van het miniatuurschilderen. Zelfs als hij aan grote installaties werkt en hij daarbij bijvoorbeeld bladeren tekent dan is dat sterk gelijkend aan de manier van het schilderen van gebladerte in miniaturen. Het blijft gaan over zorgvuldig uitgezette lijnen, om uiterste precisie, een bepaald ritme en een typerende penseelstreek. Tegenwoordig wordt hij beschouwd als een van de invloedrijkste hedendaagse



kunstenaars in Azië, mede omdat hij de regionale en historisch gewortelde traditie van het miniatuurschilderen zowel voortzet als vertaalt naar het heden. Sinds 1994 geeft hij zelf les in miniatuurschilderkunst aan de kunstacademie waar hij zelf is opgeleid en geeft hij zijn kennis, vakmanschap en engagement door aan zijn studenten.

Inmiddels krijgt Imran Qureshi ook steeds meer bekendheid in de Westerse wereld. Naar aanleiding van zijn presentatie op de Sharjah Biënnale werd hij in 2013 uitgenodigd om een site-specific werk te maken op het dakterras van het Metropolitan Museum of Arts in New York en werd hij in datzelfde jaar uitgeroepen tot 'Kunstenaar van het Jaar' door de Deutsche Bank. Het afgelopen decennium heeft hij vele solo-exposities over de hele wereld gehad, heeft hij diverse onderscheidingen ontvangen en is zijn werk opgenomen in de vaste collecties van toonaangevende musea zoals The Metropolitan Museum of Art in New York en het Victoria & Albert Museum in Londen. Zijn schilderijen, installaties en films houden een sterke link met actuele gebeurtenissen en blijven vaak reflecteren op de getroebleerde staat van zijn

geboorteland. Hij onderzoekt de relatie tussen hoop en angst, creatie en destructie, leven en dood of zoals hij het zelf verwoordt: *"The dialogue between life and death is an important element in my work. Leaves and nature, for example, represent the idea of life. And the particular colour of red that I have been using in recent years can look so real, like blood. But somehow people still have hope. The flowers that seem to emerge from the red paint in my work represent the hope that – despite everything – the people sustain somehow, their hope for a better future."*

Artikelen van o.a.

- Suljuk Mustansar Tarar, 'Imran Qureshi is Red', thefridaytimes.com, 3 februari 2017
- Kim Bos, 'Tussen schoonheid en verwoesting', review #39, unst.hku.nl, 2013
- David Shariatmadari, 'Violence is all around me: Imran Qureshi on his disturbing miniatures', theguardian.com, 18 februari 2016
- 'Imran Qureshi, November Apollo', Apollo-magazine.com, 14 november 2014
- Lisa Pollman, 'Turning tradition on its head: Aisha Khalid and Imran Qureshi', artdadarjournal.com, 16 mei 2014

Productielijn oogdruppels uit donorbloed opgetuigd



Dirk de Korte (Dirksland, 1955) werkt sinds 1981 bij Sanquin Research. Sinds 2007 is hij manager Product- & Procesontwikkeling bij Sanquin Bloedbank 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 bloedtransfusiegeneskunde en het vertalen van vragen van bedrijven in onderzoeksprojecten.
d.dekorte@sanquin.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/dirk-de-korte/

Gwen Mast (Rijswijk, 1966) werkt sinds 2004 bij Sanquin Bloedbank. Sinds 2016 is zij Projectmanager bij de afdeling Productie van Sanquin Bloedbank. Zij studeerde Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Zij is als projectmanager betrokken bij diverse Bloedbank projecten.
g.mast@sanquin.nl

Sanquin test een productielijn voor een nieuw soort oogdruppels uit donorbloed voor patiënten met extreem droge ogen. De lijn is opgezet in samenwerking met het bedrijf mu-Drop, dat een druppelaar heeft ontwikkeld waarmee zeer kleine druppels kunnen worden toegediend. Het nieuwe product biedt een oplossing voor duizenden patiënten die geen behandeling kunnen krijgen door capaciteitsproblemen bij de productie van oogdruppels uit het eigen bloed van de patiënt.

Oogartsen en apothekers wachten ongeduldig op een nieuw product van Sanquin: oogdruppels gewonnen uit donorbloed. Zulke druppels kunnen een uitkomst zijn voor vele duizenden patiënten met zeer droge ogen of een beschadigd hoornvlies. Bij deze patiënten hebben de huis-tuin-en-keuken druppels van de drogist, die voornamelijk bestaan uit water en verdikkingsmiddel, onvoldoende bevochtigend en beschermend effect en helpen ook druppels van de apotheek met ontstekingsremmers niet. “Als patiënten met zeer droge ogen een stofje in hun oog krijgen, maken ze elke keer dat ze knippen een krasje op hun hoornvlies”, zegt Dirk de Korte, manager Product- & Procesontwikkeling Bloedbank van Sanquin. In een gezond oog spoelt de natuurlijke traanfilm zulke stofjes weg. Bovendien bevat die film allerlei eiwitten (onder andere groeifactoren) die wondjes op het hoornvlies kunnen herstellen. “Dat voorkomt verslechtering van het zicht door littekenvorming en ingroei van bloedvaatjes”, zegt De Korte. Het enige alternatief voor patiënten die niet reageren op de standaard behandeling is op dit moment de omslachtige methode om uit het eigen bloed van de patiënt sterk op traanvocht gelijkend serum te winnen. De patiënt moet daarvoor eens in de vier à zes weken bloed laten afnemen in het ziekenhuis, waarna het klinisch laboratorium van het ziekenhuis er serum uit haalt. “Die frequente ziekenhuisbezoeken zijn belastend voor patiënten, die veelal zestig jaar of ouder zijn”, zegt De Korte. “Ook is de capaciteit van Nederlandse ziekenhuizen voor het maken van autoloog serum hooguit driehonderd

patiënten, terwijl duizenden er baat bij kunnen hebben. Extreem droge ogen komen veel voor bij bepaalde auto- immuunziekten, na stamceltransplantatie en bij chemotherapie.”

Vergelijkende studie

Deze situatie was voor Sanquin in 2014 aanleiding om in samenwerking met het Nijmeegse Radboudumc onderzoek te starten naar de mogelijkheid om serumdruppels te maken uit donorbloed. Dat zou het capaciteitsprobleem in één keer oplossen. Allogene serumoogdruppels worden in het buitenland al gebruikt. De daarover gepubliceerde studies tonen aan dat ze waarschijnlijk net zo werkzaam zijn als autologe druppels. “Maar dat is nog onvoldoende bewijs om toestemming te krijgen voor introductie van allogene oogdruppels op de Nederlandse markt”, zegt De Korte. “Daarvoor is een degelijke vergelijkende studie nodig.” Deze zomer is Sanquin daarom begonnen met de AVAnS (*Allogeneic Versus Autologous Serum Eye Drops*)-studie, waarin maximaal achttien patiënten autologe en daarvoor of daarna allogene serumoogdruppels gaan gebruiken, zonder dat ze weten wat ze krijgen. De resultaten van deze studie verwacht De Korte eind 2017.

Mu-drop

Na de bekendmaking van de plannen voor de ontwikkeling van allogene oogdruppels, meldde het bedrijf mu-Drop zich bij Sanquin. Mu-Drop had technologie ontwikkeld voor een efficiëntere manier van toedienen van oogdruppels dan via de huidige miniflacons (die in bovengenoemde AVAnS-studie nog wel worden gebruikt): een druppelaar met een slangetje gevuld met serum voor eenmalig gebruik, waarbij de hand met de druppelaar op de neusbrug kan worden geplaatst om nauwkeurig te druppelen. Oogdruppels uit een normale flacon zijn minstens 50 microliter groot, veel meer dan het oog aankan. Dat leidt ertoe dat het grootste deel van een oogdruppel meteen na toediening weer uit het oog verdwijnt, terwijl toediening van 5 à 10 microliter volstaat. “Bij gebruik van de mu-Drop-druppelaar zouden met één bloeddonatie veel meer patiënten kunnen worden geholpen dan bij conventionele toediening

via een flacon”, zegt De Korte. Een ander voordeel zou kunnen zijn dat bij toediening van kleinere druppels minder bijwerkingen ontstaan, zoals al is gebleken bij behandeling van patiënten met kleinere oogdruppels van diverse geneesmiddelen.

Nieuwe productieruimte

De innovatie van mu-Drop sloot uitstekend aan bij de plannen van Sanquin. Deze organisaties zijn daarom een gezamenlijk ontwikkelproject begonnen. Daarvoor is in Nijmegen een productieruimte verbouwd en gereed gemaakt. De afgelopen maanden zijn de eerste productieapparaten gearriveerd. “In deze ruimte ontdooien we een zak met ingevroren allogeen serum in een half uur”, zo legt Gwen Mast, projectmanager Productie, de gang van zaken uit. “Daarna koppelen we de zak aan een gesteriliseerde opgerolde dunne slang van 65 meter en laten die vollopen met het serum.” Deze slang wordt langzaam uitgerold in de ‘mu-sealer’. Dat is een door mu-Drop ontworpen apparaat dat om de 3 cm een lasje maakt in de slang en deze daarna weer oprolt. Sinds juni wordt dit apparaat uitgebreid getest en gevalideerd door de operators, onder meer om te kijken of de gewenste snelheid van twintig lasjes per minuut haalbaar is.

Na de ‘mu-sealer’ gaat de met serum gevulde slang naar de ‘mu-assembler’, een eveneens door mu-Drop ontworpen semi-automatisch apparaat, dat nog veel handmatige bediening vereist. “Hierin worden de gevulde segmenten van de slang een voor een los geknepen en in de mu-Drop-druppelaars geplaatst”, zegt Mast. “Ook zijn er nog twee apparaten voor verpakking en etikettering.” Als de operators de bediening van alle nieuwe apparaten eenmaal onder de knie hebben, mag het hele proces van ontdooien tot verpakken en etiketteren om een batch van dertig doosjes met elk vijftig druppelaars te produceren hooguit vier uur duren. “In september 2017 hopen we klaar te zijn met testen van alle apparatuur en de validatie van de productielijn, zodat we in oktober drie batches kunnen produceren voor een klinische studie met allogeen serum in mu-Drop-druppelaartjes”, zegt Mast. Aan deze trial nemen vijftig patiënten met

ernstige droge ogen deel. De helft krijgt een maand de minidruppel en daarna een maand de grote druppel en de andere helft andersom. “Zo kunnen we vaststellen of de effectiviteit van de kleine druppel net zo goed is als die van de grote druppel en gepaard gaat met minder bijwerkingen en klachten”, zegt De Korte. “We overleggen nog met oogartsen over de precieze opzet van deze tweede tak van de AVAnS-studie, die we eind 2017 willen starten.”

Noodzakelijke acties

Sanquin doet al anderhalf jaar onderzoek naar de houdbaarheid van ingevroren allogeen serum. Omdat niet bekend is welke factor(en) verantwoordelijk is(zijn) voor het positieve effect van serum worden hiervoor een groot aantal mogelijke betrokken eiwitten op stabiliteit getest. Met het invriezen van bloedzakken van ongeveer 250 milliliter heeft Sanquin veel ervaring, maar bij de oogdruppels gaat het om minder dan 150 microliter in een stukje slang van 3 centimeter. “Mogelijk maakt dat verschil”, zegt De Korte. “We hopen dat een houdbaarheid mogelijk is van twee jaar bij -25°C, de temperatuur van onze vriezers; en van minstens een half jaar bij -18°C, de temperatuur van vriezers bij mensen thuis, zodat een patiënt zo lang mogelijk vooruit kan met zijn voorraad.” Een grote uitdaging hierbij is het waarborgen dat het product in bevroren toestand bij de patiënt thuis komt, waarvoor medewerking van ziekenhuis en patiënt nodig is. Sanquin zoekt hiervoor naar een geschikte vriestas waarin de patiënt de serum oogdruppels onder de juiste condities kan vervoeren. “Sanquin doet ook nog onderzoek met celkweken om de effectiviteit van het allogene serum vast te stellen, ook wanneer het serum ouder wordt en of dat goed blijft gaan”, zegt De Korte. “Dat zijn allemaal noodzakelijke acties om patiënten te kunnen garanderen dat het product stabiel blijft gedurende de bewaartijd.”

Net als bij andere bloedproducten moet Sanquin rekening houden met overdracht van virussen of bacteriën, risico’s die niet bestaan bij autologe oogdruppels. Het allogene serum wordt daarom steriel gefiltreerd tijdens het

uitvalproces, en dit moet allemaal worden gevalideerd. Oogartsen hebben Sanquin gevraagd om naast de bestaande bloedtesten ook te controleren op afwezigheid van enkele herpesvirussen. “Het oog zit zo dicht bij de hersenstam dat ze erg bezorgd zijn dat er via een wondje in het oog besmetting met een herpesvirus optreedt”, zegt De Korte. De bestaande testen van donorbloed worden minstens vier maanden na de serumdonatie nog een keer herhaald, om er zeker van te zijn dat ze tijdens de donatie niet in de zogenaamde window-fase van de besmetting zaten.

Er is kortom nog het nodige werk te verzetten voordat allogene oogdruppels op de markt kunnen komen. Oogartsen en patiënten zullen nog even geduld moeten hebben, zegt De Korte. “Wij hopen de allogene oogdruppels in mu-Drop druppelaartjes in 2018 te kunnen testen bij patiënten. Omdat sommige patiënten de druppels zeer frequent gebruiken houden we er rekening mee dat we voor deze gevallen het allogene serum ook in mini-flacons beschikbaar hebben.” Over de kosten kan hij nu nog niets zeggen. “Zeker is wel dat het aanzienlijk goedkoper zal zijn dan autologe serum in standaardflesjes.”

Meer informatie over mu-Drop-druppelaars is te vinden op www.mu-drop.nl

Invoering hepatitis E screening



In Nederland is circa één op de duizend bloeddonsors op enig moment geïnfecteerd met hepatitis E virus (HEV). Voor gezonde mensen is dit niet gevaarlijk. Bij sommige patiënten kan een transfusie met HEV-geïnfecteerd bloedproduct echter leiden tot een ernstige en vaak chronische infectie. Met ingang van 3 juli 2017 test Sanquin alle donaties voor korthoudbare bloedproducten op HEV. Bij een positieve donatie mag de donor drie maanden niet doneren.



Infectie met het (genotype 3) hepatitis E virus komt in Nederland zeer frequent voor. Naar schatting draagt één op de 1000 Nederlanders het virus op enig moment bij zich. Een gezond persoon kan twee tot drie maanden lang geïnfecteerd zijn, maar vertoont meestal geen klinische verschijnselen. Uit onderzoek is gebleken dat hepatitis E bloedoverdraagbaar is. Met name immuungecompromiteerde ontvangers van een bloedproduct lopen het risico op een ernstige infectie. Doordat deze patiënten het virus niet kunnen klaren kan chronische hepatitis met levercirrose optreden met als gevolg een sterk verminderde leverfunctie. "De incidentie van hepatitis E genotype 3 in de Nederlandse bevolking zien we al sinds 2000 stijgen", zegt professor Hans Zaaijer, hoofd van de afdeling Bloedoverdraagbare infecties (BOI) van Sanquin Research en klinisch viroloog bij het AMC. "Voor die tijd werd bij hepatitis E vooral gedacht aan de tropische variant (genotype 1 en 2), waar gezonde personen wel ziek van worden."



Voedsel- of transfusieketen

De meest waarschijnlijke besmettingsroute voor hepatitis E bij de mens is de voedselketen. In tegenstelling tot bij mensen, is HEV genotype 3 bij varkens zeer besmettelijk. Waarschijnlijk krijgen alle biggen in het eerste levensjaar een HEV-infectie. "Eén op de tien varkens is viremisch bij de slacht", vertelt Zaaijer. "Men heeft monsters genomen bij varkenshouders en daarin hebben wij aangetoond dat in de varkenspopulatie hetzelfde genotype voorkomt dat wij in de humane populatie zien. Wij hebben ook supermarktleverworsten getest op HEV; 80% van de leverworsten was positief." De afdelingen Donorstudies en BOI

van Sanquin Research hebben onderzoek gedaan naar life-style parameters bij donors. Het blijkt dat donors die aangeven vegetariër te zijn, significant minder vaak HEV-infectie hebben doorgemaakt dan niet-vegetarische donors. Dit alles is een sterke aanwijzing dat de voedselketen een grote rol speelt", geeft Zaaijer aan. "Eén op 700 dragers in de populatie is besmet door een transfusie, de rest heeft HEV via voedsel gekregen. Maar je moet dit zien tegen de achtergrond van een hoge infectiedruk; circa één op 100 mensen maakt jaarlijks een HEV-infectie door."

Screening van alle donaties voor korthoudbare bloedproducten

Anton van Weert, clustermanager Virusdiagnostiek en hoofd van het Nationaal Screeningslab van Sanquin (NSS): "De discussie voedsel versus transfusie speelt natuurlijk een grote rol bij de besluitvorming over het wel of niet invoeren van HEV-screening op alle donaties voor korthoudbare bloedproducten. Waarom testen op bloeddonaties als iedereen het virus gemakkelijk via voedsel binnenkrijgt." "Die discussie is nog niet afgerond", vult Tanneke Marijt, stafarts bij de afdeling Medische Donorzaken van Sanquin Bloedbank en projectleider 'invoering HEV-screening', aan. "Maar als een kwetsbare groep patiënten toch een HEV-infectie op kan lopen via een transfusie moet je proberen dat te voorkomen." Zaaijer: "Met name hematologische patiënten krijgen tientallen bloedproducten toegediend. Het is niet voor niets dat ook vanuit ziekenhuizen om op hepatitis E-getest bloed wordt gevraagd."

Honderd procent-veilige bloedproducten bestaan niet. Het besluit om alle donaties voor korthoudbare bloedproducten te gaan screenen is genomen in overleg met de Sanquin adviesraden en in overleg met het Ministerie van VWS. Marijt: "VWS wil nog wel advies van de Gezondheidsraad, maar heeft op basis van wat nu bekend is wel ingestemd met invoering van de screening." Van Weert "Uit eerder onderzoek van de groep van Hans Zaaijer hebben wij kunnen afleiden om hoeveel geïnfecteerde donaties het op jaarbasis zou kunnen gaan: wij schatten

Hans Zaaijer
Anton van Weert
Tanneke Marijt

Onderzoek

tussen de 700 en 800. Dat is voor de keuze van de test en de verdere logistieke afhandeling een belangrijke parameter geweest.”

Logistieke puzzel

“Vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit is voor de screening gekozen voor pools van 24,” zegt Van Weert. “Onze bestaande NAT-screening op virussen gaat in pools van zes. Het is een technische en logistieke uitdaging om de doorlooptijd gelijk te houden om de producten op tijd vrij te kunnen geven.”

Marijt: “De invoering heeft ook grote gevolgen voor bijvoorbeeld transport. Als een pool positief is, moet opnieuw gescreend worden in kleinere pools van vier donaties. Een flink aantal testbuizen moet dan ook al om tien uur 's avonds binnen zijn, zodat de nachtploeg eerder de maximale capaciteit van de apparatuur voor de screening kan benutten.” Ons Facilitair Bedrijf heeft verschillende scenario's doorgerekend hoe het benodigde aantal testbuizen het best kunnen worden opgehaald.

“Bij het besluit om de screening in te voeren hebben wij al wel bedacht dat iedere dag zeker twee batches in eerste instantie reactief zullen zijn,” zegt Van Weert. “Dat betekent dat er dan 48 donaties niet vrijgegeven kunnen worden en dat er dezelfde dag nog getest moet worden in kleinere pools. De confirmatietest volgt dan de volgende dag.”

Organisatiebrede inzet

“Er zijn veel verschillende afdelingen binnen Sanquin betrokken geweest bij invoering van de HEV-screening,” zegt Marijt. “Maar ook de fabrikant van apparatuur is hierbij betrokken.” Van Weert: “Naast scenarioberekeningen om de optimale omvang van de pools te vinden, het transport te regelen en de doorlooptijden te halen, moest er worden verbouwd in het screeningslaboratorium, moest de robot- en screeningsapparatuur gevalideerd worden en de elektronische communicatie met het laboratorium- en het donorinformatiesysteem worden ingeregeld. Ook alle medewerkers op de betrokken afdelingen moesten worden getraind, en roosteraanpassingen worden doorgevoerd.” “Verder moest de afstemming met de afnamelocaties, Medische Donor-

zaken en de Uitgifte worden gezekerd en materiaal om donors te informeren worden ontwikkeld”, vult Marijt aan. De deadline stond vast, en alles moest op tijd klaar zijn. Van Weert: “De eerste avond van de nieuwe screening was spannend. Alle medewerkers van het screeningslaboratorium die betrokken waren bij de voorbereidingen waren aanwezig om eventuele problemen aan te kunnen pakken en knelpunten te kunnen oplossen, ook de collega's van de fabrikant”.

Archiefmonsters

Omdat er voorraden aanwezig zijn bij uitgiftecentra en ziekenhuizen is er na de implementatie op 3 juli nog een overgangperiode van een paar weken geweest waarin nog niet alle uitgegeven bloedproducten op HEV waren gescreend. Voor quarantaineplasma is deze periode tot één week beperkt gebleven door van de donaties die op dat moment in voorraad waren de archiefmonsters te screenen op HEV. De afdeling Virusdiagnostiek heeft deze handmatig ‘uit het archief’ gehaald en de afdeling Productie heeft van deze donaties één op één de testuitslag gecontroleerd.

“Producten uit positief bevonden donaties zijn geïdentificeerd en uit de voorraad gehaald. Niet-reactief bevonden producten zijn opnieuw van etiketten voorzien” vertelt Marijt. “vanwege het vier-ogen principe heeft de kwaliteitsafdeling hier nog een controle op gedaan.”

Donorcommunicatie van groot belang

“Als je de donor moet vertellen dat hij of zij drie maanden niet mag doneren vanwege een HEV-infectie, moet je dat wel goed uitleggen. We hebben die communicatie dan ook opgesteld in overleg met de afdeling Donorrelaties en de Landelijke Donorraad,” zegt Marijt. “De donor is zelf niet ziek, is niet besmettelijk voor andere mensen, maar mag toch geen bloed geven.” Omdat de donor zelf geen risico loopt en vanwege het grote aantal positieve donaties krijgt de donor een brief, maar wordt niet persoonlijk geïnformeerd, wat bij andere infecties waarop gescreend wordt wel gebruikelijk is. “HIV vinden wij in sommige jaren in geen enkele donatie, van andere infecties treffen wij er een paar,” zegt Zaaijer. “Bij HEV

gaat het om honderden positieve donaties op jaarbasis.” In de praktijk zal een donor niet vaak binnen de drie maanden weer worden opgeroepen. “Maar het zou onethisch zijn om de donor niet te informeren” geeft Marijt aan. “En mannelijke donors zouden in principe binnen die drie maanden wel weer kunnen worden opgeroepen.”

“Ook communicatie met de ziekenhuizen is van belang,” geeft Van Weert aan. “De nieuwe test heeft geleid tot een prijsverhoging, maar onze klant moet ook weten dat er HEV-geteste producten worden uitgegeven die gepoold zijn gescreend en waar, door het verdunnings-effect dat bij poolen ontstaat, toch een klein restrisico op aanwezigheid van hepatitis E virus is.”

Zaaijer besluit met de laatste statistieken: “Wij zijn begonnen in de vakantie, met relatief weinig donaties: van de 24951 donaties zijn er 19 positief bevonden, dat is één op 1313”

Hans Zaaier (Rotterdam, 1956) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, promoveerde in 1995 op confirmatietesten voor bloeioverdraagbare virale infecties en werkt sinds 1999 als arts-microbioloog. Sinds 2009 is hij hoogleraar Bloeioverdraagbare Infecties aan het AMC/ Universiteit van Amsterdam. Bij Sanquin is hij hoofd van de researchafdeling Bloeioverdraagbare Infecties.
h.zaaier@sanquin.nl
<https://www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/hans-zaaijer/>

Anton van Weert (Heeze, 1965) studeerde scheikunde aan de Universiteit Leiden en deed zijn promotieonderzoek bij de Faculteit Geneeskunde in Utrecht. Hij heeft verschillende functies bekleed in de biotechnologische industrie en diagnostische dienstverlening en in de tussentijd zijn MBA gehaald. Sinds 2012 werkt hij bij Sanquin als Clustermanager Sanquin Donorscreening en Infectieziekten Diagnostiek. Sinds kort is hij interim hoofd van de afdeling Donorstudies.
a.vanweert@sanquin.nl
www.linkedin.com/in/antonvanweert

Tanneke Marijt-Van der Kreek (Alkmaar, 1956) studeerde geneeskunde in Leiden en kwam in 1981 bij de Bloedbank en het latere Sanquin als (senior) donorarts. Na jaren hoofd donorartsen te zijn geweest, eerst in Leiden-Haaglanden en sinds 2002 in de divisie Zuidwest, is Marijt-Van der Kreek sinds 2013 stafarts Medische Donorzaken bij Sanquin.
t.marijt@sanquin.nl

Veiligheid bloedplaatjes gewaarborgd



In 2013 is de onderzoeksgroep Klinische Transfusie Research gestart met het *platelet safety program*. Binnen dit onderzoeksprogramma, dat de veiligheid van plaatjestransfusies centraal stelt, richt promovenda Aukje Kreuger zich op hemato-oncologische patiënten. Aan de hand van data van verschillende ziekenhuizen heeft zij onderzocht of de bewaarduur van plaatjes invloed heeft op het infectierisico. Daarnaast heeft zij het infectierisico van plaatjes bewaard in plasma en de trombocytbewaarvloeistof PAS (*Platelet Additive Solution*) met elkaar vergeleken.



De onderzoeksgroep Klinische Transfusie Research van Sanquin Research vormt samen met de unit Transfusiegeneskunde van Sanquin Bloedbank het *Centre for Clinical Transfusion Research* (CCTR). Het CCTR werkt samen met de afdelingen Immunohematologie & Bloedbank, Gynaecologie, Intensive Care en Klinische Epidemiologie van het LUMC. Deze intensieve samenwerking tussen de centra is in 2010 al vormgegeven en draagt de naam Jon J. van Rood Centrum voor Klinisch Transfusieonderzoek, genoemd naar de pionier op het gebied van transfusiegeneskunde Jon J. van Rood, die onlangs is overleden. De samenwerking tussen de twee instellingen biedt beiden voordeel, maar bovenal geeft het artsen en de gezondheidszorg in het algemeen antwoord op complexe vraagstukken rondom transfusies van bloedplaatjes en rode bloedcellen. Dit is één van de missies van het CCTR. Daarnaast hebben deze instellingen zich tot doel gesteld kennis van de hoogste kwaliteit te verwerven op het gebied van transfusiegeneskunde, om deze vervolgens wijd te verspreiden in het klinisch handelen binnen ons land en over de grens. Het ultieme doel is uiteraard om de zorg voor de individuele patiënt te optimaliseren, in het bijzonder voor patiënten die bloedproducten nodig hebben. "In principe wil je bloedproducten alleen geven als het echt nodig is", aldus prof. Anske van der Bom. Eén van de doelen die het CCTR zich heeft gesteld is dan ook het ontwikkelen van optimale transfusiestrategieën. Dat het nodig is, blijkt wel uit een enquête onder medisch specialisten in Nederland. Deze toonde namelijk aan dat er

een grote mate van heterogeniteit in transfusiebeleid van bloedplaatjes bestaat.

Bloedplaatjes in PAS en plasma vergelijken

Die enquête is overigens opgesteld en uitgezet door Aukje Kreuger, promovenda binnen het platelet safety program. Zij onderzocht een belangrijke centrale vraag over het bewaarmedium van bloedplaatjes: Maakt het uit of je bloedplaatjes bewaard in PAS of plasma krijgt? Ofwel: beïnvloedt het bewaarmedium de twee belangrijkste parameters voor veilige transfusies: het optreden van transfusiereacties en infectierisico?

In Nederland worden bloedplaatjes vooral gegeven aan hemato-oncologische patiënten, en dat is dan ook de groep patiënten waar Kreuger's onderzoek zich op richtte. Bloedplaatjes in plasma worden in het grootste deel van Nederland gegeven – ongeveer tweederde – en het overige deel, regio Zuidwest (en tegenwoordig ook regio Zuid-Limburg), krijgt plaatjes in PAS. Het is dus regionaal bepaald wat de patiënt uiteindelijk krijgt toegediend. De reden: het is historisch zo gegroeid.

Kreuger: "De beste PAS-plasmavergelijkingen, die ik heb kunnen maken waren op basis van TRIP-data. TRIP (Transfusie- en transplantatiereacties In Patiënten) is het Nationaal bureau voor hemovigilantie en biovigilantie. Ik heb gekeken naar infectierisico, en de data lieten zien dat infecties iets vaker voorkwamen na toedienen van plaatjes in PAS. Maar de hoeveelheid data was beperkt, en het was bovendien een zeldzame reactie. Dat maakt het doen van een gedegen uitspraak lastig." Een ander aspect dat Kreuger onderzocht heeft is de bewaarduur in relatie tot de veiligheid van het bloedplaatjesproduct. Verondersteld wordt dat een langere bewaarduur het risico op transfusie-gerelateerde infecties verhoogt. Kreuger vroeg zich af of dit werkelijk zo is: "Tegenwoordig kan je het product zelfs zeven dagen bewaren; maakt het dan uit of je oude of jonge plaatjes krijgt? Krijg je meer infecties van langer bewaarde plaatjes?" Voor het beantwoorden van deze vraag heeft zij gebruik gemaakt van gegevens uit verschillende databanken van Nederlandse ziekenhuizen. Hierbij heeft zij een positieve

Anske van der Bom
Aukje Kreuger
Rutger Middelburg

Onderzoek

bloedkweek als bewijs voor infectie genomen. En wat bleek: “Bij de langer bewaarde plaatjes zag ik minder positieve bloedkweken. Dit zag ik vooral in plasma. In PAS kwam dit niet zo sterk naar voren, maar dat had vooral te maken met de beperkte hoeveelheid data die ik tot mijn beschikking had. Bovendien omvatte het merendeel van de data transfusies met bloedplaatjes in PAS II en deze konden maar vijf dagen bewaard blijven (tot 2013). Hierdoor wordt de groep ‘oude’ bloedplaatjes automatisch kleiner.” In Dene-marken wordt uitsluitend gebruik gemaakt van bloedplaatjes in PAS III, die zeven dagen bewaard kunnen worden; daarnaast slaan zij veel data van hun patiënten op, en dus was een grotere dataset al snel in zicht. Wel ging het verkrijgen van de Deense gegevens gepaard met de nodige te nemen horden inzake toestemming en dus toegang tot deze gegevens. Het is Kreuger gelukt om met deze gegevens aan te tonen dat ook bij langer bewaarde bloedplaatjes in PAS III sprake is van minder positieve bloedkweken. Haar onderzoek heeft dus een associatie aangetoond tussen de bewaarduur van bloedplaatjesproducten en het optreden van infecties na transfusie bij hemato-oncologische patiënten; bij oudere bloedplaatjes was er minder vaak sprake van infectie na transfusie. Overigens heeft zij infecties met alle mogelijke oorzaken geïncludeerd in haar onderzoek. Het bacterieel infectierisico is immers niet alleen verbonden aan de steriliteit van het product; mogelijk beschikken bloedplaatjes zelf over een immuun-modulerend effect. Echter is de oorzaak van de waarneming in Kreuger’s onderzoek niet bekend. Evenals nader onderzoek noodzakelijk is om de daling van het bacterieel infectierisico in dit onderzoek in verband te brengen met een vermindering van een verondersteld immuunmodulerende-effect bij oudere bloedplaatjes. Wel bevestigt haar onderzoek dat de bewaarduur niet bezwaarlijk is. Althans het lijkt de veiligheid met betrekking tot het bacterieel infectierisico niet nader onder druk te zetten. Een prettige uitkomst ook gezien het feit dat er voor een standaardproduct – een zakje bloedplaatjes – maar liefst vijf personen vrijwillig hun bloed hebben gedoneerd.

De invloed van bloedplaatjestransfusie op bloedingen

De veiligheid van bloedplaatjes is dus redelijk goed gewaarborgd. De vraag welke invloed bewaarduur en bewaarmedium hebben op de effectiviteit van plaatjes heeft Kreuger met haar onderzoek niet kunnen beantwoorden. Dit aspect laat zich sowieso minder goed onderzoeken. Dagelijks begeleider van Kreuger, Rutger Middelburg: “Eigenlijk is het nog steeds de vraag voor welke patiënten bloedplaatjestransfusie effectief is en hoeveel bloedplaatjes een bepaalde patiënt nodig heeft. Op basis van een vastgestelde richtlijn worden nu bepaalde patiëntengroepen preventief behandeld met trombocytentransfusies op basis van een drempelwaarde. Echter, als je hier verder in verdiept, lijkt er wel wat verschil te zijn – afhankelijk van de onderliggende ziekte – hoeveel bloedplaatjestransfusies nodig zijn. Wij zouden hier graag meer inzicht in willen hebben, door bijvoorbeeld te kijken naar bloedingen die wel of niet optreden na een transfusie.” Het is alleen erg lastig gebleken een bloeding – en met name de mate van de bloeding – terug te vinden in grote patiëntendatabanken. “Een volgende promovendus zal de taak krijgen om bloedingen bij patiënten die preventief behandeld worden met trombocytentransfusies, actief gemeld te krijgen, zodat we deze gegevens kunnen verzamelen en met de verkregen inzichten het transfusiebeleid nader kunnen aanscherpen.”, aldus Middelburg. Co-promotor van Kreuger, Jean-Louis Kerkhoffs benadrukt nog een andere belangrijke reden voor het verzamelen van transfusiegegevens: “De gedachte is om bloedplaatjes te bestuderen van begin tot eind. Je wilt immers weten of de eigenschappen die worden toegekend aan bloedplaatjes tijdens onderzoek in het laboratorium, zich ook daadwerkelijk manifesteren in de kliniek, dus in de patiënt.”

Kreuger AL *et al.* VoxSanquinis 2015, doi: 10.1111/ vox 12254.

Kreuger AL *et al.* Transfusion. 2017 Mar;57(3):657-660.

Kreuger AL *et al.* Transfusion. 2017 Jun 26. doi: 10.1111/ trf.14194.



Louis Kerkhoffs

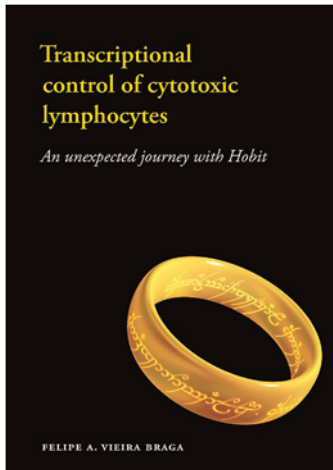
Anske van der Bom (Oudenbosch, 1964) studeerde geneeskunde in Leiden en klinische epidemiologie in Rotterdam. Daarna werkte ze bij het Julius Centrum, UMC Utrecht. Sinds 2004 is ze universitair hoofddocent bij de afdeling Klinische Epidemiologie van het LUMC en sinds 2011 manager van de afdeling Klinische Transfusieresearch van Sanquin. In december 2013 werd Van der Bom hoogleraar Klinische Epidemiologie, i.h.b. de Transfusiegeneskunde bij het LUMC. j.g.vanderbom@lumc.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/johanna-van-der-bom

Aukje Kreuger (De Bilt, 1988) heeft geneeskunde gestudeerd in Leiden. In januari 2014, is zij als promovendus gestart aan haar onderzoek bij de afdeling Klinische Transfusie Research van Sanquin Research en de afdeling Klinische epidemiologie van het LUMC. Zij hoopt begin volgend jaar haar proefschrift te verdedigen. In de toekomst wil zij haar route vervolgen in de interne geneeskunde. a.l.kreuger@lumc.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/aukje-kreuger/

Rutger Middelburg (Voorschoten, 1978) is sinds 2010 onderzoeker bij Sanquin Research en verbonden aan de afdeling Klinische Epidemiologie van het LUMC. Hij studeerde Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden en deed onderzoek bij Numico Research in Wageningen en de afdeling Klinische Oncologie van het VUmc. In 2011 promoveerde hij aan de Universiteit Leiden op onderzoek naar TRALI. Sinds 2014 is hij bovendien universitair docent klinische epidemiologie aan het LUMC. r.a.middelburg@lumc.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/rutger-middelburg/

Jean-Louis Kerkhoffs Roermond, 1967) is deeltijd werkzaam als internist-hematoloog op de afdeling hematologie van het HagaZiekenhuis in Den Haag en aldaar opleider Hematologie. Als transfusiespecialist is hij verbonden aan de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin. In 2012 is hij gepromoveerd op onderzoek naar de klinische effectiviteit van plaatjestransfusies. Hij is ook betrokken bij de behandeling van sikkelcelpatiënten. J.Kerkhoffs@sanquin.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/jean-louis-kerkhoffs/

Felipe Vieira Braga



Felipe Vieira Braga

8 Juni 2017

Transcriptional control of cytotoxic lymphocytes: an unexpected journey with Hobit

Promotor:

Prof. dr. R.A.W. van Lier

Co-promotor:

Dr. K.P.J.M. van Gisbergen

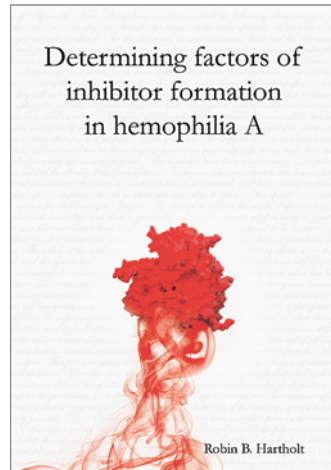
Universiteit van Amsterdam

CD8 T cellen en Natural Killer (NK) cellen kunnen cellen vernietigen die geïnfecteerd zijn door virussen. Vernietiging van viraal geïnfecteerde cellen is van essentieel belang voor de afweer tegen virale infecties. Afhankelijk van het land en de demografie is 40-70% van de bevolking seropositief voor humaan cytomegalovirus (HCMV). HCMV-infecties gedragen zich asymptomatisch bij de overgrote meerderheid van de bevolking, maar vormen een ernstige bedreiging voor patiënten waarbij het immuunsysteem is onderdrukt.

Ondanks het gebrek aan klinische symptomen zorgt een HCMV-infectie voor een sterke immuunrespons in het

T-celcompartiment. De HCMV specifieke T-cellen blijven langdurig in een rustende toestand, maar kunnen wel degelijk heel snel reageren om geïnfecteerde cellen op te ruimen. Dit is een eigenschap die belangrijk is in een vaccinatie-setting. Eerdere studies in niet-humane primaatmodellen hebben aangetoond dat vaccins die in staat zijn een HCMV-achtige respons te genereren tegen andere pathogenen, langdurige bescherming bieden. In eerdere transcriptoomanalyses heeft Vieira Braga het gen voor het eiwit Hobit (Homoloog van Blimp-1 in T cellen) geïdentificeerd als een van de meest geprononceerde genen in HCMV-specifieke cytotoxische CD8 T-cellen. Om Hobit-expressie volledig te karakteriseren in het menselijk immuunsysteem, is een specifieke monoklonale antistof gecreëerd tegen humaan Hobit. In dit proefschrift laat Vieira Braga zien dat expressie van Hobit beperkt is tot langlevende effector-CD8 T-cellen, cytotoxische CD4 T-cellen en NK-cellen. Hobit werkt als een transcriptiefactor die specifiek bepaalde genen uit- of aanzet. Vieira Braga heeft gevonden dat Hobit onder meer granzyme B en IFN- γ productie reguleert. Hobit is ook betrokken bij de regulatie van het celmetabolisme, en speelt daarmee een belangrijke rol bij het behoud van effectorlymfocyten. De bevindingen beschreven in dit proefschrift bieden nieuwe inzichten en mogelijkheden voor het gebruik van langlevende lymfocyten met onmiddellijk effector potentieel in cellulaire therapie en dragen daarmee bij aan toekomstige vaccinontwikkeling.

Robin Hartholt



Robin Hartholt

9 Juni 2017

Determining factors of inhibitor formation in hemophilia A

Promotor: Prof. dr. J.J. Voorberg

Co-promotor: Dr. J.A. ten Brinke

Universiteit van Amsterdam

De X-gebonden bloedingsaandoening hemofilie A wordt veroorzaakt door afwezigheid of onvoldoende functioneren van bloedstollingsfactor VIII (FVIII). Bloedingsneigingen in patiënten kunnen gecorrigeerd worden door periodieke infusie van FVIII, 2 tot 3 maal per week. In ongeveer 30% van de patiënten ontstaan gedurende de behandeling echter antistoffen die de functie van FVIII blokkeren (zogenaamde FVIII remmers). Remmervorming is een ernstige complicatie die de behandeling van hemofilie A belemmert. Dit resulteert in een verhoogd bloedingsrisico. Het ontstaan van remmers is afhankelijk van CD4+ T cellen, maar welke moleculaire factoren het risico op remmervorming beïnvloeden is nog niet duidelijk. Dit proefschrift beschrijft meerdere

studies waarin wordt geprobeerd meer helderheid te krijgen over de immunologische achtergrond van remmervorming bij hemofilie A.

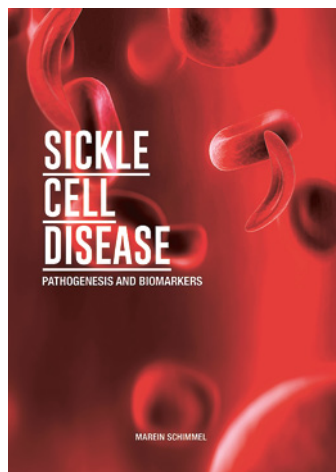
FVIII wordt efficiënt opgenomen door dendritische cellen (DCs) en vervolgens gepresenteerd op het celoppervlak in complex met het major histocompatibility complex klasse II (MHCII). Hartholt beschrijft dat FVIII in complex met anti-FVIII antistoffen efficiënter wordt opgenomen door DCs in vergelijking met ongecomplexueerd FVIII. Hierbij zijn Fc-gamma receptoren kritisch betrokken.

Verder werd met behulp van massa spectrometrie onderzocht welke stukken (peptiden) van FVIII op het celoppervlak worden gepresenteerd op humaan leukocytenantigeen (HLA)-DR. Daarnaast heeft Hartholt laten zien dat von Willebrand factor (VWF) hierop een modulerend effect heeft. Een vergelijkbare techniek werd toegepast om ook het repertoire van FVIII peptiden op HLA-DQ te inventariseren.

Ten slotte beschrijft Hartholt dat hoewel FVIII efficiënt wordt opgenomen door DCs, VWF op het celoppervlak gebonden blijft in tot op heden nog niet gedefinieerde membraan microdomeinen.

De studies beschreven in dit proefschrift dragen bij aan onze kennis over de moleculaire achtergrond van remmervorming bij hemofilie A patiënten.

Marein Schimmel



Marein Schimmel

20 juni 2017

Sickle cell disease: pathogenesis and biomarkers

Promotores: Prof. dr. D.P.M.

Brandjes en prof. dr. M.H.J. van Oers

Co-promotores: Dr. B.J. Biemond en prof. dr. S. S. Zeerleder
Universiteit van Amsterdam

Sikkelcelziekte is een aangeboren ziekte waarbij het hemoglobine-eiwit in de erythrocyten is aangedaan. Dit leidt tot een hemoglobinevariant; het sikkelcelhemoglobine. De aangedane erythrocyten worden versneld afgebroken in de bloedbaan. Patiënten met sikkelcelziekte lijden aan chronische hemolytische bloedarmoede, vaso-occlusieve crises, secundaire orgaanschade en vervroegd overlijden. Vaso-occlusieve crises worden veroorzaakt door een complex samenspel tussen erythrocytafbraak, neutrofiel- en bloedvatwandactivatie en stollingsactivatie waardoor kleine bloedvaatjes verstopt kunnen raken.

Het doel van het onderzoek was

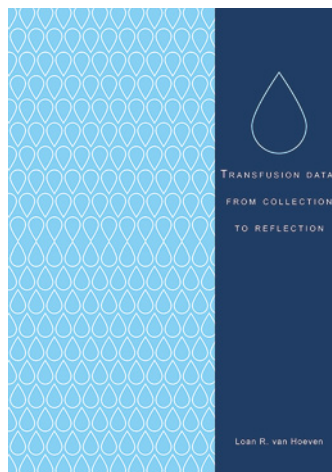
om klinische biomarkers te vinden die de behandeling kunnen verbeteren doordat patiënten met risico op complicaties van de ziekte vroegtijdig kunnen worden opgespoord.

In klinische studies werd gevonden dat de hoogte van de nucleosoomwaarden in het bloed van patiënten met sikkelcelziekte mogelijk een goede voorspeller is om patiënten op te sporen die risico lopen op een crisis met een ernstige long-complicatie, 'acute chest syndrome'. De relatie die gevonden werd tussen deze nucleosoomwaarden en neutrofiel-activatie-markers in het plasma van patiënten in crisis kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van neutrofiel extracellular traps (NETs), een bijzondere vorm van neutrofielactivatie. Dit was nog niet eerder beschreven in patiënten met sikkelcelziekte.

In een experimentele studie werd vervolgens bestudeerd of het bloed van patiënten met sikkelcelziekte neutrofielen zou kunnen activeren tot het vormen van deze NETs. Dit bleek zo te zijn. In een gedeelte van deze patiënten was deze vorm van neutrofielactivatie te remmen door ijzerbindende middelen toe te voegen aan het bloed van sikkelcelpatiënten. Dit kan er op wijzen dat ijzerbindende middelen een potentieel therapeutisch middel zijn voor patiënten met sikkelcelziekte in crisis.

Dit proefschrift bevat tevens twee prospectieve longitudinale cohortstudies gericht op het identificeren van biomarkers die de ontwikkeling van sikkelcelziekte-gerelateerde lange-termijncomplicaties en mortaliteit kunnen voorspellen.

Loan van Hoeven



Loan van Hoeven

29 June 2017

Transfusion data: from collection to reflection

Promotor: Prof. dr. K.C.B. Roes

Co-promotores: Dr. M.P. Janssen en Dr. H. Koffijberg
Universiteit Utrecht

Bloedtransfusie is een niet weg te denken medische behandeling voor uiteenlopende patiëntgroepen. De toediening van bloed redt levens maar leidt soms ook tot nadelige bijwerkingen bij transfusieontvangers. Er zijn verschillende bekende, maar mogelijk ook nog onbekende eigenschappen van donors en bloedproducten die patiëntuitkomsten kunnen beïnvloeden. Om deze verschillende aspecten en de wisselwerking daartussen te bestuderen is het Dutch Transfusion Data warehouse (DTD) opgezet, waarin gegevens over bloeddonors- en producten van de bloedbank worden gekoppeld aan patiëntgegevens van een (toenemend) aantal Nederlandse ziekenhuizen. Om deze data goed te kunnen interpreteren is de datakwaliteit

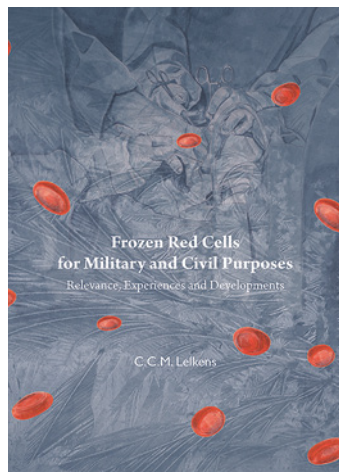
onderzocht door deze te vergelijken met externe bronnen (rapporten, eerder onderzoek, expert-meningen) en door verwachte patronen in de data zelf te bestuderen (tijdspatronen, plausibele waarden). Er blijken vaak meer diagnoses per patiënt te zijn geregistreerd, waardoor voor onderzoekers niet duidelijk is welke diagnose of operatie nu precies aanleiding voor de transfusie was. Om de transfusie-indicatie automatisch te bepalen is een algoritme ontwikkeld en gevalideerd op basis van dossieronderzoek.

Analyses van de data laten zien dat het aantal rode bloedceltransfusies in Nederland tussen 1996 en 2005 sterk is afgenomen. Dit kan deels worden verklaard door een verschuiving van grotendeels chirurgische naar voornamelijk medische indicaties.

Analyses en simulaties met gebruikmaking van data over anti-rhesusD-donors (nodig voor de rhesusprophylaxe) maken inzichtelijk wat het effect is van verschillende scenario's voor donorwerving op de omvang en vergrijzing van de anti-rhesusD-donorpopulatie.

Instandhouding en mogelijk verdere uitbreiding van het DTD zal bijdragen aan toekomstig wetenschappelijk onderzoek naar donor-patiëntassociaties en biedt bovendien de mogelijkheid tot het doen van benchmarkstudies ter verbetering van de transfusiepraktijk.

Charles Lelkens



Charles Lelkens

30 juni 2017

Frozen Red Cells for Military and Civil Purposes. Relevance, Experiences and Developments

Promotor:

Prof. dr. A.J. Verhoeven

Co-promotores: Dr. D. de Korte

en dr. J.W.M. Lagerberg

University of Amsterdam

Massaal bloedverlies is nog steeds de meest voorkomende doodsoorzaak onder oorlogsomstandigheden. Voor een wereldwijd inzetbare krijgsmacht houdt bloedvoorziening echter een enorme logistieke uitdaging in. Onafhankelijk van verbruik betekent een bewaartijd van 35 dagen voor standaard erythrocyten dat minimaal één keer per maand een dergelijke voorraad moet worden ververs. Dit leidt enerzijds tot mogelijke verspilling (bij geen of laag verbruik) en anderzijds tot tekorten op bepaalde tijdstippen bij onverwacht grote behoefte. Uiteraard is een tekort ongewenst en een verspilling ethisch moeilijk te verantwoorden naar donoren. Aangezien veel missies een

looptijd kennen van meerdere jaren, betekent dit dat militair gebruik van standaard erythrocyten om operationele, logistieke, financiële en ethische redenen ongewenst is. De oplossing ligt in het gebruik van diepvriesmethoden, waarbij gebruik van middelen als glycerol noodzakelijk is om de rode cellen te beschermen tegen vriesschade. Glycerol moet echter wel worden gewassen na ontdooien van de cellen. Daarnaast hebben erythrocyten na ontdooien en wassen tot op heden een beperkte houdbaarheid van 14 dagen.

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar mogelijkheden om de praktische toepasbaarheid van diepgevroren erythrocyten te vergroten. Een combinatie van aanpassingen in de wasvloeistof en de methode van glyceroliseren heeft geleid tot minder beschadiging van de erythrocyten, waardoor deze, na ontdooien en wassen, 28 dagen bruikbaar blijven voor transfusie. Indien de erythrocyten vóór invriezen bovendien worden behandeld met stoffen die kunstmatig de energievoorraad van de cellen verhogen tot boven de normale niveaus wordt niet alleen hun houdbaarheid na ontdooien nog verder verlengd (tot 35 dagen), maar blijft ook hun functionaliteit langer behouden. Dit betekent dat de logistiek van de (militaire) bloedvoorziening, eenvoudiger is geworden, waarbij beschikbaarheid te allen tijde is gegarandeerd, met behoud van veiligheid en effectiviteit.

www.sanquin.nl/proefschriften

Aanpassen '30 minuten' regel voor erythrocytenconcentraten

In het verleden is als een praktische vuistregel de '30 minuten regel' ingevoerd; een erythrocytenconcentraat dat langer dan een half uur uit de koelkast is mag niet terug in de voorraad, omdat de kans groot is dat het product opgewarmd is tot boven +10°C. De vraag is of het werkelijk schadelijk is voor het bloedproduct als het langer dan een half uur uit de koelkast is geweest. Uit onderzoek is nu gebleken dat herhaalde blootstelling aan een temperatuur van 25°C gedurende 60 minuten geen achteruitgang geeft in de kwaliteitsparameters van erythrocytenconcentraten en ook geen verhoogd microbiologisch risico. Op basis van deze nieuwe onderzoeken is de '30 minuten regel' aangepast en mogen eenheden die tussen 30 en 60 minuten buiten de koelkast zijn geweest nog teruggenomen worden in de voorraad, mits gewaarborgd is dat dergelijke eenheden afgekoeld zijn tot minder dan +6°C voordat ze opnieuw uit de koelkast worden genomen en dat een dergelijke eenheid tijdens de totale bewaarduur niet meer dan drie keer tussen 30 en 60 min buiten de koelkast is geweest.

UKBTS General information 03: Deviations from 4°C temperature storage for red cells: effect on viability and bacterial growth

www.transfusionguidelines.org/document-library/general-documents

Nieuwe website Sanquin

Niet al te lang nadat dit nummer van Bloedbeeld bij u is bezorgd, zal Sanquin een nieuwe website presenteren. De nieuwe website www.sanquin.org is gericht op professionals in de gezondheidszorg en onze andere professionele relaties in binnen- en buitenland. Sanquin verwacht dat de gebruiker met deze nieuwe website informatie en dienstverlening op een meer eenduidige manier kan vinden en sneller bij de juiste webpagina's zal belanden. Uiteraard blijven alle bestel- en aanmeldmogelijkheden en alle informatie die nu via de website beschikbaar is ook op de nieuwe sanquin.org-site benaderbaar. U wordt in eerste instantie zoveel mogelijk doorgeleid vanaf bij u bekende pagina's en favorieten. Voor TRIX en CLAUS verandert er in principe niets. De nieuwe website is ook geoptimaliseerd voor gebruik op tablets en smartphones. Sanquin.nl blijft als website bestaan maar wordt vooral gericht op onze bloed- en plasmadonoren en algemeen publiek. Als bestaande relatie van Sanquin zult u nog op de gebruikelijke wijze van de wijzigingen en de ingangsdatum op de hoogte worden gesteld.

Sanquinavonden

Ook in het seizoen 2017-2018 wordt weer een aantal Sanquinavonden georganiseerd. De Sanquinavonden zijn bedoeld voor personen die werkzaam zijn bij een instelling voor patiëntenzorg of -diagnostiek. Doel is het delen van actuele ontwikkelingen en kennis op het brede gebied van bloedtransfusiegeneeskunde en bloedgerelateerde aandoeningen. Toegang is gratis, aanmelden is verplicht.

Woensdag 29 november 2017, Amsterdam

Thema: Korte- en langetermijn (bij)werkingen van transfusie

Woensdag 17 januari 2018, Zwolle

Thema: Transfusieketen van donor tot patiënt

Woensdag 31 januari 2018, Amsterdam

Thema: Transfusieketen van donor tot patiënt

Woensdag, 7 maart 2018 in Amsterdam

Genomics en proteomics in de (immuno)hematologie

Locaties

Amsterdam: Sanquin, Auditorium, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam. Ontvangst 16:00 uur. Aanvang programma 16:30 uur.

Zwolle: zie website

Ontvangst 16:00 uur. Aanvang programma 16:30 uur.

Aanmelden

Wijzigingen voorbehouden. Actuele informatie en aanmelding: www.sanquin.nl/sanquinavonden

Expositie 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

5 september – 3 november 2017 *Jungmin Lee*

Opening: vrijdag 8 september 2017, 17.00 uur

7 november 2017 – 5 januari 2018 *Jan Maarten Voskuil*

Opening: vrijdag 10 november 2017, 17.00 uur

Galerie Joghem
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam

www.sanquin.nl/exposities

Suzanne Pasmans

Alleen drie uur college immunologie was er nodig



Suzanne Pasmans

Huidige functie

Hoogleraar kinderdermatologie,

Erasmus MC

Promotiejaar

1995

Titel proefschrift

IgE-dependent histamine-releasing activity in atopy

Promotores

Prof.dr. R.C. Aalberse

Prof.dr. H.M. Jansen

Co-promotor

Dr. E.F. Knol

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.

Suzanne Pasmans (Heerlen, 1963) studeerde geneeskunde in Leiden en haalde in 1990 *cum laude* haar artsexamen. Tijdens haar studie raakte zij geïnteresseerd in immunologie.

“Drie uur college immunologie van professor Van Es was alles wat er nodig was om te weten wat ik wilde gaan doen. Ik heb een wetenschappelijk stage gedaan bij Moh Daha, op zijn advies ben ik ook bij de afdeling Ophthalmologie van het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut terecht gekomen. Na mijn artsexamen heb ik gereageerd op een promotieplek bij het CLB; het bleek dat zij mij niet op die bepaalde plek wilden hebben, maar wel op een ander promotieproject, bij Rob Aalberse. Tegelijkertijd had ik ook iets lopen bij de VU. Een moeilijke keus. Eigenlijk op – alweer – advies van Moh (‘avontuur boven zekerheid’) heb ik toch voor het CLB gekozen. Ik heb daar geen seconde spijt van gehad.

Ik heb op het lab bij Rob gewerkt met de zeer kundige Marja Aalbers, maar ook op de afdeling van Dirk Roos met Edward Knol als mede-begeleider: basofielen zuiveren en daaraan IgE van patiënten laten binden. Het feit dat je makkelijk bij een ander lab binnen kon lopen en van andermans expertise gebruik kon maken, maakte van het CLB een warme en toonaangevende wetenschappelijke omgeving. Op mijn eerste internationale congres in de VS viel het op dat – hoe gewoon de afdelingshoofden zich in het CLB ook gedroegen – zij internationaal zeer hoog in aanzien stonden”

Wat heeft Sanquin betekend voor uw carrière?

“Veel. Het geheim: ‘je bent wie je bent door wat je te geven hebt’. Dat is het cultuurgoed en de aard van de wetenschap binnen het CLB. Ik heb er leren discussiëren; niet om je gelijk te krijgen, maar om gedachten uit te wisselen – te stoeien met de materie – en zo tot nieuwe gedachten te komen en je eigen onderzoek en de wetenschap vooruit te helpen. Het is een manier van omgaan met elkaar die ik ook in mijn huidige team heb geïntroduceerd. Deze manier van discussiëren

is ook heel belangrijk in de omgang met patiënten. Als arts kun je heel veel leren van patiënten, ook van zieke kinderen; zo kun je samen over antwoorden op vragen van deze kinderen nadenken en tot een andere behandeling komen.”

Hoe is uw loopbaan na Sanquin verlopen?

“Ik had een subsidieaanvraag toegekend gekregen om een cellijn te kunnen maken, maar ik moest nog promoveren. Ik heb een aantal maanden op Instituut Curie in Parijs gewerkt en in die tijd ook mijn proefschrift afgeschreven. De nacht voor ik naar Parijs vertrok heb ik samen met Marja Aalbers nog het laatste experiment gedaan. Na mijn promotie ben ik in opleiding gegaan tot dermatoloog bij het Academisch Ziekenhuis in Utrecht. Dit kwam voor mij het dichtst bij iets als klinische immunologie, want dat bestond toen nog niet als opleiding. Na de opleiding tot dermatoloog ben ik verder gegaan in allergologie voor volwassenen en kinderen. In 2013 ben ik bijzonder hoogleraar kinderdermatologie geworden bij het Erasmus MC.”

Wat doet u nu?

“Ik doe nu het hele scala aan activiteiten: patiëntenzorg, onderzoek, onderwijs en management. Je kunt dit ook niet los van elkaar zien. Ik ben altijd onderzoek blijven doen, ook nu nog. De brug tussen kliniek en onderzoek is essentieel voor de ontwikkeling van de medische wetenschap, maar je kunt daarbij niet zonder kennis, logistiek en een goede organisatie.”

Heeft u in uw werk nog te maken met Sanquin?

Bij kinderen met huidafwijkingen gaan steeds vaker biologicals gegeven worden. Op dit moment hebben we wel met Sanquin Diagnostiek te maken voor spiegelbepalingen bij volwassenen met huidafwijkingen. Intraveneus immunoglobuline (IvIG) lijkt bij een aantal aandoeningen te werken. Zo krijgen wij in Rotterdam alle patiënten met het syndroom van Netherton (een erfelijke aandoening van huid en haar, red) te zien, kinderen zowel als volwassenen, waar IvIG soms voor wordt voorgeschreven.”

Broedplaats