



**Sanquin**  
Bloedvoorziening

December 2012

4 12

Bloed is leven

# Bloedbeeld

2

Actueel

3

Bloedbeeld

4

Pharmaceutical Services ontwikkelt met Xenikos eerste eigen geneesmiddel  
Geneesmiddel tegen GVHD via opruimen van geactiveerde Tcellen

6

25 jaar Europdonor

Stamceldonorbank zoekt samen met Sanquin naar stamceldonors

8

Rekenmodel maakt risico's van uitbraken infectiezieken inzichtelijk

Ondersteuning voor beleidsmakers bij het nemen van maatregelen om besmetting via bloed te voorkomen

9

Introductie Omniplasma

Nieuw veilig product met reductiestap voor prionen

10

De angst voor het dreigende tekort

Sanquin werkt aan het optimaliseren van voorraadbeheer

11

RhD diagnostiek op maat

DNA-test toont alle klinisch belangrijke variatie van het RhD-antigeen aan

12

Recente publicaties

Fotografie Judith van IJken

21

Broedplaats: Peter Lansdorp

22

Bloedtransfusies bij anemische kraamvrouwen vaak overbodig

WOMB studie pleit voor terughoudendheid met transfusies bij kraamvrouwen met bloedarmoede

24

Fysieke krachten beïnvloeden celcontacten

Stephan Huveneers onderzoekt hoe endotheelcellen aan elkaar plakken

25

Werkboek Kinderhematologie

26

Kunstablood: Seneca's zelfmoord

27

Opening Laboratorium voor Celtherapie

28

Proefschriften

31

Nieuws en agenda

32

Profiel

Soroya Beacher, voorzitter van OSCAR Nederland

## Jan Voorberg hoogleraar Cellulaire Hemostase

Jan Voorberg is per 7 november 2012 benoemd tot hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam op de bijzondere leerstoel 'Cellulaire Hemostase'. Zijn onderzoeksgroep bestudeert de stolling en ontstolling van bloed. De research vormt een brug tussen het biochemisch onderzoek op het gebied van hemostase en trombose, de vasculaire biologie en de moleculaire en cellulaire immunologie. Deze benoeming versterkt de band van Sanquin Bloedvoorziening met het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam op het terrein van de vasculaire geneeskunde. Jan Voorberg zal dit hooglerarschap combineren met zijn huidige functie als hoofd van het Laboratorium voor Cellulaire Hemostase binnen de afdeling Plasma Eiwitten van de divisie Research van Sanquin Bloedvoorziening.

## Oraties Sanquinhoogleraren

In september en oktober 2012 hielden twee onderzoekers van Sanquin Bloedvoorziening hun oratie vanwege hun benoeming tot hoogleraar aan de faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de Universiteit van Amsterdam. Op 28 september 2012 sprak prof. dr. Peter Hordijk, bijzonder hoogleraar Moleculaire celbiologie van celmigratie, zijn rede uit, getiteld: 'Je weet niet wat je ziet! Beeldvorming in de Celbiologie'. Peter Hordijk is manager van de researchafdeling Moleculaire Celbiologie van Sanquin. Het vakgebied van de Moleculaire Celbiologie bevindt zich op het grensvlak van biochemie en cellulaire biologie en is gericht op het ophelderen van de moleculaire basis van celfunctie. Hierbij wordt een breed scala aan technieken gebruikt waarbij de microscopie een centrale plaats inneemt.

Op 4 oktober 2012 sprak prof. dr. Marieke van Ham, hoogleraar Biologische Immunologie, haar rede uit met als titel 'Feel the B-T De B-cel als dirigent van immuniteit'. Het onderwerp betrof het aansturen van immuniteit door B-cellen. Marieke van Ham is hoofd van de researchafdeling Immunopathologie van Sanquin. Het onderzoek van de afdeling focust zich op regulatie van antistofrespons. Een van de grootste problemen in de bloedvoorziening is de vorming van antistoffen tegen getransfundeerde cellen en eiwitten. Deze afweerreacties hebben met name nadelige effecten bij polytransfusees en bij patiënten die langdurig plasma-eiwitten toegediend krijgen.

## Jan van Breemenpenning voor Lucien Aarden

Op 27 september 2012 heeft prof. dr. Lucien Aarden de Jan van Breemenpenning gekregen van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Lucien Aarden is bekend vanwege zijn basale onderzoek aan B cellen en antistoffen in auto-immuniteit. In dit kader heeft hij veelgebruikte diagnostische testen ontwikkeld. Hij heeft veel onderzoek verricht naar de immunogeniteit van therapeutische eiwitten (biologicals). Antistoffen tegen therapeutische eiwitten kunnen beschouwd worden als model-systemen voor auto-antistofvorming. In nauwe samenwerking met Theo Rispens, Diana Wouters, Gertjan Wolbink en de klinici van Reade (centrum voor behandeling van reumapatiënten) is antistofvorming tegen anti-TNF antistoffen prospectief in kaart gebracht in een groot cohort reumapatiënten. Hierbij was hij één van de eersten die aantoonde dat antistofvorming een grote oorzaak lijkt te zijn van het afnemen van klinische effectiviteit van de therapeutica. Dit onderzoek heeft tot een groot aantal publicaties in belangrijke wetenschappelijke tijdschriften geleid. Lucien Aarden staat bekend om zijn originele denkwijze en het feit dat hij niet rust voor hij een wetenschappelijk probleem volledig heeft doorgrond. Hij is vrijwel zijn gehele carrière werkzaam geweest binnen de divisie Research van Sanquin en voorheen CLB. Daarnaast heeft hij enkele jaren gewerkt aan het Basel Institute for Immunology. Aarden heeft baanbrekend onderzoek verricht aan cytokinen en is wereldleidend op Interleukine-6 gebied.

Bloedbeeld is een uitgave van Sanquin Bloedvoorziening. Het blad verschijnt 4 maal per jaar in een oplage van 21.000 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

Anneke de Regt (hoofdredacteur), Masja de Haas, Christine Kramer, Marieke von Lindem, Dirk Roos, Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk, Hans Zaaijer en Jaap Jan Zwaginga  
Medewerkers  
John Ekkelboom, Maarten Evenblij, Margreet Hart, Frank van Kolschooten, Pieter Lomans, Noor van Leeuwen, Angela Rijnen en Esmeralda Schemmeke  
Fotografie  
Ineke Oostveen en Judith van IJken (fotokatern)  
Ontwerp  
Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan  
Druk  
SSP & Cliteur, Amsterdam

### Redactie-adres

Sanquin, Postbus 9892  
1006 AN Amsterdam  
bloedbeeld@sanquin.nl

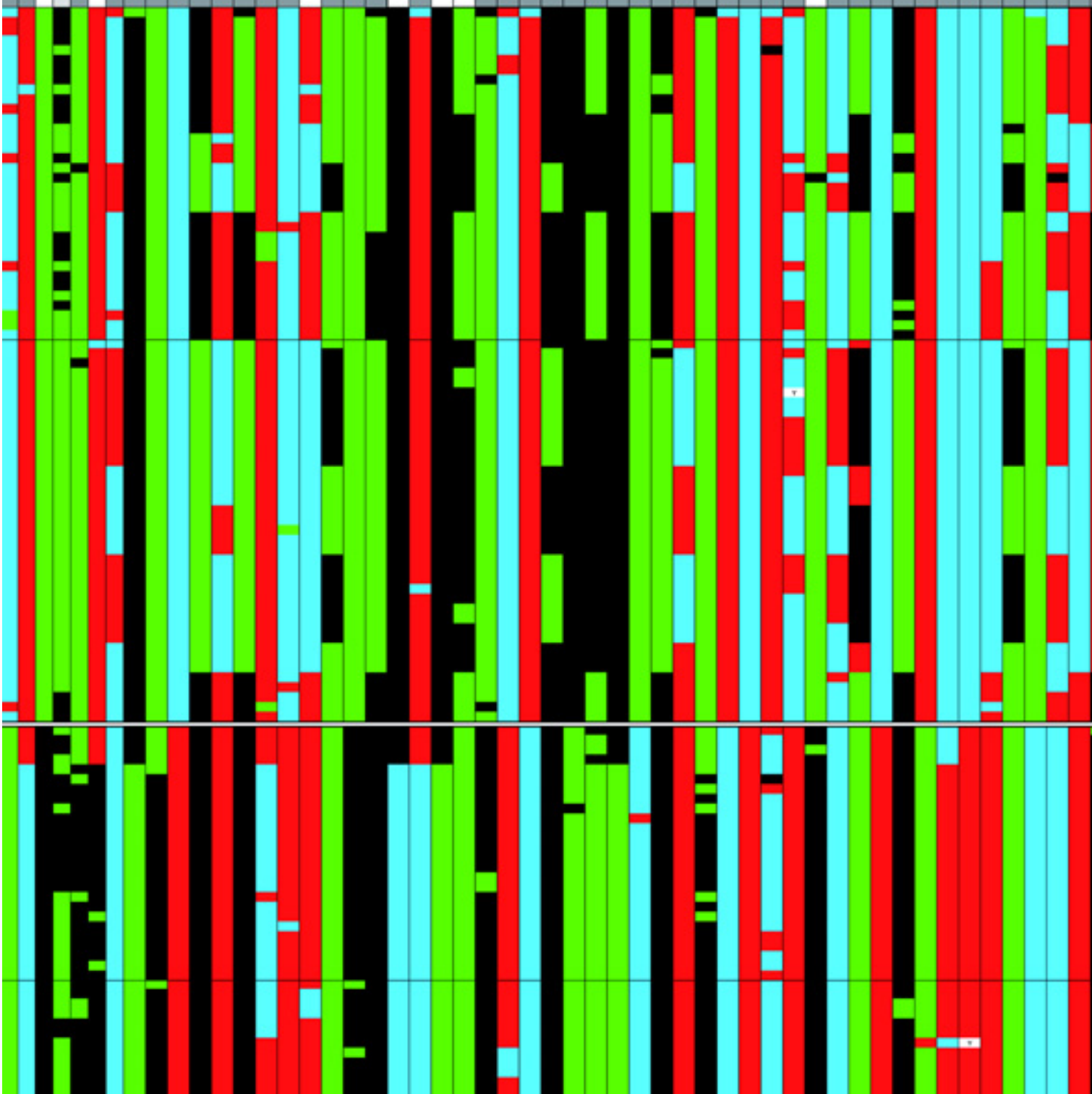
### Abonnementen

Zie redactie-adres  
Jaarabonnement is gratis  
Deze mailing is o.a. verzorgd op basis van het Pharbase adressenbestand van Cegedim.  
Wijzigingen voor dit bestand kunt u doorgeven via [nl.onekey@cegedim.com](mailto:nl.onekey@cegedim.com)

### ©Bloedbeeld

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

ISSN 1572-803X



#### Het beeld

DNA is een ketting van 4 verschillende nucleotiden afgekort met de letters A (groen), G (zwart), C (blauw) en T (rood). Het DNA van Parvovirus B19 (B19V) dat bij donors en patiënten wordt aangetroffen verschilt op specifieke posities. De figuur laat zien welk nucleotide aanwezig is op die specifieke positie in een groot aantal individuen (nucleotiden posities op de horizontale as, individuen onder elkaar gerangschikt). Variaties in de DNAcode kunnen het eiwit wel of niet veranderen (witte of grijze blokjes langs de bovenste horizontale as).

#### De boodschap

Wereldwijd bestaan naast elkaar twee groepen Parvovirus B19, in deze figuur gescheiden door een grijze lijn. De twee-

deling is aanwezig bij gezonde Sanquin donors en bij Nederlandse patiënten met de vijfde ziekte.

#### Het onderzoek

We bestudeerden of in Nederland verschillende varianten van Parvovirus circuleren, en welke variant vaker tot 'de vijfde ziekte' leidt. Het is belangrijk de verschillen te kennen om alle varianten op te pikken bij de screening van plasmapoelen op aanwezigheid van Parvovirus.

Molenaar-de Backer MWA\*, Lukashov VV\*, van Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. *Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19a, different in genome-wide synonymous positions*. PLoS One 2012; 7:e43206.

\* Shared first authorship.

## Pharmaceutical Services ontwikkelt met Xenikos eerste eigen geneesmiddel



Peter van Mourik (Amsterdam, 1956) heeft een medisch biologische achtergrond en is sinds 1977 werkzaam bij Sanquin in verschillende functies. Vanaf 1991 is hij managing director geweest van de Sanquin's business unit Pharmaceutical Services. Deze functie heeft hij eind 2010 vervuld voor de functie van directeur Unit Quality & Regulatory Affairs (QRA) binnen de divisie Bloedbank. In deze functie is hij tevens verantwoordelijk voor QA op corporate niveau. Vanaf juni 2012 is hij tevens benoemd tot bestuurder bij Xenikos B.V.  
[p.vanmourik@sanquin.nl](mailto:p.vanmourik@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/peter-van-mourik/13/958/1b8](https://nl.linkedin.com/pub/peter-van-mourik/13/958/1b8)

Anyal de Jonge (Leiden, 1973) heeft een achtergrond in zoölogie en is sinds 1996 in dienst van Sanquin. Een belangrijk deel van deze periode was zij als hoofd QC verantwoordelijk voor alle kwaliteitscontroletesten binnen de business unit Pharmaceutical Services van Sanquin. Sinds februari 2011 is zij managing director van Pharmaceutical Services.  
[a.dejonge@sanquin.nl](mailto:a.dejonge@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/anyal-de-jonge/9/68a/365](https://nl.linkedin.com/pub/anyal-de-jonge/9/68a/365)

Pharmaceutical Services (PS) is een wat afwijkende speler binnen Sanquin met vooral servicediensten voor farmaceutische bedrijven die geneesmiddelen op eiwitbasis ontwikkelen. In samenwerking met het biotechnologiebedrijf Xenikos gaat PS nu zelf T-Guard® ontwikkelen, een combinatie van twee monoklonale antistoffen gekoppeld aan de gifstof ricine A. Het middel moet bij patiënten met acute graft-versus-host disease de ziekte aanpakken via het opruimen van geactiveerde T-cellen.

Zoals de Galliërs – met Asterix en Obelix voorop – een opmerkelijke uitzondering vormen in het grote Romeinse wereldrijk dat in de stripboeken van Uderzo en Goscinny wordt geschetst, zo neemt de business unit Pharmaceutical Services een aparte plaats in binnen Sanquin. Klein en onderscheidend. Anyal de Jonge, managing director van Pharmaceutical Services: “We vormen een relatief kleine business unit binnen de Sanquin-organisatie en houden ons bezig met een wat afwijkende activiteit. Alle divisies binnen Sanquin – Bloedbank, Plasmaproducten, Diagnostiek, Research en Reagents – doen iets met bloed. Ze verzamelen, bewerken, onderzoeken, testen of leveren bloed en bloedproducten. PS valt daar een beetje buiten, omdat wij ons bezighouden met farmaceutische biotechnologie, met het ontwikkelen en produceren van biotechnologische geneesmiddelen.”

### Services voor farmaceuten

PS ondersteunt biofarmaceutische bedrijven bij de ontwikkeling van productieprocessen en de farmaceutische bereiding en kwaliteitscontrole van eiwitten die langs biotechnologische weg zijn gemaakt om zo nieuwe geneesmiddelen naar de markt te brengen. De kracht van PS ligt in het ontwikkelen van goed opschaalbare processen op basis van interessante eiwitten die de industrie in eigen onderzoek heeft gevonden – naar het produceren van grotere hoeveelheden van die geneesmiddelen. Dat hele proces moet voldoen aan de wettelijke vereisten en de hoogste kwaliteitsnormen.

De Jonge: “Deze producten moeten verplicht

bereid worden onder Good Manufacturing Practices (GMP). De kwaliteit wordt dan optimaal geborgd door de manier waarop het productieproces is vormgegeven. Daarnaast controleren we gedurende het gehele productieproces ook op onzuiverheden, de afwezigheid van virussen en andere micro-organismen en de werkzaamheid van de producten. Omdat dit voor elk product kan verschillen passen we onze diensten steeds aan op de eisen die een product stelt en de wensen die de farmaceut – in samenspraak met ons – formuleert.”

Om aan het hele scala van eisen te kunnen voldoen, beschikt PS over veel specifieke deskundigheid. De Jonge: “Je moet voldoende gekwalificeerde mensen hebben om dat brede pakket aan diensten te kunnen aanbieden, maar tegelijkertijd wil je een bedrijfsvoering die vanuit concurrentieoverweging zo ‘lean and mean’ mogelijk is. Dat vereist voortdurend scherp aan de wind zeilen.” Aan tafel is ook Peter van Mourik aangeschoven. Hij was ruim twintig jaar de managing director van PS en de voorganger van De Jonge, die sinds 1 februari 2011 deze functie bekleedt. Van Mourik vervulde zijn functie voor die van Unitdirecteur Quality & Regulatory Affairs (QRA) bij de divisie Bloedbank van Sanquin. Toch is hij nog bij SPS betrokken, maar nu in de rol van klant.

### Eigen productontwikkeling

Van Mourik: “In de ‘nadagen’ bij PS klopte Ypke van Oosterhout bij me aan. Hij is de geestelijke vader van T-Guard® en oprichter van het biotechbedrijf Xenikos. Vanwege de technologisch-inhoudelijke kennis die we met PS al hadden opgebouwd, vroeg hij of ik hem kon helpen bij de verdere ontwikkeling van zijn product.”

De vraag kwam op een goed moment. Van Mourik: “De bulk van het werk van PS bestond toen vooral uit contractservices voor de farmaceutische industrie. Uit strategische overwegingen wilde ik graag uitbreiden met eigen productontwikkeling. Als je op dit gebied een prima partner bent voor farmaceutische bedrijven, waarom zou je die deskundigheid dan niet ook gebruiken voor eigen productontwikkeling met potentieel veel meer toegevoegde waarde? Het product dat Xenikos

ontwikkelt, past volgens mij ook uitstekend in de markt waarbinnen Sanquin actief is.” Van Mourik en Van Oosterhout stelden voor Xenikos een businessplan op, met een participatie van Sanquin in de onderneming. Dit plan werd door de Raad van Bestuur en de Raad van Toezicht van Sanquin besproken en beide raden gingen akkoord op voorwaarde dat er ook een investeerder instapt. Dat lukte in de vorm van PPM Oost/IIG Fonds. Daarnaast haalden Van Oosterhout en Van Mourik nog een innovatiekrediet van 1,9 miljoen euro binnen. In totaal komt hierdoor 5,5 miljoen beschikbaar zodat er een fase Ib/IIa klinische studie kan worden uitgevoerd voor de behandeling van steroid-resistente acute graft-versus-host disease (GVHD). Op 19 juni 2012 werd de participatie van Sanquin formeel bekrachtigd en werd van Mourik, naast van Oosterhout, benoemd tot bestuurder van Xenikos.

#### Samen met Xenikos

Van Mourik: “In de samenwerking met Xenikos kan PS alle kennis uit de kast halen om een bijzonder farmaceutisch product te ontwikkelen. Dat heeft mede de strategische keuze van Sanquin bepaald om te participeren. Bij elke fase in de ontwikkeling heeft Sanquin het recht om de participatie, bij gewijzigde voorwaarden, al dan niet voort te zetten. Sanquin heeft een ‘Right of First Refusal’ voor de commerciële productie van T-Guard®, evenals eenzelfde optierecht voor de distributie van dit geneesmiddel in voor Sanquin belangrijke gebieden. Allemaal belangrijke voorwaarden om de betrokkenheid van Sanquin bij een succesvolle marktintroductie te garanderen.” Het product dat Xenikos ontwikkelt, bestaat uit een combinatie van twee monoklonale antistoffen en de kreupel gemaakte gifstof ricine A. Van Mourik: “De monoklonale antistoffen zijn gericht tegen CD3 en CD7, twee eiwitstructuren die onder meer voorkomen op T-cellen. Beide monoklonale antistoffen van T-Guard® herkennen vooral geactiveerde T-cellen en het meeliftende ricine A venietigt deze T-cellen. Geactiveerde T-cellen spelen een cruciale rol bij afweerreacties. Ze zorgen er bijvoorbeeld voor dat gevaarlijke bacteriën en andere ziekteverwekkers die ons lichaam binnendringen snel worden herkend en op-

geruimd. Maar soms werken deze geactiveerde T-cellen ons ook tegen. Bijvoorbeeld bij solide orgaantransplantaties waar ze verantwoordelijk zijn voor ongewenste afstotingreacties. Of bij de zogenoemde auto-immuunziekten, die ontstaan als het lichaam de eigen en lichaamsvreemde eiwitten niet van elkaar kan onderscheiden.”

#### Werkingsmechanisme

T-Guard® richt zich in eerste instantie op de behandeling van ernstige afstotingreacties bij patiënten die een transplantatie hebben gehad met bloedstamcellen afkomstig van een donor. Er bestaat dan een risico dat donorcellen voor een afstotingsreactie zorgen, genaamd graft-versus-host disease. Wereldwijd krijgen jaarlijks 25.000 tot 30.000 patiënten deze ziekte. Vijfentwintig procent van hen hebben zo'n ernstige vorm van afstoting, dat de standaardbehandeling met hoge doseringen steroiden niet werkt. Dit zorgt voor een levensbedreigende situatie. Al decennia wordt gezocht naar een adequaat geneesmiddel hiervoor. De middelen die nu worden toegepast zijn onvoldoende effectief of schieten door T-Guard® ruimt bij voorkeur de ‘foute’ (geactiveerde) T-cellen snel en effectief op. Daarnaast verdwijnt het middel snel uit het lichaam, waardoor mensen niet lang bevattelijk blijven voor infecties. Van Mourik: “Het idee achter dit potentiële geneesmiddel is dat we hiermee een instrument hebben dat het immuunsysteem mogelijk weliswaar op een snelle en veilige manier kan ‘resetten’. Dit betekent dat het mogelijk ook ingezet kan worden bij andere T-cel gedreven ziektebeelden, zoals auto-immuunziekten, afstotingreacties bij orgaantransplantaties en bestrijding van kwaadaardige T-cellen.”

Begin 2000 is de cocktail in een experimentele fase getest bij tien GVHD-patiënten, bij wie geen enkel middel meer hielp. Van Mourik: “Van de eerste zeven patiënten die dit experimentele middel kregen toegediend, heeft één patiënt het overleefd die anders zeker was overleden. Bij vier andere patiënten kon worden aangetoond dat T-Guard® de GVHD had bestreden, maar die zijn overleden door andere oorzaken. De klinische gegevens waren bemoedigend en we denken dat het geneesmiddel nog beter kan werken als het in een

vroegere fase van de ziekte wordt ingezet. Daarom willen we T-Guard® nu gaan testen als tweedelijns therapie, dus voor het toedienen van de gebruikelijke ‘olifantsdoseringen’ corticosteroiden.”

#### Perspectief

Hoewel er voor deze beperkte nichemarkt meer kapers op de kust zijn, ziet Van Mourik toch veel perspectief voor T-Guard®. Er bestaan verschillende experimentele therapieën voor GVHD, waarbij gebruik gemaakt wordt van andere biologische geneesmiddelen, zoals Anti-Thymocyten-Globuline (ATG) en verschillende monoklonale antistoffen gericht tegen eiwitstructuren zoals CD3, CD25 en TNFα. Ook mesenchymale stamcellen worden ingezet als therapie. Van Mourik: “Toch denken we dat T-Guard® bijvoorbeeld minder bijwerkingen heeft dan de bestaande biologische preparaten. Bovendien lukt het ook met mesenchymale stamcellen maar in een beperkt aantal gevallen om de GVHD te stoppen. En het zou natuurlijk helemaal geweldig zijn als blijkt dat T-Guard® op de langere termijn ook nog voor andere toepassingen kan worden ingezet.”



## 25 jaar Europdonor Investerings nodig in stamceldonatie



Carine Mijnaerends  
Mirjam Fechter  
Bert Tomson

In 2013 bestaat Europdonor 25 jaar. Deze non-profit stamceldonorbank die grotendeels bestaat uit bloeddonors, helpt in samenwerking met Sanquin medisch specialisten geschikte onverwante stamceldonors te vinden voor mensen met levensbedreigende bloedziekten. Stamcellen voor Nederlandse patiënten komen momenteel overwegend uit het buitenland. Europdonor en Sanquin vragen het ministerie van VWS om investeringen opdat Nederland minder kwetsbaar wordt.

Op steenworp afstand van het Europdonor-kantoor, achter Centraal Station Leiden, vond in 1968 een van de eerste beenmergtransplantaties ter wereld plaats. Dat gebeurde in de Kinderkliniek van het Academische Ziekenhuis Leiden bij een baby met een erfelijke afweerstoornis. Het werk van prof. dr Jon van Rood had die levensreddende behandeling mede mogelijk gemaakt. De inmiddels 86-jarige immunoloog was in de jaren vijftig een van de ontdekkers van het erfelijk bepaalde Human Leucocyte Antigen-systeem (HLA). Om orgaan- en beenmergtransplantaties kans van slagen te geven, zo bleek, moet het HLA-systeem van een donor zoveel mogelijk overeenkomen met dat van de ontvanger. Van Rood zette in 1970 in Leiden een register op van de HLA-getyperingen van donors die bereid waren om beenmerg af te staan. "Hij bedacht dat vooral bloeddonors geschikt waren", vertelt Mirjam Fechter, hoofd van de stamceldonorbank. "Zij waren gekeurd op infectieziekten om bloed te geven en soms was er van hen al een HLA-typing bekend vanwege de behoefte aan HLA-getypeerde donors voor bloedplaatjestransfusies aan patiënten met antistoffen."

Aanvankelijk werd alleen beenmerg getransplanteerd. Toen bleek dat de bloedvormende stamcellen in het beenmerg met bepaalde medicijnen naar het bloed gedwongen kunnen worden, vond bloedstamceltransplantatie ingang. Tegenwoordig worden stamcellen voornamelijk uit het perifere bloed van donors geoogst, via een ferese-procedure, maar er kunnen ook redenen zijn om ze uit beenmerg van donors te winnen. Nog altijd tekent Sanquin voor de donowerving. "We benaderen donors die minimaal drie keer bloed hebben

gegeven en tussen de 18 en 35 jaar zijn", vertelt Bert Tomson, manager Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin. "We vragen deze bloeddonors ook of we hen in voorkomende gevallen kunnen oproepen om bloedplaatjes te geven voor patiënten met HLA-antistoffen. Want ook daarvoor zoeken we in de groep van donors van wie het HLA-systeem getypeerd is." Het beheer van het donorregister en taken die daaruit voortvloeien, zoals het zoeken van passende donors, coördinatie van de stamcelafname, voorlichting, begeleiding en medische controles van de donors en wetenschappelijk onderzoek, zijn sinds 1988 ondergebracht in een stichting: Europdonor in Leiden. Deze werkt samen met de Stichting Europdonor Nijmegen (SEN), een donor- en afnamecentrum in Zuidoost-Nederland. Jon van Rood had internationale uitwisseling van donorgegevens en -cellen voor ogen. Ooit begon dat met dikke telefoonboeken vol met donorgegevens. Met de komst van internet werd dat eenvoudiger. Data van de Nederlandse donors en de Nederlandse navelstrengbloedbank komen geanonimiseerd in het wereldwijde bestand van Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), dat Europdonor in Leiden eveneens beheert. Dit bestand bevat nu meer dan twintig miljoen donors uit de gehele wereld.

### Wederkerigheid in gevaar

Het zijn vooral patiënten met een kwaadaardige bloedziekte, die transplantatie met donorstamcellen (allogene stamceltransplantatie) krijgen. Bijvoorbeeld vanwege acute myeloïde en lymfatische leukemie, chronische leukemieën, non-Hodkin lymfoom en multipel myeloom (de ziekte van Kahler). Voor enkele zeldzame bloedziekten, zoals aplastische anemie en ernstige vormen van sikkelcelziekte of thalassemie, kan allogene stamceltransplantatie eveneens een behandeloptie zijn. Eerst wordt dan nagegaan of een bloedverwant als donor kan optreden. Voor zeventig procent van de patiënten is er geen geschikte familiedonor. "Sinds 1988 is het aantal Nederlandse patiënten voor wie we uit het internationale bestand een donor hebben gevonden sterk gestegen", vertelt Carine Mijnaerends, algemeen directeur van Europdonor. "De kans om een passende donor te vinden is toegenomen



Jan Cornelissen

dankzij het internationale bestand waaruit men kan putten”, zegt prof. dr Jan Cornelissen, hematoloog en hoogleraar hematopoietische stamceltransplantatie in het Rotterdamse Erasmus MC. “Dankzij verbeterde logistiek, betere en snellere typeringstechnieken en stroomlijning van het zoekproces kunnen patiënten nu binnen twee tot drie maanden na het starten van de search worden getransplanteerd. Dat is twee maanden sneller dan vroeger. Daardoor kiezen we minder vaak een behandelalternatief en zijn we minder vaak te laat.” Europdonor ziet het jaarlijkse aantal zoekaanvragen voor onverwante donors voor Nederlandse patiënten stijgen. In 1987 waren er dat nog geen twintig, in 2011 bijna vijf-honderd. De toegenomen vraag vloeit onder meer voort uit de uitbreiding van het aantal indicaties en de steeds betere resultaten van de transplantaties. Het Nederlandse stamcel-donorbestand heeft deze groei niet bijgehouden. Het aantal nieuwe donors dat jaarlijks geworven wordt, compenseert net het aantal donors dat wegens de leeftijdsgrens van 55 jaar of gezondheidsredenen wordt uitgeschreven. “Drie procent van de Nederlandse patiënten krijgt nu bloedstamcellen van een Nederlandse donor”, schetst Mirjam Fechter de gevolgen. “In 2011 hebben in totaal 358 Nederlandse patiënten onverwante donor-stamcellen uit de hele wereld gekregen en konden we hier slechts 26 stamcel-donaties en elf eenheden navelstrengbloed tegenover stellen. [Navel-strengbloed is een alternatieve bron van stamcellen, AR] Het idee van Van

Rood, van wederkerigheid in de internationale uitwisseling, is hiemee van de baan.” “Bovendien kost het geld”, vult Carine Mijnaerends aan. “Voor een zakje donorstamcellen uit de Verenigde Staten of Australië betalen we, exclusief transportkosten, tweemaal zoveel als voor cellen die we hier afnemen.”

#### Stamcellen uit navelstrengbloed

Om weer volwaardig te kunnen meedoen aan de internationale uitwisseling van stamcellen en om niet afhankelijk te zijn van grote buitenlandse stamcel-donorbanken, is het nodig dat zowel het aantal volwassen donors als het aantal navelstrengbloedeenheden in Nederland toeneemt. De donowerving is vorig jaar aangepakt. Sanquin vereenvoudigde de registratie tot stamcel-donor en benadert daarvoor nu vooral jonge mannelijke bloeddonors. Europdonor is zelf ook actiever gaan werken. De kosten daarvoor krijgt Europdonor niet vergoed; de stichting financiert de kostbare HLA-typering voor jonge donors uit zijn eigen vermogen en vraagt oudere donors om een eigen bijdrage. De eerste wefseltypering bij donowerving laat Europdonor in buitenlandse laboratoria verrichten. Dit is goedkoper en gebeurt uitgebreider dan in Nederlandse laboratoria. Toepassing van navelstrengbloed-transplantaten kent voordelen. Jan Cornelissen: “Je kunt ze diepgevroren opslaan en na matching binnen een week verkrijgen. De criteria voor matching zijn minder strikt dan die voor stamcellen van volwassen donors. Er ontstaat bijvoorbeeld na transplantatie minder vaak graft-versus-host ziekte, ofwel omgekeerde afstoting.” Dat laatste is een bedreigende complicatie, waarbij donoraf-weercellen wefsels (bijvoorbeeld de huid of darm) van de ontvanger aanvallen. De bereidheid tot het doneren van navelstrengen is groot. Als er meer navelstrengbloed beschikbaar komt, zijn er in de toekomst misschien minder volwassen stamcel-donors nodig. Een nadeel van transplantatie van navelstrengbloed – één portie blijkt voor volwassenen vaak te klein om het gewenste resultaat te bereiken – lijkt opgelost met het geven van een dubbel transplantaat. Jan Cornelissen: “Daarbij gaat het ene transplantaat het andere te lijf. De winnaar nestelt zich vervolgens veel beter in

dan een enkel transplantaat.” Transplantaties met navelstrengbloed zullen alleen maar gaan toenemen, verwacht hij. De capaciteit van de Navelstrengbloedbank van Sanquin in Leiden – 3.000 opgeslagen eenheden – is nu te klein om naar redelijkheid te kunnen bijdragen aan de internationale uitwisseling van stamcellen. “Dit terwijl Europdonor alles in huis heeft voor het beheer van de computerbestanden en de internationale uitwisseling van data en stamcelpreparaten”, zegt Bert Tomson. Bovendien is Sanquin specialist in het afnemen, testen, typeren, bewerken en bewaren van navelstrengbloedtransplantaten.” De belangrijkste belemmering voor uitbreiding van de nationale navelstrengbloedbank, is de financiering daarvan. “Het is heel erg belangrijk dat Europdonor en Sanquin hun rol in de stamcelvoorziening kunnen blijven spelen”, meent Jan Cornelissen. “Nationaal en internationaal. Dat is ook van belang voor het wetenschappelijk onderzoek. Want in dat opzicht levert Europdonor eveneens kwaliteit van de bovenste plank.”

[www.europdonor.nl](http://www.europdonor.nl)

Carine Mijnaerends (Amsterdam, 1971) studeerde economie aan de Universiteit van Amsterdam. Ze werkte in diverse leidinggevende functies binnen het bedrijfsleven, voordat zij in 2009 algemeen directeur werd van Europdonor  
[mijnaerends@europdonor.nl](mailto:mijnaerends@europdonor.nl)  
<http://www.linkedin.com/in/carinemijnaerends>

Mirjam Fechter (Zaanstad, 1975) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit. Vanaf 2001 werkt ze bij Europdonor en sinds 2011 als hoofd van de Nederlandse Stamcel-donorbank en verantwoordelijk voor aanvragen voor Nederlandse stamcel-donors en navelstrengbloedtransplantaten.  
[fechter@europdonor.nl](mailto:fechter@europdonor.nl)  
<http://www.linkedin.com/pub/mirjam-fechter/38/566/3a0>

Bert Tomson (Den Haag, 1955) studeerde geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Hij werkte bij de toenmalige Bloedbank Leiden-Haaglanden en Europdonor. Sinds 2004 is hij manager Klinische Consultatieve Dienst van Sanquin in Leiden en draagt hij zorg voor het gezamenlijke trombocyten- en stamcel-donorbestand van Sanquin en Europdonor  
[b.tomson@sanquin.nl](mailto:b.tomson@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/bert-tomson/6/193/846](http://nl.linkedin.com/pub/bert-tomson/6/193/846)

Jan Cornelissen (Amersfoort, 1959) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Utrecht. In 1993 volgde de specialisatie tot hematoloog en sinds 2005 is hij hoogleraar hematopoietische stamceltransplantatie in het Erasmus MC te Rotterdam. Hij is voorzitter van de stamceltransplantatiewerkgroep van de stichting HOVON en is medisch adviseur van Europdonor  
[j.cornelissen@erasmusmc.nl](mailto:j.cornelissen@erasmusmc.nl)

## Rekenmodel maakt risico's van uitbraken infectieziekten inzichtelijk



Mart Janssen (Nijmegen, 1964) studeerde Werktuigbouwkunde aan de Technische Universiteit Eindhoven. Hij hield zich in het bedrijfsleven en bij de overheid bezig met risicostudies. In 2000 maakte hij een switch naar de statistiek en sinds 2002 is hij werkzaam als onderzoeker bij de afdeling Health Technology Assessment van het Julius Centrum UMC Utrecht. Mart Janssen promoveerde in 2010 op het proefschrift *Modelling Blood Safety*  
[m.p.janssen@umcutrecht.nl](mailto:m.p.janssen@umcutrecht.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/mart-janssen/12/92b/b>

Welling Oei (Medan, Indonesië, 1980) studeerde medicijnen aan de Atma Jaya Catholic University in Jakarta. In 2010 behaalde ze haar master of science in de epidemiologie aan de Universiteit van Utrecht. Tijdens deze opleiding werd ze als 'bright student' uitgezonden naar een congres in Italië om met gelijkgestemden te discussiëren over gemeenschappelijke onderwerpen. Op dit moment werkt ze als promovendus aan het MITCH-project.  
[w.oei@sanquin.nl](mailto:w.oei@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/welling-oei/4a/1b9/673>

Uitbraken van infectieziekten kunnen een gevaar opleveren voor de bloedtransfusieketen, met als mogelijk gevolg dat ontvangers van bloed besmet raken. Doorgaans worden maatregelen genomen om dergelijke besmettingen te voorkomen zonder een kwantitatieve inschatting te maken van het risico. Een nieuw Nederlands rekenmodel dat in ontwikkeling is, moet beleidsmakers ondersteunen bij het nemen van adequate maatregelen. Europese landen kunnen straks gebruik maken van dit webbased hulpmiddel.

Plotselinge uitbraken van infectieziekten komen regelmatig voor. Zo werd Nederland de afgelopen jaren geconfronteerd met epidemieën van de Q-koorts. Veel mensen in de betrokken regio's raakten besmet, van wie een deel ook ziek werd. Dergelijke uitbraken zijn niet alleen vervelend voor de direct betrokkenen, ook bij Sanquin Bloedvoorziening gaat dan de alambel rinkelen. Immers onder die besmette mensen zitten wellicht bloeddonors, die op hun beurt ontvangers van bloed zouden kunnen infecteren. Mart Janssen, onderzoeker Medical Technology Assessment van de afdeling Transfusion Technology Assessment (TIA) van Sanquin en het Julius Centrum UMC Utrecht, vertelt dat Sanquin bij opdoemende infecties noodgedwongen een ad hoc-beleid voert. "De Sanquinwerkgroep Opdoemende Bloedoverdraagbare Infecties vergadert 26 keer per jaar. Per situatie wordt dan bekeken wat het beste beleid is. Enkele jaren geleden is besloten daar met een rekenmodel meer structuur in aan te brengen. Wij hebben toen een onderzoeksvoorstel geschreven, wat uiteindelijk heeft geleid tot het project MITCH, dat door Sanquin wordt gefinancierd."

### Algemeen model

MITCH staat voor *Modelling emerging Infections in the Transfusion Chain*. Het project wordt uitgevoerd door TIA en het Utrecht Center for Infection Dynamics (UCID), een samenwerkingsverband van het Centrum voor Infectiebestrijding van het RIVM en het Julius Center van de Universiteit van Utrecht. Welling Oei is de promovenda die over anderhalf jaar op deze studie hoopt te promoveren.

De bedoeling is dat er dan een werkbaar rekenmodel ligt dat kan helpen bij het in kaart brengen van de risico's van opdoemende infecties voor de bloedtransfusieketen. Oei licht toe dat het om een model gaat dat inzetbaar is voor alle infectieziekten. "Er zijn al enkele modellen ontwikkeld voor specifieke infecties, zoals die van het West-Nijlvirus in de Verenigde Staten en van Creutzfeldt-Jakob in Engeland. Deze modellen zijn echter alleen te gebruiken bij uitbraken van deze ziekten. Wij willen een algemeen model ontwikkelen. Dat is mogelijk omdat veel karakteristieken van infectieziekten dezelfde zijn."

Oei benadrukt dat het model niet alleen de risico's van bekende infectieziekten, zoals HIV hepatitis en syfilis, moet kunnen analyseren maar ook van infectieziekten waarover minder bekend is of die door reizigers worden meegenomen vanuit andere – veelal verre – landen. Zo is de Q-koorts, die de laatste jaren telkens fors oplaaide binnen onze eigen grenzen, nog een relatief onbekende ziekte. Reizigers kunnen bijvoorbeeld het Chikungunya-, het West-Nijl- of het dengue-virus onder de leden hebben. Om een beter beeld van al die ziekten te krijgen, hebben de onderzoekers onlangs besloten om nauwer samen te werken met de afdeling Bloedoverdraagbare Infecties (BOI) van Sanquin, waar viroloog Hans Zaaijer de scepter zwaait. Hem is tevens gevraagd een van de promotors te worden van Oei. De samenwerking kan volgens Janssen zeer zinvol zijn. "Wat wij binnen MITCH doen sluit mooi aan bij de onderzoeksopdracht van BOI. Alleen zij zijn virologen en houden zich meer bezig met praktisch beleid, zoals het opzetten van een agens – bijvoorbeeld ten behoeve van screening – maar ook met de klinische kant van het onderwerp. Wij zijn degenen die de modellen vorm kunnen geven. Dat sluit mooi op elkaar aan."

### Schandpaal

De kans dat iemand door een bloedtransfusie besmet raakt, is per infectieziekte verschillend maar altijd zeer klein. Janssen noemt een risico van 1 op de miljoen tot 1 op de tien miljoen. Sanquin probeert dat risico nog



# Introductie Omniplasma

verder te beperken. De Utrechtse onderzoeker vraagt zich af waar die grens moet liggen en of alles moet worden gedaan om zelfs het kleinste risico uit te sluiten. "Al die maatregelen kosten veel geld, terwijl de meerwaarde van extra maatregelen steeds kleiner wordt. Voor sommige bestaande tests liggen de kosten per gewonnen levensjaar in de orde van tientallen miljoenen euro's. Dan te bedenken dat de zorg steeds duurder en onbetaalbaar wordt en sommige zorg daardoor in de knel raakt." Janssen heeft wel een verklaring voor het streven naar 100 procent veilig donorbloed: bij ieder incident zal een bloedbank aan de schandpaal worden genageld. "Dat eens in de vijf jaar iemand bijvoorbeeld bij een hartoperatie bloed krijgt dat met HIV is besmet, is maatschappelijk gezien niet acceptabel. Wel accepteren we zonder meer 700 dodelijke verkeersslachtoffers per jaar. Met ons rekenmodel kunnen we ook laten zien hoe ongelooflijk veilig ons bloed eigenlijk is."

Het rekenmodel biedt de mogelijkheid een inschatting te maken van hoeveel mensen besmet zijn, welk deel van hen bloeddonor is en of de besmetting bij hen nog riskant is voor de bloedtransfusieketen of niet. Bij een acute ziekte is dat risico van relatief kortere duur maar bij een chronische ziekte kan dat gevaar veel langer aanwezig blijven. Verder kan het model berekenen hoe groot de kans is dat een besmet persoon ook daadwerkelijk bloed gaat geven. Tevens houdt het model rekening met de route van het bloed, het splitsen van het bloed in componenten, de besmettelijkheid per component en of er behandelingen in het transfusieproces zijn opgenomen om die besmettelijkheid te reduceren. Ten slotte zegt het model iets over de potentiële populatie ontvangers. Hebben zij bijvoorbeeld immuniteit tegen de ziekte, en hoeveel van hen zullen ernstig ziek worden of zelfs overlijden ten gevolge van een uitbraak.

## Drempelwaarde

Inmiddels wordt het model op een aantal uitbraken uit het verleden gevalideerd. De vraag is wat het model in die situatie opgeleverd zou hebben in het nemen van de juiste maat-

regelen. Zo is die analyse uitgevoerd op de uitbraken van het Chikungunya-virus in Italië en het West-Nijl-virus in Griekenland. De volgende waarbij het mogelijke nut van het model achteraf wordt bekeken, is de Q-koorts in Nederland. Oei legt uit dat het geen eenvoudige opgave is en dat de werkelijke situatie moeilijk te achterhalen is. "Niet alle ontvangers zijn destijds getest op Q-koorts. Bovendien weet je niet of iemand de ziekte heeft opgelopen via bloedtransfusie of vanuit de omgeving." Een ander probleem is volgens Oei de interpretatie van het cijfer dat uit de berekeningen rolt. "Er bestaat geen internationale afspraak over de drempelwaarde van het risiconiveau dat we accepteren bij bloedtransfusie. Wanneer moet je bij een uitbraak in een bepaalde regio bijvoorbeeld stoppen met het inzamelen van bloed of al het bloed testen dat je ontvangt van donors? Daarover moeten we het eerst eens worden."

Janssen en Oei zijn er van overtuigd dat het model in de toekomst een zinvolle bijdrage kan leveren aan het beleid van Sanquin bij nieuw opkomende infectieziekten. Ook andere landen zullen er profijt van hebben. Het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) had de Europese lidstaten al eerder opgeroepen om een webbased European Up-Front Risk Assessment Tool (EUFROT) te ontwikkelen. De MITCH-onderzoekers hebben inmiddels gehoor gegeven aan dit verzoek door het model beschikbaar te stellen via internet. Janssen: "Het model zal misschien niet leidend zijn bij alle beslissingen maar wel een belangrijke bijdrage leveren aan het inzichtelijk maken van de omvang van de risico's. Verder is het een nuttig hulpmiddel om achteraf te evalueren of de juiste maatregelen zijn genomen. Van die informatie, waarbij ook inzicht ontstaat over de kosten en baten, kun je leren om bij een volgende uitbraak nog adequater te reageren."

Om aan de wensen van de klanten tegemoet te komen gaat Sanquin Bloedvoorziening Omniplasma (solvent detergent behandeld plasma met een reductiestap voor prionen) aan het productassortiment toevoegen. De voorbereidingen daartoe zijn gestart en we streven ernaar om begin 2013 de uitgifte van de eerste eenheden Omniplasma te starten. Op advies van de Medische Adviesraad heeft Sanquin gekozen voor Omniplasma. Belangrijke overweging daarbij is de reductie van het risico op transmissie van bloedoverdraagbare agentia zoals virussen en prionen, evenals de verdere vermindering van allergische reacties en het aantal TRALI-gevallen. Omniplasma is een product dat in pools van ca. 600 donaties (van Nederlandse donors) door Octapharma in loonopdracht van Sanquin wordt gemaakt. Het plasma ondergaat affiniteitschromatografie met een prionspecifiek ligand en actieve virus-inactivatie via SD-behandeling (effectief voor lipide omhulde virussen zoals HIV HCV en HBV). Als samengesteld product bevat het tevens neutraliserende antistoffen (effectief voor HAV, Parvovirus B19). In het bereidingsproces van Omniplasma zijn stappen opgenomen om bloedcellen en celfragmenten te verwijderen. Door de afwezigheid van cellen en celfragmenten is verhoudingsgewijs het aantal bijwerkingen lager dan voor FFP. Omniplasma is als samengesteld product volgens de wet een geneesmiddel en geen kort houdbaar bloedproduct. Als geneesmiddel wordt Omniplasma per batch vrijgegeven door een Official Medicines Control Laboratory (OMCL) binnen Europa. Daarmee komt de verantwoordelijkheid voor dit product bij de ziekenhuisapotheek te liggen. Echter op verzoek van de klinisch chemisch laboratoria en ziekenhuisapothekers zal Omniplasma via de bestaande infrastructuur, dus van Sanquin naar de klinische laboratoria, worden geleverd. Samen met de beroepsverenigingen vindt overleg plaats hoe hier uniform uitvoering aan te geven. Ook het vigerende systeem van melden van bijwerkingen via TRIP blijft van toepassing. Omdat Omniplasma een geneesmiddel is, zijn de regels van farmacovigilantie van toepassing.

# De angst voor het dreigende tekort



Eric Jansen  
Jan Peter Jansen van Galen  
Wim de Kort

Sanquin werkt aan het optimaliseren van voorraadbeheer om outdating van bloedproducten tegen te gaan. Wiskundige modellen zoals TIMO en RIMO laten zien dat vaak een te grote voorraad wordt gevormd. Met wiskundige precisie wordt ook de verkorting van de wachttijd voor donors aangepakt.

Sanquin werkt met bijzondere producten, maar ook daarvoor gelden economische en logistieke wetten. Voorraadbeheer van bloedproducten is bijvoorbeeld te vergelijken met andere waren die beperkt houdbaar zijn, zoals etenswaren en zuivel. Sanquin wil producten zoals bloedplaatjes en rode bloedcellen zo 'vers' mogelijk leveren. "Dit helpt ziekenhuizen om de risico's van outdating in hun voorraad te minimaliseren," zegt Eric Jansen, directeur Operations van Sanquin. "Egelijktijdig willen we altijd aan ziekenhuizen kunnen leveren, waardoor vaak een te hoge voorraad wordt aangehouden. Dit leidt tot 'outdating', tot het vernietigen van producten omdat ze over de houdbaarheidsdatum heen zijn."

## TIMO & RIMO

Op zoek naar de optimale voorraad bloedplaatjes ontstond in Groningen contact met de afdeling Kwantitatieve Economie van de Universiteit Amsterdam (UvA). Jan Peter Jansen van Galen, directeur Unit Productie: "Deze afdeling houdt zich onder andere bezig met Operations Research, waarbij met wiskundige middelen wordt gekeken naar logistieke ketens, voorraadbeheer, Just-In-Time management en wachttijden en wachtrijen. Met die afdeling hebben we TIMO – Trombocyte Inventory Management Optimizer ontwikkeld." TIMO leidt tot een lagere voorraad met aanzienlijk minder outdating, zónder dat de levering van producten in gevaar komt. Na het succes van TIMO pakken Jansen en Jansen van Galen ook het voorraadbeheer van de rode bloedcellen aan. Jansen: "Dat leidde tot RIMO, de Red cel Inventory Management Optimizer. Ook hier is door wiskundige modellering van de aan- en afvoerstromen, het aanleveren van donaties door donors en het afleveren van bloedproducten aan ziekenhuizen, de outdating van producten aanzienlijk terug te dringen zonder dat de levering in gevaar komt."

## Sturen met vertraging

Jansen: "Nu worden donors een week van tevoren opgeroepen. Een week na die oproep kunnen ze gedurende twee weken zelf een donatiedatum bepalen. De meesten doneren in week twee en drie. In week vier komt nog een klein deel opdagen."

Tussen het besluit tot oproepen van donors en de daadwerkelijke donaties zit een vertraging. Dit effect is te vergelijken met het besturen van een boot, stelt Jansen. "Draai je bij een auto aan het stuur, dan verandert die meteen van richting. Bij een motorboot gaat dat altijd met een behoorlijke vertraging. Dat leidt tot 'oversturen', waardoor je over de Maas zwalkt. In de bloedbank zie je datzelfde effect. Lange golven van veel te hoge voorraden, afgewisseld met perioden van te krappe voorraden."

In samenwerking met de UvA werden de belangrijke variabelen in kaart gebracht en wiskundig gemodelleerd. Jansen: "Zo snijd je in het effect van de variatie in het aanbod van donaties en de vraag vanuit de ziekenhuizen weg en anticipeer je op het stroperige effect van het bijsturen van de voorraad. Dan stuur je minder op emotie en dat heeft een positief effect op het voorraadbeheer. De lange golven worden vervangen door korte fluctuaties die weinig afwijken van de streefvoorraden en we hebben altijd voldoende voorraad. We denken dat RIMO de outdating van rode bloedcellen terugbrengt van ruim een procent naar ongeveer 0,4 procent. In combinatie met een standaard lagere voorraad en zonder 'nee' te hoeven verkopen."

## Minder wachten

Ook wachttijden voor bloeddonors kunnen met wiskundige modellen worden verkort. Wim de Kort, directeur Unit Donorzaken en manager Donorstudies van Sanquin Research in Nijmegen: "Gevoelsmatig is de opkomst van donors moeilijk te sturen. Die hangt af van het weer, het tijdstip van de dag, het centrum waar wordt gedoneerd. Ook het aantal beschikbare bedden en keuringskamers, de inroosting van medewerkers en de donatie – volbloed of aferese – hebben invloed op de wachttijd. Hoewel je op individueel niveau inderdaad weinig over het gedrag van een donor en de wachttijd kan zeggen, is het

# RhD diagnostiek op maat

gedrag van de hele groep een stuk voorspelbaarder. Dat kun je goed in een model stoppen en dat is precies wat we aan het doen zijn.”

## Reshuffelen

De motivatie om de wachttijden voor donors te verkorten is tweërlei. De Kort: “We willen het proces niet alleen zo efficiënt mogelijk laten verlopen, maar ook het oor te luister leggen bij wat de donors zelf willen. Ze hebben maar weinig klachten, maar als ze iets veelemd vinden is het de wachttijd.” Komt een donor bloed geven, dan wordt hij geregistreerd, vult hij een vragenlijst in die daarna met een medewerker wordt doorgesproken en worden onder andere zijn hemoglobine en bloeddruk gemeten. “Dat kost best veel tijd”, zegt De Kort, “en waarschijnlijk kunnen we dit beter buiten de keuringskamer doen, als donors meestal toch al aan het wachten zijn. Het is een concreet voorbeeld hoe de wachttijd is te verkorten door het bestaande proces te reshuffelen.”

Eric Jansen (Den Bosch, 1953) werkte na zijn studie Algemene Economie aan de Universiteit Tilburg tot 1983 in dienst van de Curaçaose overheid. Via adviseur Westfries Gasthuis en organisatieadviseur in VU ziekenhuis werd hij in 1998 bij Sanquin directeur Bloedbank in Amsterdam. Vanaf 2010 is hij Directeur Operations Sanquin.

e.jansen@sanquin.nl  
nl.linkedin.com/pub/eric-jansen/43/363/612

Jan Peter Jansen van Galen (Geboorteplaats, 1950) studeerde Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Utrecht. Hij werkte vervolgens bij Byk Mallinckrodt BV de European Pharmacopeia Commission en bij Solvay Pharmaceuticals BV. Sinds 1999 werkt hij bij Sanquin, achtereenvolgens als directeur Bloedbank Limburg-Maastricht, Groningen en sinds 2010 als directeur Unit Productie.

j.jansenvangalen@sanquin.nl  
nl.linkedin.com/pub/jan-peter-jansen-van-galen/6/bba/b55

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 Veding, naast bijzonder hoogleraar Sociale Geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Sinds 1998 werkt hij in diverse directiefuncties bij Sanquin, sinds juli 2011 als directeur Unit Donorzaken.

w.dekort@sanquin.nl  
nl.linkedin.com/pub/wim-de-kort/1b/8b6/638

Sanquinonderzoekers hebben een nieuwe DNA-test ontwikkeld waarmee alle klinisch belangrijke variatie van de RhD-antigeen kan worden aangetoond. Deze test vereenvoudigt het oplossen van problemen met het vaststellen van de RhD typering voorafgaand aan een bloedtransfusie of tijdens de zwangerschap.

Het RhD-antigeen wordt gevormd door een eiwit op de buitenkant van de erythrocyt. Het RhD antigeen is opgebouwd uit verschillende epitopen. Personen die het hele RhD-eiwit missen en personen die slechts een deel van het RhD-eiwit missen, kunnen antistoffen tegen RhD (anti-D) maken bij een incompatibele bloedtransfusie of tijdens de zwangerschap. Anti-D vorming kan een hemolytische transfusiereactie veroorzaken en tijdens de zwangerschap al voor de geboorte ernstige hemolytische ziekte bij het kind veroorzaken. Voor RhD-negatieve personen wordt daarom bij een transfusie RhD-negatief bloed geselecteerd. En bij elke zwangere vrouw wordt in het begin van de zwangerschap het RhD-antigeen bepaald, zodat RhD-negatieve vrouwen gescreend worden op anti-D vorming en, op geleide van de foetale RhD typering, zowel tijdens de zwangerschap als na de bevalling anti-D immunoglobuline toegediend krijgen om anti-D vorming door de vrouw te voorkomen. Promovendus Lonneke Haer-Wigman van de afdeling Experimentele Immunohematologie van Sanquin Research heeft in samenwerking met Jan Schouten van het bedrijf MRC Holland een nieuwe test ontwikkeld. Deze test typeert op slimme wijze in één keer bijna alle genetische variatie binnen het *RHD* gen. Haer-Wigman: “De huidige serologische testen zijn gebaseerd op herkenning van het RhD-antigeen door antistoffen. Alleen als het RhD antigeen op de erythrocyt aanwezig is, zullen de antistoffen binden en volgt er agglutinatie. Soms wordt maar in geringe mate agglutinatie gezien. Vaak wordt dan de persoon voor de zekerheid als ‘RhD-negatief’ getypeerd. Soms zit het RhD-eiwit wel op de erythrocyt, maar in een hele lage hoeveelheid: er is sprake van een zwakke RhD variant. In andere gevallen ontbreken er één of meerdere epitopen van het RhD-antigeen, we spreken dan van partiële RhD-varianten. Op DNA

niveau is goed vast te stellen welke *RHD* variant het betreft en dus ook of de RhD typering als ‘RhD-positief’ dan wel ‘RhD-negatief’ moet worden vastgesteld. Na DNA typering kan dan in het vervolg RhD-positief bloed worden toegediend. Ook tijdens de zwangerschap is het belangrijk om de RhD-typering correct vast te stellen: zwangere vrouwen met een zwakke RhD variant zullen geen anti-D ontwikkelen en hoeven geen anti-D profylaxe toegediend te krijgen. ”

## MLPA test

De nieuwe test is een Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) test, een test die op DNA-niveau voor RhD typeert. Met deze test is het mogelijk om in één keer 79 verschillende variaties van het *RHD* gen aan te tonen. Daarnaast worden ook nog zeventien varianten van het nauw verwante maar minder immunogene *RHCE* gen meegenomen. Haer-Wigman: “Voor alle mogelijke *RHD* en *RHCE* varianten worden stukjes complementair DNA, de zogeheten probes, toegevoegd aan het DNA-monster. Het slimme is dat elke probe een karakteristieke lengte heeft. Alleen de probes die passen op het DNA van het testmonster worden vemenigvuldigd met een PCR reactie. Uiteindelijk levert de MLPA test een piekenpatroon op waarmee we de aanwezige variant kunnen bepalen. Ook weten we dan of iemand één of twee *RHD* allelen draagt. Ook al hebben we de test nog niet op een robot overgezet, hij is eenvoudig uit te voeren en binnen een dag klaar” De test is gevalideerd met 236 monsters die ook zijn gesequenced en de resultaten kwamen heel mooi overeen. Momenteel worden er één maal per week zo’n tien tot vijftien monsters getest. Voor het laatste deel van haar promotietijd wil Haer-Wigman die zelfde MLPA test uitbreiden met alle andere bloedgroepsystemen van de erythrocyt. Als dat lukt, zal het straks mogelijk zijn om in één bloedmonster verdeeld over slechts drie buisjes, 18 bloedgroepsystemen voor meer dan 40 antigenen te typeren.

Haer-Wigman L et al. *RHD and RHCE variant and zygosity genotyping via multiplex ligation-dependent probe amplification*. Transfusion Oct 9. [Epub ahead of print]

## Onderzoek

## Recente publicaties

In het derde kwartaal zijn weer veel interessante publicaties van onderzoekers van Sanquin verschenen. Een kleine selectie wordt hier toegelicht.

### Cholesterol belangrijk bij fosfatidylserine blootstelling

Van Zwieten R, Bochem AE, Hilarius PM, van Bruggen R, Bergkamp F, Hovingh GK, Verhoeven AJ. *The cholesterol content of the erythrocyte membrane is an important determinant of phosphatidylserine exposure*. Biochim Biophys Acta 2012; 1821(12):1493-500. [Epub 2012 Aug.]

Het cholesterolgehalte in het membraan van erythrocyten is een belangrijke determinant voor fosfatidylserine (PS) blootstelling. Dit ontdekten Rob van Zwieten en collega's van de afdeling Bloedcel Research van Sanquin. PS is een fosfolipide dat de binnenkant van een celmembraan bekleedt. Door verschillende stimuli treedt plaatsverandering van fosfolipiden op, waarbij PS wordt geëxposeerd aan de buitenzijde. Uit het onderzoek blijkt dat veranderingen in de cholesterol/fosfolipiden ratio van rode bloedcellen een duidelijk effect heeft op deze blootstelling. Een teveel aan cholesterol heeft een duidelijk remmende werking op PS blootstelling, terwijl een verminderde hoeveelheid cholesterol leidt tot een verhoogde PS blootstelling. De activiteit van de ATP-afhankelijke flippase veranderde niet, wat zou kunnen betekenen dat cholesterol van grote invloed is op de translocatie van PS. Deze resultaten benadrukken het belang van cholesteroluitwisseling tussen circulerend plasma en het membraan van erythrocyten als determinant voor fosfatidylserine blootstelling in rode bloedcellen.

### Geen verminderde atherosclerose bij frequente donatie

Peffer K, den Heijer M, Holewijn S, de Graaf J, Swinkels DW, Verbeek AL, Atsma E. *The effect of frequent whole blood donation on ferritin, hepcidin, and subclinical atherosclerosis*. Transfusion 2012 Oct. [Epub].

IJzer katalyseert de vorming van vrije radicalen. Deze vrije radicalen kunnen leiden tot een beschadigde vaatwand en daaropvolgende atherosclerose. Bloeddonatie vermindert ijzer-

opslag en zou dus het cardiovasculaire risico kunnen verminderen. Daarom hebben onderzoekers van de afdeling Donorstudies van Sanquin onderzocht of donors die vaak bloed geven een verminderde aanwezigheid hebben van subklinische atherosclerose. Bij 269 bloeddonsors werd dit geëvalueerd door het meten van intima-media dikte (IMT), 'pulse-wave velocity' (PWV), en enkel-arm index (ABI). De resultaten toonden slechts een vrij klein verschil tussen hoge-frequentie donors en lage-frequentie donors. Wel konden Karlijn Peffer en collega's bevestigen dat het regelmatig doneren van bloed de ijzeropslag vermindert. Deze conclusie trokken zij uit het feit dat de hoeveelheid ferritine en hepcidine lager was in hoge-frequentie donors dan bij donors die minder vaak bloed geven.

### SIRP $\alpha$ controleert NADPH oxidase

Van Beek EM, Zarate JA, van Bruggen R, Schornagel K, Tool AT, Matozaki T, Kraal G, Roos D, van den Berg TK. *SIRP $\alpha$  controls the activity of the phagocyte NADPH oxidase by restricting the expression of gp91 (phox)*. Cell Rep 2012; 2(4):748-55.

SIRP $\alpha$  speelt een belangrijke rol bij het controleren van NADPH oxidase. Dit blijkt uit onderzoek van Ellen van Beek en Julian Alvarez-Zarate van het Fagocytenlaboratorium van Sanquin. Het enzym NADPH oxidase is betrokken bij de productie van 'reactive oxygen species (ROS)', dat nodig is voor het doden van bepaalde pathogenen. SIRP $\alpha$  werkt als een negatieve regulator van dit NADPH oxidase. De immuunreceptor SIRP $\alpha$  bindt aan het membraaneiwit CD47 en onderdrukt daarmee gp91 expressie, de katalytische component van het fagocyt NADPH oxidase. Het remmende effect ontstaat door de signaaltransductie die op gang komt na SIRP $\alpha$ -CD47 interactie. Het is de eerste keer dat een mechanisme voor het controleren van ROS productie door fagocyten is ontdekt.

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

## De een en de ander

Bloed is iets wat we allemaal hebben. Waar we van leven. Iets persoonlijks. Iets intiems. Om met bloed te kunnen werken moet het echter ontdaan worden van deze persoonlijke lading. Vanaf het moment dat bloed het lichaam verlaat verandert het in bloed in plaats van iemands bloed. Totdat het als bloed of als geneesmiddel weer onderdeel wordt van een ander mens, een ander leven. De spanning tussen dit persoonlijke en onpersoonlijke van bloed is het uitgangspunt voor een serie foto's waarbij in ieder nummer van Bloedbeeld een ander stadium van het proces van Sanquin centraal zal staan.

De vierde serie foto's toont een subjectieve, persoonlijke kijk op het laatste deel van het traject. Het gedoneerde bloed is nu verwerkt en als bloed of plasmaproduct wordt het nu aan de ontvanger gegeven. Dit gebeurt in het ziekenhuis of bij de patiënt thuis. Ik heb bij het fotograferen de eigenschappen van fotografie ingezet om het intieme, persoonlijke van het ontvangen van bloed en bloedproducten naar voren te laten komen.

[www.judithvanijken.nl](http://www.judithvanijken.nl)

























## Peter Lansdorp: “Bij het CLB ben ik wetenschappelijk gevormd”



Peter Lansdorp

**Huidige functie**  
Hoogleraar Verouderingsbiologie en Wetenschappelijk Directeur van European Research Institute for the Biology of Aging (ERIBA) aan de Rijksuniversiteit Groningen.  
**Promotiejaar**  
1985  
**Titel proefschrift**  
*Characterization of hemopoietic cells*  
**Promotor**  
Prof. dr. V.P. Eijssvoogel  
**Co-promotor**  
Dr. W.P. Zeijlemaker

**Bij Sanquin worden jaarlijks vele promoties afgerond. Waar zijn die onderzoekers terecht gekomen? In deze rubriek laten wij één van onze oud-promovendi aan het woord. Wat heeft Sanquin/CLB bijgedragen aan hun carrière?**

Peter Lansdorp (Terneuzen, 1952) studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Tijdens zijn studie raakte hij geïnteresseerd in inteme geneeskunde en onderzoek en begon in zijn eentje met het maken van monoklonale antistoffen. “In 1979 schreef ik een brutale brief aan Joghem van Loghem van het CLB, waarin ik stelde dat het CLB monoklonale antistoffen moesten gaan maken en dat ik wist hoe dat moest. Op het CLB vond men dit wel amusant en ik mocht een lab beginnen om te laten zien wat ik bedoelde.” Hij deed onderzoek naar tetramoleculaire antistofcomplexen en werkte aan hybridoma groeifactor (IL-6). Voor dat laatste werkte hij samen met Lucien Aarden. “Ik raakte steeds meer geïnteresseerd in de mogelijkheid om door middel van monoklonale antistoffen cellen te isoleren en te karakteriseren. De uitdaging was om door middel van monoklonalen de bloedvormende stamcel (‘de speld in de hooiberg’) te vinden.”

**Wat heeft Sanquin betekend voor je carrière?**  
“Bij het CLB ben ik wetenschappelijk gevormd en heb ik heel veel geleerd hoe je onderzoek moet doen en hoe je je resultaten opschrijft. Ik ben me ook bewust geworden van het belang van technieken en instrumenten voor de voortgang in het onderzoek. Met sleutelfiguren als Dirk Roos, Lucien Aarden, Rob Aalberse, Wim Zeijlemaker, Cees Aaij en Cees Melief heb ik prettig samengewerkt. Ik heb op het CLB ook geleerd om korte lijnen te houden tussen onderzoekers die op verschillende gebieden werken. Dat is belangrijk voor nieuwe inzichten en synergie.”

**Hoe is je loopbaan na Sanquin verlopen?**  
Tijdens een congres kwam Lansdorp in contact met Allen Eaves van het Terry Fox Laboratory uit Vancouver die iemand zocht die monoklonale antistoffen kon maken. In Vancouver werd veel onderzoek gedaan aan leukemie en andere aspecten van bloedvorming. “Ik had

nog nooit van Vancouver gehoord en ben maar eens gaan kijken en ik vond het er schitterend. Inmiddels had ik een vaste aanstelling bij het CLB en moest nog wel even snel promoveren. Na een jaar zijn mijn vrouw en ik toch naar Vancouver gegaan. In Vancouver heb je ruimte, maar na een jaar wilden we toch terug, bang om niet meer in Nederland te kunnen wennen. Maar ik werd gevraagd te blijven en dat werden er 25 jaar”

**Wat doe je nu?**

Sinds 2011 is Lansdorp terug in Nederland. “Als ik niet zo’n mooi aanbod had gekregen om in Groningen hoogleraar Verouderingsbiologie en wetenschappelijk directeur van ERIBA te worden, dan was ik in Canada gebleven. De Universiteit van Groningen en het UMCG hebben een duidelijke strategische keuze gemaakt voor het thema Healthy Ageing. Naast een nieuw instituut en de mogelijkheid om nieuwe medewerkers aan te trekken waren voor mij de nabijheid van een groot academisch medisch centrum en van LifeLines, het groots opgezette bevolkingsonderzoek onder 165.000 inwoners in Noord-Nederland belangrijk.” “Indertijd was Groningen voor mij geen optie, wat moest je daar? Inmiddels wonen we hier prachtig en vinden mijn vrouw en ik het steeds leuker.” De terugkomst naar Nederland heeft ook zijn negatieve kanten. “Er zijn hier te veel regels. Wat we over een paar jaar gaan doen weet ik nog niet, misschien terug naar Vancouver, misschien niet. Het verlies van taal heb ik altijd als een offer gezien, je voelt je ten aanzien van mensen die met Engels zijn opgegroeid toch altijd wat achtergesteld.”

**Heb je in je werk nog te maken met Sanquin?**  
“Ik heb contact gehouden met diverse mensen, Lucien Aarden, Rob Aalberse en Dirk Roos kom ik nog wel eens tegen. René van Lier wetenschappelijk directeur van Sanquin, was in mijn tijd bij het CLB ook promovendus. Toen ik terug kwam naar Nederland heeft hij mij gestrikt als lid van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van Sanquin. Verouderingsbiologie is ook werk dat bij Sanquin wordt gedaan: waarom houden cellen er mee op en wat is daarvan de oorzaak? Dat zijn vragen die me interesseren.”

# Bloedtransfusies bij anemische kraamvrouwen vaak overbodig



Babette Prick (Breda, 1983) studeerde van 2001 tot 2008 geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. In 2008 begon zij in het Erasmus MC als arts-assistent niet in opleiding en arts-onderzoeker van de WOMB studie. Sinds november 2012 is zij werkzaam als arts-assistente in opleiding tot gynaecoloog in het Maasstad Ziekenhuis.  
[womb@studies-obsgyn.nl](mailto:womb@studies-obsgyn.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/babette-prick/8/568/363>

Hans Duvekot (Zonnemaire, 1958) studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hij promoveerde in 1994 aan de Universiteit Maastricht op hemodynamische veranderingen in de zwangerschap. Van 1987 tot 1992 volgde hij de opleiding tot gynaecoloog in het Academisch Ziekenhuis Maastricht en het Vèver Ziekenhuis Heerlen. Van 1992 tot 2002 was hij gynaecoloog in het St. Clara Ziekenhuis Rotterdam. Sinds 2003 is hij chef de clinique Verloskunde in Erasmus MC Rotterdam.  
[j.j.duvekot@erasmusmc.nl](mailto:j.j.duvekot@erasmusmc.nl)

Het routinematig toedienen van erythrocyten-transfusies aan kraamvrouwen met bloedarmoede door overmatig bloedverlies leidt nauwelijks tot minder vermoeidheid. Terughoudendheid met transfusies is daarom geboden, blijkt uit de WOMB-studie. Projectleider dr. Hans Duvekot en coördinator drs. Babette Prick van het Erasmus MC lichten de resultaten toe.

Een kleine groep vrouwen (5%) raakt in de eerste 24 uur na een vaginale bevalling meer dan 1000 ml bloed kwijt (primaire fluxus post partum). Bij een keizersnede verliest zelfs 30% van de vrouwen meer dan 1000 ml bloed. Overmatig bloedverlies kan leiden tot bloedarmoede, waardoor vrouwen zich moe en belabberd kunnen voelen. Om te zware belasting van deze prille moeders te voorkomen geven behandelend artsen soms een erythrocyten(EC)-transfusie. Daarbij hanteren ze vaak als criterium een lage hemoglobine-(Hb)-waarde, zonder dat er wetenschappelijk bewijs is dat de Hb-waarde een goede maat is voor het wel of niet toedienen van een transfusie. Dat betekent dat vrouwen mogelijk soms onnodig worden behandeld, maar wel risico lopen op overdracht van virussen, bacteriën en parasieten. Ook kunnen ze door een transfusie antistoffen tegen erythrocytenbloedgroepen aanmaken. Daardoor kan bij een nieuwe zwangerschap bloedarmoede bij het ongeboren kind ontstaan, wat levensbedreigend kan zijn. Deze risico's zijn weliswaar klein, maar dienen toch zoveel mogelijk te worden vemedend.

Om meer inzicht te krijgen in het optimale transfusiebeleid bij bovengenoemde groep vrouwen, is in 2004 de zogenaamde WOMB-studie (Well being of Obstetric patients on Minimal Blood transfusions) opgezet. Daarbij werd in de zes weken na de bevalling het welbevinden van 521 vrouwen met acute anemie (Hb-waarden 3,0-4,9 mmol/L) gevolgd met behulp van Kwaliteit van Leven-vragenlijsten die de vrouwen moesten invullen 12 en 24 uur, drie dagen, een week, drie weken en zes weken na de bevalling. Deelnemende vrouwen waren anemisch na overmatig bloedverlies en werden gerandomiseerd tussen een bloedtransfusie (259 vrouwen) en geen

transfusie (262 vrouwen). De belangrijkste maat in de studie was de fysieke vermoeidheid 3 dagen na de bevalling.

## Wereldwijd eerste studie

Het kostte aanvankelijk enige moeite om voldoende vrouwen te vinden die wilden deelnemen aan de studie. "Sommige vrouwen weigerden randomisatie omdat ze geen bloedtransfusie wilden maar waren wel bereid om vragenlijsten in te vullen", zegt arts-onderzoeker Babette Prick, die de studie coördineerde vanuit het Erasmus Medisch Centrum, in samenwerking met projectleiders prof. dr Dick van Rhenen van Sanquin Bloedvoorziening en dr. Hans Duvekot. Nadat in 2008 door een subsidie van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusie Research samenwerking mogelijk was met het Nederlands Verloskundig Onderzoeks Consortium kon het aantal deelnemende ziekenhuizen worden uitgebreid tot 37, en lukte het alsnog om de geplande 500 vrouwen op te nemen in de studie.

"Dit was wereldwijd de eerste studie binnen de verloskunde waarbij werd gekeken naar het verschil tussen een restrictief en een liberaal transfusiebeleid bij anemische patiënten", zegt Prick. "Eerder werd grootschalig onderzoek gedaan bij IC-, trauma- en orthopediepatiënten, maar die resultaten zijn niet zonder meer van toepassing op vrouwen die net zijn bevallen omdat die een andere bloedsamenstelling hebben." Deze eerdere trials lieten allemaal zien dat het geven van een bloedtransfusie vaak nauwelijks toegevoegde waarde heeft.

"De WOMB-studie moest antwoord geven op de vraag in hoeverre het lichaam van een verder gezonde vrouw in staat is om zichzelf op te vijzelen", zegt gynaecoloog Hans Duvekot, chef de clinique Verloskunde in het Erasmus MC en begeleider van het proefschrift van Prick. "Dat hebben we proberen vast te stellen met de fysieke vermoeidheidscore van de vrouwen die wel en geen transfusie kregen."

## Klinisch relevant

De fysieke vermoeidheidscore van vrouwen die geen transfusie hadden gekregen bleek op een schaal van 4 tot 20 (20 = maximale



vermoeidheid) na drie dagen 0,8 hoger en na een week 1,1. Na drie en na zes weken was dit verschil verdwenen. “We vonden alleen in de eerste week een significant verschil, maar het gaat erom of het gevonden verschil ook klinisch relevant is”, zegt Prick. “Wát betekent één punt verschil in vermoeidheid op een schaal van 4 tot 20? Heb je daar last van? Die vraag kunnen we niet spijkerhard beantwoorden, omdat dat alleen is onderzocht bij een groep radiotherapiepatiënten, met als uitkomst dat het pas klinisch relevant wordt bij een verschil van twee punten. Maar deze resultaten duiden erop dat behandelend artsen voortaan terughoudend moeten zijn met het geven van bloedtransfusies.”

De WOMB-studie toonde ook aan dat alleen de Hb-waarde geen goede maat is voor het wel of niet toedienen van een bloedtransfusie. “We hebben wel gezien dat vrouwen met een lagere Hb-waarde die eerst geen bloedtransfusie kregen vaker in tweede instantie alsnog een transfusie nodig hadden, maar voor de vermoeidheid maakte dat geen verschil”, zegt Prick. Een lage Hb-waarde is dus geen reden om routinematig een bloedtransfusie te geven. “Vrouwen met een Hb-waarde van 3,0 voelen zich ook niet altijd slechter dan vrouwen met een Hb-waarde van 5,0”, aldus Duvekot. “En ook van belang is dat vrouwen met een lage Hb-waarde ook niet méér opknappen van een bloedtransfusie dan vrouwen met een hogere Hb-waarde”, vult Prick aan.

#### Kostenbesparing

Duvekot zal het advies om voortaan terughoudend om te gaan met bloedtransfusies opnemen in het concept voor de nieuwe Richtlijn transfusiebeleid en zwangerschap die hij schrijft voor de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie. “Als die nieuwe richtlijn wordt gevolgd zal dat leiden tot een flinke daling van het aantal bloedtransfusies in het kraambed en dus ook tot een grote kostenbesparing. 3,4% van het totale aantal bloedtransfusies in Nederland vindt plaats binnen de obstetrie, en het grootste deel daarvan wordt toegediend vanwege overmatig bloedverlies na de bevalling, al krijgt niet iedere vrouw acute anemie. “Het gaat om een

bedrag dat in de miljoenen loopt, want één bloedtransfusie kost ongeveer 273 euro”, zegt Duvekot. “Het precieze bedrag zullen we uitrekenen voor een artikel dat we nog moeten schrijven.”

Prick is vooruitlopend op de aanpassing van de richtlijn al begonnen met het presenteren van de resultaten van de WOMB-studie op diverse congressen en symposia in binnen- en buitenland. In februari 2012 hield ze een voordracht bij de Society of Maternal and Foetal Medicine in Dallas, Texas en in juli 2012 op het congres van de International Society of Blood Transfusion in Cancun, Mexico. Eerder dit jaar kreeg zij voor haar werk de Wladimiroff Award, de jaarlijkse onderzoeksprijs van de afdeling Verloskunde & Gynaecologie van het Erasmus MC.

Wat Duvekot en Prick betreft is de WOMB-studie niet de laatste studie over vrouwen in het kraambed. “Het zou nu interessant zijn om te kijken naar de optimale ijzersuppletie”, zegt Prick. “Want als je vrouwen geen bloedtransfusie toedient geef je ze altijd ijzertherapie om de Hb-waarde sneller weer op peil te krijgen. Wat is daarvoor de beste medicatie? Is er verschil tussen intraveneus of oraal toedienen van ijzer?” Ook voor dat onderzoek zijn weer grote aantallen deelnemers nodig. “Maar dat zal makkelijker zijn dan bij de WOMB-studie”, zegt Duvekot, “want ijzer slikken vinden mensen toch een minder eng idee dan het krijgen van een bloedtransfusie. Maar die vervolgstudie is voorlopig niet aan de orde. We gaan ons nu eerst richten op het publiceren van alle deelstudies van Babette die voortkomen uit de WOMB-studie.”

Prick promoveert in 2013 op bloedverlies bij bevallingen en kwaliteit van leven in het kraambed. In november 2012 is zij gestart met de opleiding tot gynaecoloog.

#### Referenties

- Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC, Uyl-de Groot CA, Papatsonis DN, Akerboom BM, Metz GC, Bremer HA, van Loon AJ, Stigter RH, van der Post JA, van Alphen M, Porath M, Rijnders RJ, Spaandeman ME, Schippers DH, Bloemenkamp KW, Boers KE, Scheepers HC, Roumen FJ, Kwee A, Schuitemaker NW Mol BW, van Rhenen DJ, Duvekot JJ. *Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial)*. BMC Pregnancy Childbirth. 2010; 10:83.
- Jansen AJG, van Rhenen DJ, Steegers EAP, Duvekot JJ. *Postpartum haemorrhage and transfusion of blood and blood components*. Obstet Gynecol Surv 2005; 60(10):663-71.
- Jansen AJG, Duvekot JJ, Essink-Bot ML, Hop WCJ, Beckers EAM, VHM Karsdorp, Scherjon SA, Steegers EAP van Rhenen DJ. *New insights into fatigue and health-related quality of life after delivery*. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86(5):579-84.
- Jansen AJG, Essink-Bot ML, Duvekot JJ, van Rhenen DJ. *Psychometric evaluation of health-related quality of life measures in women after different types of delivery*. J Psychosom Res 2007; 63(3):275-81.



# Fysieke krachten beïnvloeden celcontacten

## Klittenband van endotheel in beeld



Stephan Huveneers (Purmerend, 1980) studeerde medische biologie aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde in 2008 op onderzoek naar cellulaire adhesie-eiwitten integrines. Vier jaar lang werkte hij als postdoc bij het Utrechtse Hubrecht Instituut aan reacties van cellen op fysieke krachten. In 2010 kreeg Huveneers een Veni-subsidie van NWO en begon in maart 2012 als junior-groepsleider bij de afdeling Moleculaire Celbiologie van Sanquin en het Swammerdam Instituut van de UvA.  
[s.huveneers@sanquin.nl](mailto:s.huveneers@sanquin.nl)  
<http://www.linkedin.com/pub/stephan-huveneers/7/84/694>

Peter Hordijk (Rotterdam, 1963), studeerde biologie aan de Vrije Universiteit, promoveerde in 1991 op neurohormonen in het slakkenbrein en deed zes jaar lang postdoc-onderzoek bij NKI/AvL naar signalering van celdeling en celbeweging. In 1997 werd hij groepsleider bij Sanquin en, na een sabbatical bij Scripps Research (La Jolla, VS), in 2005 hoofd van de afdeling Moleculaire Celbiologie. Sinds december 2011 is Hordijk hoogleraar Moleculaire Celbiologie van Celmigratie aan de UvA.  
[p.hordijk@sanquin.nl](mailto:p.hordijk@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/peter-hordijk/6/5a/110>

Stephan Huveneers onderzoekt hoe endotheelcellen aan elkaar plakken. Zeer fundamenteel onderzoek, maar niet zonder een praktische touch. Met geavanceerde microscopische technieken laat hij zien hoe bloedcellen over het endotheel rollen, vastplakken en zelfs tegen de bloedstroom terugkruipen om in een gaatje in het endotheel te kruipen. Met een Veni-subsidie van NWO kwam hij naar Sanquin om een eigen groep op te bouwen.

“Ik ben altijd geïntrigeerd geweest door hoe mechanische krachten de activiteit van cellen kunnen beïnvloeden”, zegt medisch bioloog dr. Stephan Huveneers. Op een laptop laat hij filmpjes van bewegende cellen zien. Langsstromende cellen worden afgeremd door specifieke eigenschappen van de bloedvaatwand en strak tegen elkaar liggende endotheelcellen wijken langzaam om imuuncellen door te laten. Rode, groene en gele kleuren tonen in schokkerige beelden hoe het cytoskelet van de cellen, plakeiwitten en hulp-eiwitten van plaats veranderen in het gefilmde weefsel. “Cellen liggen niet stil”, wijst Huveneers, terwijl groene celvormen een onophoudelijk spel van aantrekken en afstoten spelen. “Ze onderhouden fysieke contacten die voortdurend sterker en losser worden en soms zelfs verbreken. Ik ben ooit bij het NKI/AvL begonnen met onderzoek naar de rol van adhesiemoleculen op de migratie en groei van kankercellen, zoals bij metastase optreedt. Later ben ik mij meer gaan richten op bloedvatcellen.” Huveneers noemt als voorbeeld bloed dat langs de vaatwandcellen stroomt. Dat veroorzaakt shear, een trekkende wrijvingskracht. Die speelt een rol bij het ontstaan van aderverkalking. Het gaat daarbij niet alleen om de depositie van vet, maar ook om hoe vaatwandcellen reageren op de stroming in het bloedvat. Er gebeurt van alles in de vaatwand doordat de stroming verandert onder invloed van oneffenheden op de wand. “Cellen reageren op veranderingen in mechanische krachten. Het bekendste voorbeeld daarvan is de groei van bot onder invloed van fysieke belasting.”

### Niet te hechte laag

Het onderzoek van Huveneers draait om de reactie van endotheelcellen op zulke krachten. Daartoe laat hij ze op een kunstmatig membraan groeien, dat hij kan uitrekken, zodat er rek in de cellen ontstaat. Met speciale technieken maakt hij daarvan real time microscopische opnamen. Tijdens zijn promotieonderzoek bestudeerde Huveneers het cement tussen cellen en tussen hun omgeving. Integrine-receptoren op de celwanden zoeken als een soort drukknopjes hun tegenhanger-eiwitten in de basaalmembraan onder de cellen. Cadherines in de membraan van verschillende cellen plakken aan elkaar als de vezels van klittenband. Zo vormen endotheelcellen een hechte enkelvoudige laag, verankerd in de basaalmembraan van de vaatwand. Maar die laag mag ook weer niet te hecht zijn, zegt Huveneers. “Tijdens de ontwikkeling, bijvoorbeeld van het embryo, moet een bloedvat in staat zijn zijkanaaltjes te vormen. Daarvoor moeten de endotheelcellen tijdelijk van elkaar wijken. En bij ontstekingsprocessen moeten imuuncellen door de hechte laag heen naar het eronder liggende weefsel kunnen kruipen. De cellen moeten dus weten wanneer ze ruimte moeten maken. Groeifactoren uit ontstekingscellen en factoren uit de endotheelcellen sturen dat proces, maar ook fysieke krachten.”

### Activatie van cytoskelet

Huveneers heeft filmpjes waarin cellen onder invloed van trekkkracht en stoffen als trombine, prijsgeven wat zich in hun binnenste afspeelt als ze zich van elkaar losmaken. Daarop is te zien dat de samentrekkende elementen van het cytoskelet (F-actine) veranderen en gaan trekken aan de cadherinemoleculen die door de celmembraan naar buiten steken en vastzitten aan de cadherinemoleculen van buurcellen. Om te voorkomen dat het klittenbandmolecuul van de ene cel volledig naar buiten wordt getrokken door de andere cel, hecht zich een ankermolecuul aan het cadherine vlak onder de membraan. “We denken dat dit vinculine, dat ligt opgeslagen in het cytoplasma van de cel, de verankering tussen het cytoskelet en cadherine versterkt, zodat endotheelcellen niet direct

## Onderzoek

# Werkboek Kinderhematologie

door de kracht uit elkaar worden getrokken en ook weer sneller aan elkaar kunnen plakken. We zien het in grote hoeveelheden naar de adhesieplekken gaan als we het cytoskelet activeren”, zegt Huveneers, die denkt dat door de grote krachten die vervolgens op het klittenband werken, de endotheelcellen van vorm veranderen en er gaten vallen in de gewoonlijk strakke verbinding tussen de cellen. Zo ontstaan ruimtes, waardoor andere cellen de endotheellaag kunnen passeren. “Doordat vinculine een cruciale rol speelt bij het uit elkaar trekken, en we dat molecuul kunnen kleuren, kunnen we zien wat er in cellen gebeurt als het cytoskelet wordt geactiveerd.”

## Menselijke bloedvaten

Want dat is Huveneers' bedoeling: in levende cellen, bijvoorbeeld in een levend bloedvat, waarnemen en meten. “Het is belangrijk dat ik in weefselkweek kan zien wat er met endotheelcellen gebeurt in reactie op bijvoorbeeld veranderende stroming of stoffen als trombine. Maar ik wil vooral weten hoe shear-stress, bloeddrukverandering of ontstekingen de samenstelling van de bloedvatwand beïnvloeden.” Daarin wordt hij bijgevalen door prof. dr. Peter Hordijk, hoofd van de afdeling Moleculaire Celbiologie van Sanquin, waarbij Huveneers sinds 1 maart 2012 aansluiting heeft gevonden. “Het is wel mooi die muizen en die weefselkweek, maar de resultaten ervan kun je niet één-op-één vertalen naar de situatie in mensen. We willen hoge-resolutie-imaging gaan doen in bloedvaten van mensen, bijvoorbeeld uit stukjes buikvlies van patiënten die zijn geopereerd vanwege darmkanker. Wij zijn hier de afdeling met relatief het meeste basaal wetenschappelijke onderzoek. Daar past Stephan heel goed bij. Bij ons staat de vaatwand centraal. We doen bijvoorbeeld onderzoek aan atherosclerose, maar die kennis is ook belangrijk voor bloedtransfusie. Hoe bloedcellen aan vaatwanden hechten bijvoorbeeld en hoe die hechting verandert naarmate de cellen ouder worden, is ook zinvol voor stamceltransplantatie. Wij slaan een brug tussen moleculaire processen in cellen en reacties van de vaatwand die belangrijk zijn voor bloedtransfusie en aandoeningen die met ontsteking te maken hebben.”

## Samen met anderen

De expertise van de jonge, veelbelovende Huveneers, is complementair aan de expertise van de afdeling, meent Hordijk. “Als je weet hoe een proces normaal gaat, kun je ook achterhalen waardoor iets mis gaat. Waarom bloedvaten bijvoorbeeld ongewenst doorlaatbaar worden voor bloedcellen en plasma.” Het onderzoek van Huveneers leunt zwaar op microscopische technieken, zoals het tot in groot detail waarnemen van interacties tussen moleculen in cellen in real time. “Ons oog heeft de neiging om dingen in te vullen op grond van een verwachting. Dat is een sterke eigenschap, waardoor je dingen ziet gebeuren”, zegt Huveneers. “Maar het nadeel is dat het oog ook gemakkelijk bedrogen wordt. We moeten dus ook objectief kwantificeren wat we in beelden kunnen laten zien.” Hordijk: “Wij zijn goed in zulke technieken, maar dat moeten we ook samen met andere technieken doen. In de celbiologie is de hoge-resolutie-imaging nu de meest vooruitlopende techniek om nieuwe dingen te ontdekken, meer dan de biochemie. Daaraan proberen wij ons steentje bij te dragen. We kunnen veel dingen in eigen huis, maar de modernste apparatuur is duur. Als je aan het front wilt meelopen, moet je dat samen met anderen doen. Wij doen dat onder andere met het NKI, de Vrije Universiteit en de Universiteit van Amsterdam.”

Op 1 november 2012 is het Werkboek kinderhematologie officieel gepubliceerd op de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Het oude werkboek uit 2001 bestaat niet meer. Dit digitale werkboek is onderverdeeld in de volgende lagen:

- ‘Denken’ (stroomdiagrammen)
  - ‘Doordenken’ (achtergrondinformatie verzorgd door deskundigen van Sanquin Diagnostiek, aangevuld met de kritische blik van Karen de Vooght, klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum, Utrecht)
  - ‘Doen’ (acute kaarten)
- De website zal regelmatig worden geüpdate, met als doel de algemeen kinderarts en de arts-assistent Kindergeneeskunde op elke werkplek te begeleiden in de verschillende differentiaal diagnoses en diagnostische tests binnen de Kinderhematologie.

## Redactie

- De redactie werd gevormd door de kinderartsen:
- Natasja Dors, voorzitter (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven)
  - Heleen van Ommen (Acamisch Medisch Centrum, Amsterdam)
  - Katja Heitink (Flevoziekenhuis, Almere)
  - Marjon Cnossen (Erasmus MC, Rotterdam)

Masja de Haas (arts, manager Immunohematologische Diagnostiek, Sanquin Diagnostiek) heeft in samenwerking met Karen de Vooght (klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum, Utrecht) met een groot aantal medeauteurs zorg gedragen voor nadere informatie over diagnostische testen.

[www.hematologienederland.nl/werkboek-kinderhematologie](http://www.hematologienederland.nl/werkboek-kinderhematologie)

## Seneca's zelfmoord



Peter Paul Rubens  
*De dood van Seneca*, ca. 1612  
Paneel, 185 x 154 cm  
München, Alte Pinakothek

rechts  
*De Afrikaanse visser*, 2e eeuw na Chr  
Zwart marmer, 183 cm  
Parijs, Louvre



Wandelend door de Rubenszalen in de Alte Pinakothek in München word je overstelpt door vleselijke taferelen. Woest buitelandse mannen, erotische rondbuikige vrouwen en mollige peuters vullen de immense doeken, veel rose, veel drukte. En dan sta je opeens voor een serene oude man in donkere tonen. Om hem heen staan slechts enkele mensen in kleren gehuld. De grijsaard maakt een wat hulpeloze indruk, hij neigt door zijn knieën en kijkt omhoog, alsof hij daar zijn redding zoekt, of ziet. Al verhult alleen een lenden-

## Opening Laboratorium voor Celtherapie

doek zijn naaktheid, het tafereel roept allerm minst het beeld op van geweld en erotiek, maar juist van verstillend en contemplatie. Maar, er gutst bloed uit zijn arm. Wat is hier aan de hand? Tekst onderaan op de lijst: 'Der sterbende Seneca'.

Op verdenking van deelname aan een samen-zwering tegen hem werd Seneca door zijn vroegere pupil keizer Nero tot zelfmoord gedwongen. De Romeinse geschiedschrijver Tacitus heeft gedetailleerd beschreven hoe het laatste dramatische uur van Seneca verlopen is.<sup>1</sup> Paulina, Seneca's jonge vrouw, stond erop samen met hem de dood in te gaan en "met dezelfde snede van een mes openen zij de aderen van hun amen", anatomisch een knap staaltje. Uit Seneca's getaande lichaam wilde het bloed maar traag vloeien en ook het doorsnijden van de aderen van zijn benen en knieholten bespoedigde de dood niet. Seneca liet Paulina naar een andere kamer gaan om haar niet verder met zijn lijden te kwellen en ontbood zijn secretaris om zijn laatste overpeinzingen op te schrijven en vroeg een trouwe vriend en geneesheer hem dolle kevel te geven, hetzelfde gif waarmee Socrates was vermoord. Maar ook nu trad de dood niet in, ook niet na dompeling in een wam bad om het proces te versnellen. Hij liet zich naar een stoombad dragen en verstikte tenslotte in de damp.

Binnen de humanistische kringen, waarin Rubens verkeerde, speelde Seneca een belangrijke rol. Hij belichaamde het stoïcisme, een leer waarin matigheid, evenwicht en discipline centraal staan. Bij veel aanhangers hingen voorstellingen van hun geestelijk vader in huis, ook bij Rubens. De wijze waarop Seneca zijn eigen dood bewerkstelligd had was in hun ogen exemplarisch voor de stoïsche levenshouding. Rubens heeft dit onderwerp dan ook verschillende malen afgebeeld, waarbij hij de tekst van Tacitus vrij nauwkeurig volgde.

Op het schilderij in München heeft Rubens de gruwelijke zelfmoord een bijna christelijke lading gegeven. De trouwe vriend die Seneca's linkerarm ondersteunt heeft een aderlaatmes in zijn hand waarmee hij zojuist nog een ader

in Seneca's elleboog heeft aangesneden. Met een boog stroomt het bloed eruit, net zoals in de kerkelijke kunst de bloedstraal uit Christus' borstwond vaak is afgebeeld. Het bloed stroomt in de tobbe, als ware dit een miskelk. Ook de beide Romeinse soldaten met hun speer op de achtergrond verwijzen mogelijk naar afbeeldingen van de lijdensweg van Christus. De omhooggeslagen ogen lijken om hemelse verlossing te vragen. Door de gehurkte jongeling als laatste woord van de wijsgeer 'Virtus' (deugd) te laten opschrijven maakt Rubens het beeld van de heidense Seneca als heilige compleet.

Tijdgenoten prezen Rubens uitbundig vanwege het gebruik van een ware beeltenis van Seneca, een zwart marmere Romeins beeld dat kort voor zijn verblijf in Rome was opgegraven en dat hij veelvuldig had nagetekend. Men was ervan overtuigd dat het de stevende Seneca voorstelde en had het daarom in een antieke marmere kom op een rood porfieren plaat geplaatst, alsof de kom met bloed gevuld was. Rubens heeft op het doek het beeld nauwkeurig nagebootst. Destijds werd het kopiëren van klassieke beelden hoog aangeslagen, Rubens heeft hierover zelfs een hele verhandeling geschreven.<sup>2</sup> Met dit doek bewees hij zijn stelling, dat de ware meester zijn voorbeeld dient te overtreffen 'zodat het niet meer herinnert aan steen': Seneca is op het doek een man van vlees en bloed. Maar de ironie wil dat het Romeinse voorbeeld van Rubens niet Seneca blijkt te zijn maar een Romeinse kopie blijkt van een beeld uit de Griekse oudheid en meest waarschijnlijk een Afrikaanse visser voorstelt.

<sup>1</sup> Tacitus, *Annales*, boek XV:60-64.

<sup>2</sup> 'De imitatione statuarum'



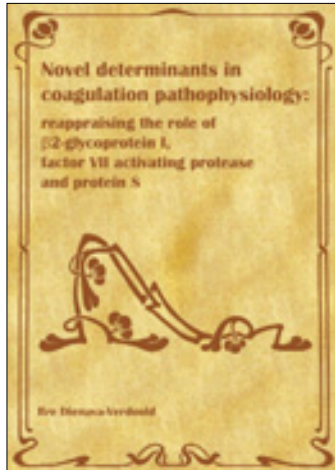
Op 1 november jl. werd het nieuwe Laboratorium voor Celtherapie officieel geopend tijdens een wetenschappelijk symposium. Naast informatie over de dienstverlening van het lab, waren er presentaties over de laatste ontwikkelingen in de toegepaste celtherapie door vooraanstaande deskundigen op dit gebied, zoals prof. dr. Luc Sensebe, EFS, Frankrijk en prof. dr. John Haanen, NKI Amsterdam. De middag werd afgesloten met een feestelijke onthulling van de nieuwe naam.

Het laboratorium is een van de grootste van Nederland. Het is gespecialiseerd in de bewerking van stamcelpreparaten voor ziekenhuizen, maar gaat zich nu ook richten op de productie van Advanced Therapy Medical Products (ATMP's) voor nieuwe cellulaire therapieën. De bewerking van preparaten vindt plaats in een cleanrooms die voldoen aan de laatste GMP-eisen. Het laboratorium werkt voor zowel ziekenhuizen met een regionale als een academische functie en is actief betrokken in de ontwikkeling van nieuwe cellulaire producten voor klinische trials. Het laboratorium is gecertificeerd volgens ISO-9001, ISO-13485 en ISO 14971 en JACIE en hoopt in 2013 ook over een fabrikantenvergunning te beschikken.

Het Laboratorium voor Celtherapie maakt zowel niet-ATMP's, zoals stamcelproducten en therapeutische T-cellen, als AMTP's, zoals mesenchymale stromale cellen, Tumor Infiltrerende Lymfocyten (TIL) en dendritische cellen.



Proefschrift Ilze Dienava-Verdoold



**Ilze Dienava-Verdoold**

29 augustus 2012

*'Novel determinants in coagulation pathophysiology: reappraising the role of beta2-glycoprotein 1, factor VII activating protease and protein S'*

Promotor: Prof. dr. K. Mertens

Co-promotors: Dr. H.J.M.

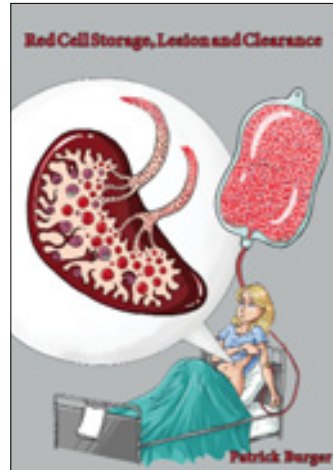
Brinkman en dr. B. de Laat

Universiteit van Utrecht

Hemostase is een strak gereguleerd proces. Ontregelde bloedstolling kan leiden tot ongewenste stolselvorming in bloedvaten (trombose), één van de meest voorkomende doodsoorzaken in de westerse wereld. Het is dus van groot belang alle determinanten die direct of indirect betrokken zijn bij de bloedstolling goed in kaart te brengen. In het in dit proefschrift beschreven onderzoek zijn de volgende potentiële determinanten in pathofysiologische stollingsreacties nader onderzocht: factor zeven activerend protease (FSAP), autoantistoffen tegen beta2-glycoproteïne I (beta2GPI) en proteolytische modificatie van proteïne S. Voor bloedstolling is een reeks van elkaar

opvolgende biochemische reacties tussen stollingsfactoren in plasma essentieel. Dit onderzoek laat zien dat FSAP, ondanks wat zijn naam doet suggereren, niet in staat is om via activering van stollingsfactor VII de vorming van trombine te initiëren. FSAP bleek echter in staat om de bloedstolling te stimuleren door in plasma te binden aan de natuurlijke stollingsremmer TFPI. Complexen tussen beta2GPI en autoantistoffen tegen beta2GPI zijn verantwoordelijk voor het protrombotisch fenotype van patiënten met het antifosfolipide syndroom (APS). Kennis omtrent de vorming van deze autoantistoffen en zijn complexen is essentieel. De verscheidenheid aan beta2GPI peptiden geëxposeerd op MHC-II klasse moleculen aan het oppervlak van uitgerijpte dendritische cellen bleek beperkt, dit ondanks een snelle en efficiënte opname van beta2GPI door onrijpe dendritische cellen. Met behulp van uit B-cellen van APS patiënten geconstrueerde humane monoklonale anti-beta2GPI IgG1 antistoffen kon door middel van epitope mapping domein I en II aangewezen worden als potentiële antistofbindende regio's binnen beta2GPI. Proteïne S is een natuurlijke remmer van de bloedstolling, maar verliest zijn remmende activiteit wanneer deze door onder andere een enzym uit bloedplaatjes wordt geknipt. Bij patiënten met hematologische maligniteiten werd een positieve correlatie gevonden tussen hoeveelheid bloedplaatjes en proteolytische inactivatie van proteïne S. Deze waarneming zou een verklaring kunnen zijn voor de verhoogde kans op trombose in deze patiënten.

Proefschrift Patrick Burger



**Patrick Burger**

18 september 2012

*'Red Cell Storage, Lesion and Clearance'*

Promotor:

Prof. dr. A.J. Verhoeven

Copromotors: Dr. D. de Korte

en dr. R. van Bruggen

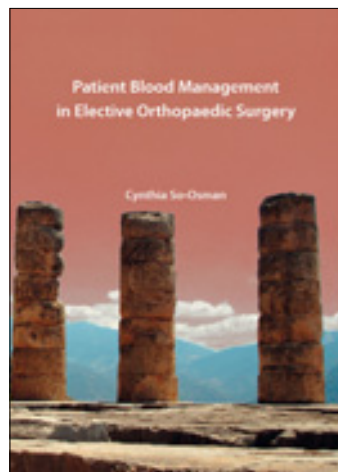
Universiteit van Amsterdam

Een transfusie van rode cellen kan levensreddend zijn voor patiënten die veel rode cellen verliezen, zoals bij een ongeluk of operatie. Rode cellen voor bloedtransfusie worden in Nederland geïsoleerd uit volbloed, gedoneerd door gezonde vrijwilligers. Na isolatie worden de rode cellen gefiltreerd en tot 35 dagen bewaard in een bewaarvloeistof. Echter, tijdens het bewaren van deze rode cellen treden veranderingen op, die leiden tot een snelle verwijdering van rode cellen uit de bloedbaan na transfusie. Om deze veranderingen tegen te gaan is in dit onderzoek een nieuwe bewaarvloeistof getest. Uit meerdere experimenten bleek dat de rode cellen bewaard in de nieuwe bewaarvloeistof gedurende de

35 dagen van bewaren hun energiehuishouding beter op peil wisten te houden. Na het verder bestuderen van de rode cellen bleek dat een glycolytisch enzym, fosfofructokinase, sterk in activiteit werd gestimuleerd, omdat het in de nieuwe bewaarvloeistof meer aan de membranen van rode cellen bindt. Deze binding voorkomt de remming van fosfofructo-kinase door adenosine trifosfaat, waardoor dit enzym een hogere activiteit kan hebben.

Tevens is onderzocht welke veranderingen tijdens het bewaren verantwoordelijk kunnen zijn voor de snelle verwijdering van rode cellen uit de bloedbaan na transfusie. Uit deze studies kwam naar voren dat de rode cellen belangrijke veranderingen ondergaan nadat ze opgewaamd waren bij lichaamstemperatuur. Deze schade was nooit eerder gevonden, want voorgaande studies onderzochten altijd rode cellen direct uit de bewaarzak. Verder laten we zien dat een signaal dat normaal klaring van rode cellen tegengaat, tijdens veroudering van rode cellen omgezet kan worden naar een signaal dat klaring juist bevordert. Dit is een potentieel nieuw mechanisme waarmee verouderde rode cellen kunnen worden opgeruimd door het lichaam.

## Proefschrift Cynthia So-Osman



**Cynthia So-Osman**

31 oktober 2012

*'Patient Blood Management in Elective Orthopaedic Surgery'*

Promotor: Prof. dr. A. Brand en prof. dr. R.G.H.H. Nelissen

Co-promotores:

Dr. A.W.M.M. Koopman-van Gemert

Universiteit van Leiden

Om de kans op een transfusie met donorbloed bij geplande heup- en knie-operaties te minimaliseren, worden zowel een restrictief transfusiebeleid als het gebruik van transfusie-alternatieven aanbevolen. De eerste stap naar optimaal Patient Blood Management zou het implementeren van een strict transfusiebeleid moeten zijn. Met deze maatregel is het gelukt om 36% reductie in gemiddeld rode bloedcel (RBC) gebruik te bereiken en een daling van 13% in het aantal getransfundeerde patiënten, zonder aantoonbare verschillen in kwaliteit van leven. Omdat in deze studie nog steeds 26% van de patiënten getransfundeerd werd, was het een logische tweede stap om het

additionele effect van transfusie-alternatieven op RBC gebruik te evalueren. In een pilotstudie werden verschillende typen post-operatieve drain reïfusiesystemen vergeleken op hun efficiëntie en gebruikersgemak met gelijkwaardig resultaat. In een grotere studie werden drie transfusie-alternatieven onderzocht, namelijk erythropoetine (Epo) als preoperatieve modaliteit, de cell saver voor re-infusie van gewassen wondbloed als intra-operatieve modaliteit, en een drain reïfusiesysteem voor reïfusie van ongewassen wondbloed als postoperatieve modaliteit, met als eindpunten RBC gebruik en kosten-effectiviteit. Bij alle patiënten werd een restrictief transfusiebeleid volgens de Nederlandse CBO Richtlijn Bloedtransfusie gehanteerd. In deze studie bleek Epo de enige effectieve bloedbesparende maatregel te zijn, maar dit was niet kosten-effectief. Het zou enerzijds zinvol zijn om nieuwere transfusie-alternatieven te onderzoeken op hun (kosten-) effectiviteit, en om de patiënt met een verhoogd risico op de noodzaak van een RBC transfusie en op het krijgen van complicaties, te kunnen onderscheiden van de patiënt met een gemiddeld risico hiervoor. Anderzijds zouden we bestaande bloedmanagementprotocollen waarin gebruik gemaakt worden van niet-kosten effectieve modaliteiten, zoals Epo en autoloog wondbloed reïfusiesystemen, onder de loep genomen moeten worden met als doel deze modaliteiten voor de patiënt met een gemiddeld risico te de-implementeren.

## Proefschrift Martine Boks



**Martine Boks**

26 oktober 2012

*'Modulation of immune tolerance. The role of tolerogenic dendritic cells and TNFα'*

Promotor:

Prof. dr. S.M. van Ham

Copromotores:

Dr. J.A. ten Brinke

en dr. J.J. Zwaginga

Universiteit van Amsterdam

Dendritische cellen spelen een belangrijke rol in de regulatie van een immunoreactie. Onderdrukking van ongewenste immunoreacties is belangrijk voor patiënten met een auto-immuunziekte, allergie of afstotingsverschijnselen na orgaantransplantatie. Therapie met immuunsuppressieve (tolerogene) dendritische cellen zou uitkomst kunnen bieden om deze ongewenste immunoreacties specifiek te onderdrukken. Tolerogene dendritische cellen geven immuunsuppressie door reactieve T cellen te onderdrukken en door suppressieve (regulatoire) T cellen te induceren. Verschillende typen tolerogene dendritische cellen werden

bestudeerd met als doel de meest geschikte kandidaat te selecteren voor een cellulair therapie. Het kweken van dendritische cellen met IL-10, een immuunsuppressief eiwit, induceerde de meest tolerogene eigenschappen in dendritische cellen, inclusief de inductie van regulatoire T cellen. Patiënten met bepaalde auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, kunnen vaak effectief behandeld worden met anti-TNF $\alpha$  biologicals. Deze geneesmiddelen remmen TNF $\alpha$ , een eiwit dat een belangrijke rol speelt in immunoreacties, maar schadelijk kan zijn in reumatoïde artritis. De precieze werking van anti-TNF $\alpha$  biologicals is niet bekend. In het tweede deel van dit proefschrift wordt het directe immuunsuppressieve effect van anti-TNF $\alpha$  op T cellen beschreven. Door neutralisatie van TNF $\alpha$  worden zowel de reactieve T cellen geremd als regulatoire T cellen geïnduceerd, dat mogelijk bijdraagt aan de remming van het ziekteproces. Samenvattend laat dit proefschrift zien dat een combinatie van tolerogene dendritische cellen en anti-TNF $\alpha$  biologicals een synergistische immuunsuppressieve werking heeft, die tot een verbeterde therapie zou kunnen leiden.

**Proefschrift**

Pauline van Schouwenburg

**Pauline van Schouwenburg**

16 november 2012

*'Antibodies against Antibodies – Immunogenicity of adalimumab as a model'*

Promotor: Prof. dr. L.A. Aarden

Co-promotoren: Dr. D. Wouters en dr. G.J. Wolbink

Universiteit van Amsterdam

In de afgelopen jaren is er een nieuw soort medicatie ontwikkeld voor de behandeling van reumapatiënten, de zogenaamde biologicals. Het merendeel van de reumapatiënten dat met deze medicijnen behandeld wordt, reageert hier goed op. Bij een deel van de patiënten worden deze medicijnen echter door het lichaam herkend als lichaamsvreemd, waardoor het immuunsysteem wordt geactiveerd en er antistoffen tegen worden gemaakt. Door het maken van antistoffen tegen biologicals reageert de patiënt minder goed op de behandeling.

Adalimumab (Humira) is een van deze biologicals. Uit eerder onderzoek is gebleken dat 17-28% van de behandelde reumapatiënten antistoffen

maakt tegen adalimumab.

Echter, in het merendeel van deze onderzoeken zijn de anti-drug antistoffen (ADA) gemeten met een methode waarin de aanwezigheid van adalimumab leidt tot vals negatieve resultaten. Dit zorgt voor een onderschatting van de frequentie en de hoeveelheid antistoffen die gevormd worden door de patiënten.

Tijdens het onderzoek beschreven in dit proefschrift is een methode ontwikkeld om ADA te kunnen meten in de aanwezigheid van adalimumab. Hiemee bleek dat vergeleken met eerdere studies een veel hoger percentage (53%) van de reumapatiënten ADA maakt tegen adalimumab. Ook bleek dat de hoeveelheid antistoffen die gemaakt wordt bepaald hoe de patiënt op de behandeling reageert.

Bovendien bleek dat een gedeelte van de patiënten na verloop van tijd stopt met het maken van ADA tegen adalimumab.

Verder is aangetoond dat patiënten verschillende antistoffen tegen adalimumab maken. Van deze antistoffen is onderzocht tegen welk gedeelte van adalimumab ze gericht zijn. Het onderzoek toont aan dat alle ADA aan het functionele gedeelte van adalimumab binden, waardoor adalimumab zijn functie niet meer uit kan voeren.

Dit onderzoek toont aan dat patiënten die behandeld worden met biologicals regelmatig onderzocht moeten worden op de aanwezigheid van ADA en op de hoeveelheid geneesmiddel in het bloed.

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

**Nieuwe leden**

Scientific Advisory Board

De Raad van Bestuur van Sanquin Bloedvoorziening laat zich op verschillende gebieden adviseren door een adviesraad. Voor het wetenschapsbeleid bestaat er al sinds het begin van Sanquin een Wetenschappelijke Adviesraad, de WAR. Deze WAR bestond uit een aantal inteme leden en een aantal externe leden. Met ingang van dit jaar zijn de inteme leden vervangen door internationale externe leden en is de WAR omgedoopt in Scientific Advisory Board (SAB).

De SAB adviseert de Raad van Bestuur over alle zaken die betrekking hebben op het onderzoeksprogramma en het onderzoeks- en innovatiebeleid. De SAB heeft ook een rol in de meta-evaluatie van de 5-jaarlijkse site visits van de onderzoeksgroepen.

**Samenstelling**

Voorzitter is Prof. dr René van Lies, directeur Sanquin Research en lid Raad van Bestuur Leden zijn:

- Prof. dr. Adam Cohen (Center for Human Drug Research & LUMC)
- Prof. dr. René de Vries (LUMC)
- Prof. dr. Rick Grobbee (Julius Centrum, Universiteit Utrecht)
- Prof. dr. Paul Kleneman (The Jenner Institute, University of Oxford)
- Prof. dr. Peter Lansdorp (European Research Institute for the Biology of Ageing, Groningen & Terry Fox Laboratory, Vancouver, Canada)
- Prof. dr. Pierre Tiberghien (Etablissement Français du Sang & Université Franche Comté, Besançon, France)
- Prof. dr. Tom van der Poll (AMC)
- Drs. Jan Willem Smeenk (Sanquin Research) treedt op als secretaris.

## Regionaal congres ISBT

Van 2-5 juni 2013 vindt het 23e Regional Congress of the ISBT plaats in de RAI in Amsterdam. In 1994 was de ISBT voor het laatst te gast in Amsterdam. Sanquin is – samen met de Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB) – betrokken bij de wetenschappelijke invulling van het programma, uiteraard in nauw overleg met de algemeen en de wetenschappelijk directeur van ISBT Judith Chapman en Martin Olssen. Professor Ellen van der Schoot, voorzitter van zowel het lokale organisatiecomité als de wetenschappelijke commissie, heeft met haar team een interessant programma gemaakt. Voor het eerst met een Nobelprijswinnaar in een plenaire sessie. Het programma kent een aantal 'tracks' die u door de sessies leiden: donor health and (product) safety, clinical transfusion science, basic transfusion science, transfusion technology and quality en new cellular therapies. In ieder 'track' treft u naast wetenschappelijke sessies ook educatieve sessies, hot topics en postersessies aan. Getracht is om ook sprekers uit naburige wetenschapsgebieden te vragen, om daarmee nieuwe inzichten en innovaties binnen de transfusiegeneeskunde te brengen. Zoals gebruikelijk zijn er ook weer educatieve sessies van de ISBT-Academy en is er veel aandacht voor jonge onderzoekers in de early breakfast sessions en de postersessies. Informatie en registratie: [www.isbtweb.org/amsterdam](http://www.isbtweb.org/amsterdam) In een Nederlandstalige track is eveneens voorzien. U kunt zich hiervoor opgeven op de website van de NVB: [www.nvbtransfusie.nl](http://www.nvbtransfusie.nl)

Janine Stutterheim  
wint Sanquin PhD award

Op 23 november heeft Janine Stutterheim de Sanquin PhD award gewonnen. De prijs werd op de tweejaarlijkse Sanquin Wetenschapsdag uitgereikt door Aart van Os, voorzitter Raad van Bestuur van Sanquin. Naast de award mocht Stutterheim ook een cheque van 2.750 euro in ontvangst nemen. Stutterheim ontving de award voor haar onderzoek naar 'Minimal residual disease detection and monitoring in children with neuroblastoma'. Ze deed haar onderzoek op de afdeling Experimentele Immunohematologie en promoveerde in juni 2011. De andere genomineerden Simon van Haren en Bart-Jan de Kreuk hadden beiden ook een interessant onderwerp met mooie resultaten. Dit maakte het voor de jury zeer moeilijk om een winnaar te kiezen. Na lang overleg kozen zij Stutterheim als winnaar op basis van haar duidelijke verhaal en de gepubliceerde studies in toonaangevende tijdschriften. "Het is onderzoek dat een onderwerp behandelt met een zeer grote klinische relevantie en het is een basis geweest voor andere studies die inmiddels gestart zijn" zo luidde het commentaar van de jury. Naast de AIO-award is er ook een posterprijs uitgereikt. Deze is gewonnen door Fiamma Salemo van de afdeling Hematopoiese met haar poster over 'AU-rich Elements Within the 3' Untranslated Region Govern Translational Regulation of Interferon Gamma in Memory CD8+ T cells'.

Sanquinavonden  
seizoen 2012/2013

23 januari 2013  
Klinische bloedtransfusiestudies  
6 maart 2013  
Kinderhematologie en immunologie  
10 april 2013  
Zwangerschapsimmunisatie

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

## Exposities Galerie Joghem

Sanquin bezit een van de oudste bedrijfscollecties van Nederland. In 1959 startte Joghem van Loghem (wetenschappelijk directeur (CLB) van 1950 tot 1978) met het verzamelen van kunst voor het CLB. De in 1985 opgerichte Kunstcommissie organiseert maandelijks een expositie in de naar Van Loghem genoemde galerie: 'Galerie Joghem'. De maandelijks exposities zijn op werkdagen te bezoeken van 08.30 - 16.30 uur

Januari  
Gerda Wierda  
Februari  
Marjolein van Damme  
Maart  
Renske van Enckevort

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



## Soroya Beacher

# Integrale patiëntenzorg is nodig



Soroya Beacher  
Henk Sunkar  
*Geen titel*, 1988  
Oliepastel met inkt,  
80 x 64 cm

“Veel van onze patiënten komen uit sociaal-economisch zwakke groepen en worden soms helemaal niet behandeld”, zegt Soroya Beacher oprichtster en drijvende kracht van OSCAR (Organisation for Sickle Cell Anemia Relief) Nederland, een multi-etnische organisatie voor mensen met sikkelcelziekte en thalassemie. Beacher werd geboren in Engeland, waar zij ook haar degree in nursing behaalde. In het dagelijkse leven is ze sales manager bij een bedrijf in medische apparatuur. In Engeland kwam zij in contact met mensen met sikkelcelanemie en thalassemie en werd vrijwilliger bij de Engelse stichting OSCAR. “In mijn familie, mijn vader komt uit India, waren ook veel mensen drager van de ziekte.” Sikkelcelziekte is een erfelijke bloedziekte, waarbij de normale ronde rode bloedcellen in een sikkelvorm veranderen. Dit blokkeert de bloedtoevoer naar kleinere bloedvaten, met zeer pijnlijke crises tot gevolg. De meeste van de ca. 1200 patiënten in Nederland hebben een Afrikaanse, Arabische, Surinaamse of Aziatische achtergrond. Thalassemie is een vorm van erfelijke en chronische bloedarmoede waarbij het hemoglobine niet goed wordt aangemaakt. “Omdat mijn moeder Nederlandse is wilde ik de taal leren en kwam 1986 naar Nederland, waar ik in verschillende ziekenhuizen ging werken, en weer patiënten met sikkelcelanemie tegenkwam. In Nederland hadden artsen toen in tegenstelling tot Engeland weinig kennis over de behandeling van deze patiënten, die er vaak alleen voor stonden. In 1987 heb ik in Nederland OSCAR opgericht, met een bestuur van familie en vrienden, met eigen middelen en donaties omdat we geen subsidie kregen. Men zag de aandoeningen niet als een probleem, maar als een zeldzame ziekte. De ziekte is moeilijk uit te leggen en artsen maken vaak geen onderscheid tussen dragers en patiënten. Een drager heeft 50% kans om het aangetaste gen door te geven, twee dragers samen hebben daarmee 25% kans op een kind met sikkelcelziekte. Mensen zijn vaak niet op de hoogte dat ze drager zijn. Door migratie komen er steeds meer mensen die drager zijn, waardoor het risico op patiënten met de aandoening steeds groter wordt. In Engeland is de diagnostiek goed geregeld, daar daalt het aantal patiënten door advies inzake partnerkeuze en door pre-

natale diagnostiek met de mogelijkheid van selectieve abortus. In Nederland is de test op sikkelcelanemie in 2007 opgenomen in de hielprik, maar er blijven problemen omdat dragerschap niet wordt doorgegeven.”

In 2002 ontving de stichting wel subsidie. Toen zijn de thalassemiepatiënten erbij gekomen. Er zijn in Nederland ca. 250 mensen met thalassemie waarvan meer dan 60% nog kind is. Zij worden voornamelijk behandeld met bloedtransfusies, maar krijgen daardoor vaak last van ijzerstapeling, waardoor hun organen worden aangetast. Tegenwoordig bestaat de mogelijkheid van beenmergtransplantatie, waardoor de patiënten kunnen genezen. De stichting heeft inmiddels 500 leden. In 2013 krijgt de stichting een Medische Adviesraad, die onder andere gaat werken aan een protocol voor behandeling. “Als Stichting hebben wij folders voor patiënten met informatie over preventie, behandeling, voeding en onderzoek. Ook hebben we informatiekaartjes voor huisartsen. Wetenschappelijk onderzoek is heel belangrijk en kan kostenbesparend zijn voor de toekomst.” Beacher gaat regelmatig naar congressen en neemt dan ook patiënten mee, om lotgenotencontact te bevorderen. “Het is belangrijk dat patiënten mondiger worden en bij hun behandelaar aandringen op voldoende informatie en goede zorg.” Ook OSCAR wordt getroffen door beperking van de subsidie. “Deze maatregel leidt tot een verzwakking van de patiëntenorganisatie, de creativiteit gaat achteruit als je geen geld hebt.” In november bestond de stichting 25 jaar “Dat hebben we gevierd in de Efteling, met een educatief symposium, mede gesponsord door Sanquin. Sanquin is een rode draad in onze organisatie. Patiënten zijn vaak bang voor bloed, vanwege hun cultuur maar ook vanwege transfusiegerelateerde problemen zoals antistofvorming bij polytransfusees. Terwijl Nederland toch de veiligste bloedtransfusie ter wereld heeft.” “De aandoeningen blijven lastig, ook door de grote verschillen in culturele achtergronden. Mijn grootste wens is dat er integrale zorg komt voor deze patiënten, dat er meer kennis is bij artsen en dat er goede communicatie is tussen artsen. Zo krijgen deze patiënten evenveel kansen als ieder ander”

[www.oscarnederland.nl](http://www.oscarnederland.nl)