



Sanquin

2 10

2

Actueel

3

Redactioneel

4

Niet verspillen, maar goed gebruiken

Wat doet Sanquin met bloedproducten die niet nodig zijn voor Nederlandse patiënten?

8

De gouden tijd van Briët

Ernest Briët, lid van de Raad van Bestuur, gaat in juni 2010 met pensioen.

10

Fagocytenlab onderzoekt onbegrepen infecties

Sanquin test kwaliteit van witte bloedcellen.

12

Quartslag: sneller implementeren en betere dienstverlening

Aansturing bloedorganisatie van regionaal naar procesmatig.

13

Cellulaire therapieën bij Sanquin

Sanquin levert kennis en faciliteiten om deze nieuwe therapieën naar de kliniek te brengen.

14

Recente publicaties

Fotografie Raimond Wouda

Fotograaf Raimond fotografeert 'Ontmoetingen' bij Sanquin.

23

Pathogeenreductie door middel van Intercept in bloedproducten

Behandeling van bloedproducten met Intercept biedt geen voordelen.

24

Invoering van test op Q-koorts voor donors in risicogebieden

Sanquin test het bloed van donors uit gebieden waar de Q-koorts voorkomt.

28

Thuis aan het infuus

Thuisbehandeling met immunoglobulinen van zwangere vrouwen met risico van afbraak bloedplaatjes ongeboren kind.

30

Ijskoud niet altijd de beste

AMC en Sanquin werken aan een nieuwe bewaarmethode voor donororganen.

32

Kunstbloed

Meester van de Levensbron: Gregoriusmis.

33

Proefschriften

35

Nieuws en agenda

36

Profiel

Jacques Neefjes, Ombudsman van Sanquin.

Bloedbeeld

Sanquin introduceert nieuw Cetor

Het C1-esterase-remmerproduct van Sanquin, Cetor (RVG 19303), is verbeterd. Cetor kan nu ook bij kamertemperatuur worden bewaard. Aan de bereidingswijze is een 15 nm filtratie-stap toegevoegd als extra bescherming tegen de overdracht van bloedoverdraagbare virussen.

Cetor wordt gebruikt bij de behandeling van erfelijk en verworven angio-oedeem. Deze ziekte wordt gekenmerkt door aanvallen van zwellingen (oedeem) zowel in de huid als dieper in het lichaam. De ziekte wordt veroorzaakt door een defect gen voor het eiwit C1-esterase-remmer. Een tekort aan goed werkend C1-esterase-remmer leidt ertoe dat een cascade van elkaar activerende eiwitten te laat of onvoldoende wordt geremd. Daardoor worden de wanden van de kleinere bloedvaten doorlaatbaar en treedt vocht naar buiten in de weefsels, dat tot oedeem leidt. Suppletie therapie met Cetor kan ingezet worden voor zowel de preventieve als acute behandeling van angio-oedeem aanvallen.

Het eerste C1-esterase-remmer product werd in 1972 beschikbaar gesteld. Het verbeterde Cetor betreft de vierde generatie van C1-esterase-remmer producten voor Sanquin en is sinds begin van 2010 beschikbaar.

www.plasmaproducten.nl

Albuman vervangt Cealb en GPO

Sanquin heeft haar assortiment albumineproducten gewijzigd. Directe aanleiding is de harmonisatie van de bereidingswijze. Sanquin maakt voor diverse markten (nationaal en internationaal) albumineproducten. Door te kiezen voor één bereidingswijze wordt de doelmatigheid vergroot.

Voor de Nederlandse markt heeft dit als consequentie dat Cealb (albumine 20%, RVG 16910) en GPO (albumine 4%, RVG 16911) worden vervangen door respectievelijk Albuman 200 g/l (RVG 103595) en Albuman 40 g/l (RVG 103594).

De harmonisatie van bereiding brengt enkele wijzigingen met zich mee. Albuman 200 g/l bevat als stabilisator 20 mmol/l caprylaat, terwijl Cealb 2 stabilisators bevat, namelijk 20 mmol/l caprylaat en 20 mmol/l mandelaat. Het natriumgehalte in Albuman 200 g/l is 100 mmol (2,3 g/l) versus 145 mmol/l (3,3 g/l) in Cealb.

Sanquin heeft in het begin van 2010 Albuman 200 g/l 50 en 100 ml ter vervanging van Cealb 50 en 100 ml op de Nederlandse markt geïntroduceerd. De introductie van Albuman 40 g/l ter vervanging van GPO zal later dit jaar plaatsvinden.

www.plasmaproducten.nl

MITCH studie van start

In het Julius Centrum is begin juni de MITCH studie van start gegaan: Modeling emerging Infections in the Transfusion CHain. Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een generiek risicomodel waarmee beleid ten aanzien van opdoemende infecties kan worden onderbouwd.

Het is de bedoeling dat in het uiteindelijke model verschillende viruskarakteristieken kunnen worden ingevoerd en dat op basis daarvan informatie wordt gegenereerd over de kans op verspreiding, de omvang van de verspreiding van de ziekte, de ziektelast en de kosteneffectiviteit van (verschillende) interventiestrategieën. Een dergelijk model omvat, naast de karakteristieken van verschillende infecties die betrekking hebben op de verspreiding en de ernst van de ziekte, ook informatie over het proces van bereiding van bloed- en plasmaproducten, kennis van de transfusieontvanger en de effectiviteit van verschillende interventiestrategieën. Daar waar kennis niet voorhanden is (zoals veelal het geval bij opdoemende infecties), zal gebruik worden gemaakt van gestructureerde interviews met experts op het gebied van infectieziekten om naast een puntschatting van de waarde van modelparameters ook een beeld te krijgen van de onzekerheid hieromtrent.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met mensen van het Utrecht Centre for Infection Dynamics (UCID) een samenwerking van RIVM en Julius Centrum, dat is gespecialiseerd in het modelleren van infectieziekten.

www.juliuscentrum.nl/tta

Bloedbeeld is een uitgave van Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Het blad verschijnt 4 maal per jaar in een oplage van 25.000 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, Dirk Roos, Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk, Jan Voorberg, Hans Zaaijer, Ruud Zoethout en Jaap Jan Zwaginga

Medewerkers

John Ekkelboom, Maarten Evenblij, Mart Janssen, Frank van Kolfschooten, Noor van Leeuwen, Pieter Lomans, Angela Rijnen en Arthur van Zuylen

Fotografie

Ineke Oostveen en Raimond Wouda (fotokatern)

Ontwerp

Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan
Druk
Cliteur, Amsterdam

Redactieadres

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 gegevensbestand van Cegedim Dendrite.

© Bloedbeeld

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

ISBN 1572-803X

Kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid staan hoog in het vaandel van Sanquin.

Dat betekent dat wij zorgvuldig omgaan met de donatie van de donor en dat we alle componenten van het bloed en het plasma optimaal benutten. Componenten die we niet nodig hebben stellen we beschikbaar aan het buitenland. Niets wordt verspild. Op het gebied van veiligheid laat Sanquin zich niet verrassen door opdoemende infecties die mogelijk bloedoverdraagbaar zijn. Van *Coxiella burnetii*, de bacterie die Q-koorts veroorzaakt, staat niet vast dat deze bloedoverdraagbaar is, maar Sanquin test uit voorzorg alle donaties uit de risicogebieden.

Sanquin gaat zich ook richten op het ter beschikking stellen van kennis en faciliteiten voor de ontwikkeling van cellulaire therapieën.

U kunt de edities van Bloedbeeld ook vinden op de website van Sanquin:

www.sanquin.nl/bloedbeeld



Niet verspillen, maar goed gebruiken

Het is een punt dat vragen oproept. Wat doet Sanquin met bloedproducten die voor de behandeling van patiënten in Nederland niet nodig zijn, die 'over' zijn? Donors geven hun bloed om medemensen te helpen. Dan verwachten ze dat het bloed wordt gebruikt. "Bloedproducten benutten we maximaal", verzekert Paul Strengers, directeur Medische Zaken en Productontwikkeling van Sanquin Plasma-producten. "We leveren producten die uit bloedplasma worden gemaakt aan het buitenland als er in Nederland geen gebruik van kan worden gemaakt. Dat doen we om de donaties van die half miljoen Nederlandse donors optimaal te benutten. Sanquin heeft altijd aandacht gehad voor patiënten over de grenzen. Bloedcomponenten worden ook beschikbaar gesteld voor noodhulp, voor de Verenigde Naties bijvoorbeeld. "

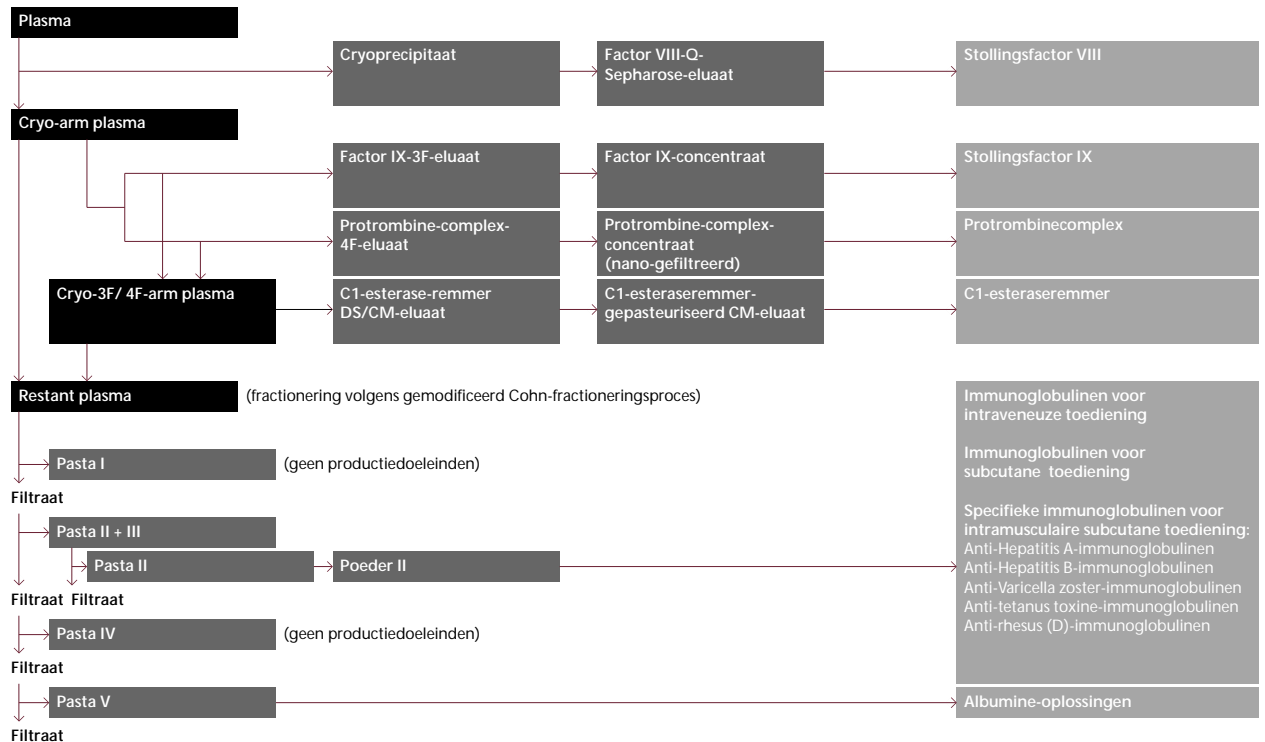
Het Nederlandse systeem van bloedvoorziening is gebaseerd op vrijwilligheid en zelfvoorziening en geschiedt 'om niet'. Dat betekent dat donors vrijwillig bloed geven, ze niet betaald krijgen voor hun donatie en dat er in principe in Nederland zoveel bloed moet worden opgehaald dat daarmee kan worden voorzien in de Nederlandse behoefte aan bloed en bloedproducten. Het aloude idee van de bloeddonor die een zakje kostbaar

levensvocht afstaat voor een patiënt of verkeersslachtoffer elders in het land, geldt vandaag nog evengoed als begin jaren '30 van de vorige eeuw, toen het systeem van bloedbanken in Nederland werd opgezet. Maar er is wel het een en ander veranderd. Bloed bevat cellen (rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes) en plasma met daarin ruim 200 verschillende eiwitten die een plaats hebben in het goed functioneren van het lichaam. Tegenwoordig zijn het niet meer de rode bloedcellen die de vraag naar bloed bepalen, maar eiwitten die worden gehaald uit het bloedplasma. Het gedoneerde bloed is daarmee niet minder levensreddend dan vroeger. Integendeel, er kunnen veel meer mensen dan vroeger profiteren van één donatie. Naast rode bloedcellen en bloedplaatjes wordt ook een keur aan eiwitten uit het bloed gehaald. Eiwitten die van belang zijn voor de behandeling van een breed scala van patiënten met aangeboren of verworven stollingsafwijkingen zoals hemofilie (bloederziekte), of met bepaalde ontstekingen en infecties, brandwonden of diverse afweer- of andere immunologische stoornissen.

Behoefte wordt bepaald door immunoglobulinen Tot een aantal jaren geleden waren de rode bloedcellen bepalend voor de hoeveelheid bloed die in Nederland nodig was. Het grootste gedeelte daarvan werd ingezet voor ongevalslachtoffers die veel bloed hadden verloren of voor patiënten die een operatie ondergingen. Hoewel het aantal gecompliceerde operaties dat jaarlijks wordt uitgevoerd de afgelopen decennia is gestegen, is de hoeveelheid transfusiebloed die daarbij nodig is aanzienlijk afgenomen. Ondermeer door bloedsparende technieken en een rationeler transfusiebeleid. Intussen zijn de mogelijkheden om eiwitten te winnen uit het bloedplasma aanzienlijk toegenomen. Door de toenemende kennis over het ontstaan van ziekten en de betrokkenheid van plasma-eiwitten daarbij, en door geavanceerdere scheidingstechnieken, kan voor steeds meer van zulke eiwitten een nuttige bestemming voor patiënten worden gevonden. Voorbeelden daarvan zijn de immunoglobulinen, de afweer- of antistoffen, die worden ingezet bij patiënten met infecties en auto-immuunziekten, verschillende stollingsfactoren die levensreddend zijn voor patiënten met stollingdeficiënties zoals hemofilie, en het C1-esteraseremmerconcentraat dat soelaas biedt aan patiënten met aanvallen van ernstige, soms levensbedreigende zwellingen. Sinds een aantal jaren bepaalt de behoefte aan immunoglobulinen die intraveneus worden toegediend het aantal benodigde bloeddonthaties in Nederland. Die antistoffen kunnen worden gehaald uit een zogeheten 'volbloed' donatie: een zak met bloed (plasma en cellen) zoals dat bij de afname uit het lichaam komt. Deze eiwitten kunnen echter ook worden verkregen uit een donatie van alle bloed-

“Het is onze plicht om zoveel mogelijk eiwitten uit het plasma te halen”

Schematische weer-gave (in grote lijnen) van het plasma-fractioneringsproces, zoals Sanquin het uitvoert



plasma. Via een speciale techniek wordt tijdens de donatie het afgestane bloed gescheiden in cellen en plasma. De rode en andere bloedcellen worden aan de donor terug-gegeven en het plasma wordt in een zak opgevangen. Door deze plasmaferese bestaat de donatie louter uit bloedplasma waarin eiwitten aanwezig zijn. In 2009 bestond ongeveer een derde van de in totaal 850.000 donaties uit plasma en tweederde uit vol bloed.

Optimaal benutten plasma

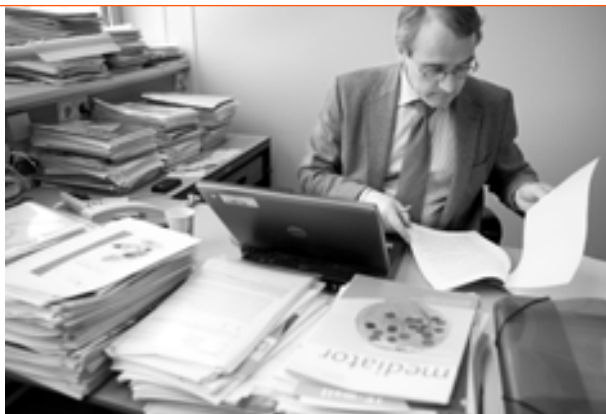
“Wij beschouwen het als een plicht ten opzichte van onze donors om zoveel mogelijk van die eiwitten uit het plasma te halen”, zegt Strengers. “Wij benutten onze productiefaciliteit en onze technologie maximaal, zodat zoveel mogelijk producten uit het gedoneerde plasma beschikbaar komen voor patiënten in Nederland en het plasma optimaal wordt gebruikt waardoor zo min mogelijk nuttige stoffen worden verspild.”

Omdat de vraag naar intraveneus immunoglobuline die in Nederland nodig is bepaalt hoeveel plasma moet worden ingezameld, terwijl andere eiwitten in dat plasma ook voor de behandeling van patiënten van nut zijn, betekent dit dat niet alle andere plasmaproducten volledig in Nederland

kunnen worden ingezet. Bovendien zijn er onderdelen van het bloedplasma die Sanquin, vanwege haar productie-proces, niet zelf verder kan verwerken. Strengers: “Wat Sanquin in haar productieproces niet zelf kan gebruiken, proberen wij als tussenproduct te verkopen aan andere instellingen, zodat we niets hoeven te verspillen. Dat kan een partner zijn in een ander Europees land die op een vergelijkbare wijze werkt als Sanquin zoals het Laboratoire Français de Fractionnement et Biotechnology (LFB) in Frankrijk. Het kan ook een commercieel bedrijf zijn dat belangstelling voor onze grondstof heeft. Ook verkopen we eindproducten die niet voor de Nederlandse patiënten nodig zijn, zoals stollingsfactoren en albumine, voor de behandeling van patiënten buiten Nederland.”

Dat betekent dus dat Sanquin ‘verdient’ aan de verkoop van producten en tussenproducten aan het buitenland. Terwijl de donors hun bloed ‘om niet’ afstaan. Strengers: “Het ‘om niet’ afstaan heeft een ethische achtergrond en draagt sterk bij aan de veiligheid van de bloedcomponenten. Maar, Sanquin vraagt ook geld voor haar bloed- en plasma-producten in Nederland. Anders dan veel mensen denken, krijgt Sanquin geen subsidie van de overheid. Haar werkzaamheden moeten worden bekostigd uit de opbrengst van

Paul Strengers ('s Hertogenbosch, 1951) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Leiden. Hij startte zijn medische carrière als transplantatie-coördinator bij het AMC in Amsterdam. In 1986 werd hij hoofd van de Medische Afdeling van het CLB. Daar was hij ook van 1999-2003 medisch directeur van de CLB Bloedbank. Sinds 2001 is hij unit directeur Medische Zaken en Productontwikkeling van Sanquin Amsterdam en CAF-DCF in Brussel. Strengers is actief op het gebied van hemofilie, remmers tegen factor VIII, bloedstolling en anti-stollingstherapie, intraveneuze immunoglobulinen, hemovigilantie en farmacovigilantie en kwaliteit, ethiek en organisatie van bloedtransfusie. Strengers is o.a. secretaris-generaal van de International Society of Blood Transfusion (ISBT), vice-voorzitter van de WHO Expert Committee on Biological Standardisation, section Blood, en lid van diverse nationale en internationale adviesorganen.
p.strengers@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/paul-strengers/9/156/a67>



de bloedproducten. Dat geldt niet alleen voor algemene kosten, zoals gebouwen en productie-faciliteiten, maar ook voor verbetering van de diagnostiek, wetenschappelijk onderzoek en innovaties in het productieproces die Sanquin uitvoert. Die worden bekostigd uit de opbrengst van onze producten en diensten. Om een hogere efficiëntie te realiseren, zetten we onze productiefaciliteiten ook in voor het opwerken van plasma uit andere landen.”

Investeren bedrijfsresultaat

In 2009 bedroeg de omzet van Sanquin 336 miljoen euro en behaalde Sanquin een positief bedrijfsresultaat. Dat zou je ‘winst’ kunnen noemen, maar de Stichting Sanquin Bloedvoorziening mag geen winst maken ter verdeling onder personen, zoals aandeelhouders. Een eventuele winst wordt ondermeer geïnvesteerd in research, de verbetering van de productieprocessen, het verbeteren van de bloedtransfusie en in noodzakelijke financiële reserves voor mindere tijden. Strengers: “Mede daardoor behoort de bloedtransfusiegeneskunde in Nederland tot de beste ter wereld. Daarnaast krijgt Sanquin voor het wetenschappelijk onderzoek subsidies van algemene gezondheidsfondsen zoals de Hartstichting en het Reumafonds, maar de infrastructuur voor het onderzoek moet Sanquin wel zelf betalen.”

“Sanquin wil dat zoveel mogelijk patiënten baat hebben bij de eiwitten die kunnen worden geïsoleerd uit het plasma van donors”, stelt Strengers. “Dat kunnen uiteindelijk ook buitenlandse patiënten zijn. Je moet ook optimaal gebruik maken van de beschikbare technologie. Sommige producten kun je alleen maar rendabel maken als dit in een voldoende groot volume gebeurt. Voor een klein land als Nederland is dat niet altijd haalbaar. Daarom werken we nauw samen met onze Belgische en Franse zusterorganisaties en verwerken we ook voor hen plasma in onze productiefaciliteiten. Dit zijn zeer kostbare processen, die moeten voldoen aan de voorwaarden die binnen de farmaceutische industrie worden gesteld.

Door de samenwerking met zusterorganisaties kunnen zowel zij als wij steeds betere producten aan patiënten blijven aanbieden.”

Scheidingstechniek

Het verwerken van bloed tot producten is vergelijkbaar met het bewerken van rauwe melk (ook een eiwit) in zijn verschillende componenten. De eerste scheiding behelst die tussen het plasma en de witte en rode bloedcellen. Dat kan al gebeuren bij de bloedafname, de plasmaferese, waarbij de cellen aan de donor worden teruggegeven. In het productielaboratorium leidt de scheiding tot een fractie met rode bloedcellen en één met bloedplaatjes, die zijn bestemd voor patiënten in ziekenhuizen. Bloedplaatjes, die zijn betrokken bij de bloedstolling, kunnen maximaal zeven dagen worden bewaard, de rode bloedcellen maximaal vijf weken. Een deel van het plasma dat overblijft na die scheiding wordt bewaard zodat het later ook aan patiënten kan worden gegeven. De bewaartijd in de diepvries van dit quarantaineplasma is twee jaar.

Het grootste deel van het plasma gebruikt Sanquin voor de productie van de lang houdbare bloedproducten, voornamelijk eiwittenconcentraten die dienen als geneesmiddel. De belangrijkste daarvan zijn de immunoglobulinen ter bestrijding van infecties, stollingsfactoren voor patiënten met stollingsdeficiënties zoals hemofilie, albumine dat wordt gebruikt bij patiënten die veel albumine hebben verloren, bijvoorbeeld door brandwonden, en proteasemmers voor specifieke groepen van patiënten zoals patiënten met erfelijk angio-oedeem. Specifieke immunoglobulinen zijn concentraten van antistoffen tegen bijvoorbeeld hepatitis B, tetanus, waterpokken en de hemolytische ziekte van de pasgeborene (rhesus-baby's). Op dit moment haalt Sanquin, via geavanceerde scheidingstechnieken, ruim 18 verschillende geneesmiddelen op basis van eiwitten uit het plasma van donors.

Plasmaproducten vallen in Nederland onder de Geneesmiddelenwet. De technieken voor zowel de fractionering van eiwitten als het filteren van virussen veranderen voortdurend onder invloed van de nieuwste wetenschappelijke en technologische inzichten.

Het boekje Van bloed tot geneesmiddel, dat is te downloaden via www.sanquin.nl, gaat dieper in op de productie van plasmaproducten en de toegepaste veiligheidsstappen.

De gouden tijd van Briët



Ernest Briët (Voorst, 1945) trad in 2005 toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin. Hij studeerde geneeskunde en deed promotieonderzoek aan de Rijksuniversiteit Leiden. Tot 1994 was hij daar internist-hematoloog, onderzoeker erfelijke bloedstollingsziekten en hoogleraar hemostase en trombose. Daarna was hij tot 2010 hoogleraar inwendige geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Van 2001-2005 was hij lid van Raad van Bestuur van het AMC in Amsterdam. Sinds 2005 is hij hoogleraar epidemiologie van de bloedtransfusie aan de Rijksuniversiteit Leiden.

Ernest Briët verlaat in juni na vijf jaar de Raad van Bestuur van Sanquin. Hij was daarin verantwoordelijk voor medische en wetenschappelijke zaken. Daarnaast was hij directeur van de divisie Research, een combinatie die hem uitstekend beviel. "Abstract besturen is leuk en aardig maar om echt te weten waar het over gaat is het belangrijk om direct met de mensen te communiceren, zonder een directeur ertussen. Ik ben niet van de school van de bestuurlijke afstand."

Wat trof u vijf jaar geleden aan?

"Bepaald geen ruïne. Toen ik aantrad was Sanquin al de beste bloedvoorzieningsorganisatie ter wereld, maar het fusieproces was nog niet helemaal klaar. Sanquin bestaat pas sinds 1998, voor die tijd waren er niet minder dan 22 onafhankelijke bloedbanken, die allemaal hun eigen bestuur en spelregels hadden. Het is heel knap dat het is gelukt om daar na de fusie tussen bloedbanken en CLB één geheel van te maken, maar veel was nog niet geüniformeerd, wat voor een bedrijf met heel strenge kwaliteitseisen van groot belang is. Operatie Quartslag (zie ook p12) waar we nu mee bezig zijn, waarbij we de bloedbanken functioneel gaan aansturen in plaats van regionaal, kun je zien als nog weer een stap naar de voltooiing van die fusie van 1998. Dat geldt ook voor de stap om de onderzoeksafdelingen van de vier overgebleven bloedbanken functioneel onder te brengen in de divisie Research. En voor de diagnostische laboratoria, die traditioneel deels in die bloedbanken zaten en nu bij elkaar worden gevoegd in de divisie Diagnostiek in Amsterdam."

Hoe heeft het wetenschappelijk programma zich onder uw leiding ontwikkeld?

"Ik had wel de functionele leiding over de onderzoeksafdelingen van de bloedbanken maar hiërarchisch bleef het een ingewikkelde constructie. Vraag was of we dat moesten centraliseren en naar Amsterdam halen. Maar we hebben al jaren een sterke klinische groep in Leiden, die goed samenwerkt met het LUMC. Die mensen kennen elkaar, lopen bij elkaar binnen en verzinnen leuke onderzoeks-

plannen. Als je dat daar weghaalt snijd je jezelf in de vingers. We willen het wel centraal aansturen, maar laat het maar op de plek waar het ingebed is. We hebben op 26 mei jl. een overeenkomst getekend met het LUMC voor een gezamenlijk virtueel centrum voor klinisch bloedtransfusieonderzoek bij patiënten van het Jon J. van Rood Centrum voor transfusiegeneeskunde onderzoek. In Amsterdam bestaat al jaren een samenwerkingsverband voor immunologisch onderzoek tussen de divisie Research en het AMC in het Landsteiner Laboratorium. Een derde soortgelijke verbinding hebben we met het Julius Centrum in het UMC Utrecht, waar epidemiologen zitten met wie we samenwerken op het gebied van transfusion technology assessment, risico- en kostenbatenanalyses."

En wat is er veranderd binnen Sanquin zelf?

"Los van de versterking van die bestaande onderzoekskernen heb ik het wetenschappelijk programma proberen te laten aansluiten bij de taakstelling van Sanquin. Sommige onderzoeklijnen bestonden al voor de fusie, maar pasten na 1998 minder goed. Je kunt proberen dat met de harde hand bij te buigen, maar dat was gelukkig niet nodig. We hebben een strategie voor de lange termijn uitgestippeld en dan gaan mensen zelf om zich heen kijken of er elders geen betere inbedding mogelijk is voor hun programma. Op die manier zijn een aantal voortreffelijke groepen vertrokken bij Sanquin, bijvoorbeeld die van Hanneke Schuitemaker. Zij zit nu met haar HIV-onderzoek in het AMC beter op haar plek en wij werken nog veel met haar samen. Door haar vertrek was er in mijn divisie ruimte om een afdeling op te zetten voor bloedoverdraagbare infecties, iets wat van groot belang is voor Sanquin. Daarvoor is medisch microbioloog Hans Zaaijer overgekomen uit het AMC. Ook de allergologische groep van Ronald van Ree is vertrokken naar het AMC en werkt daar nu samen met de keel-, neus- en oorartsen. Daardoor kunnen wij ons weer meer concentreren op het onderzoek aan antistoffen ten behoeve van de divisie Plasma-producten."

Interactieve workshop over HAE

Kan Sanquin ook een rol spelen in het innovatieve veld van cellulaire therapieën?

“We hebben een consultancybureau laten uitzoeken of er in het land belangstelling bestaat om Sanquin te laten fungeren als dienstverlener voor het faciliteren, leveren, bewerken, testen, bewaren en uitgeven van producten voor cellulaire therapieën. Academische ziekenhuizen moeten niet allemaal zelf een GMP-faciliteit voor cellulaire producten in de lucht proberen te houden, want dat kost veel te veel geld. Maar in dit stadium willen onderzoekers het nog wel zelf doen. Het is moeilijk in te schatten wanneer het moment komt dat onderzoekers het fijn vinden om een deel van de routine uit te besteden aan Sanquin. In ons nieuwe lab komt in elk geval ruimte voor een stamcel-faciliteit. Wij hebben nu vier plannen om met samenwerkingspartners een cellulair product voor een klinische toepassing te onderzoeken (zie ook p13). Zo kunnen we aan de partners laten zien dat wij meerwaarde bieden zowel aan de ‘natte kant’ in het laboratorium, als door kennis van en hulp bij de regelgeving van de CCMO. Onze eigen wetenschappelijke niche willen wij smal houden om concurrentie met onze partners te vermijden. Daarin past bijvoorbeeld het onderzoek aan de ontwikkeling van rode bloedcellen uit stamcellen. Voor die onderzoekslijn komt Marieke von Lindern over uit het Erasmus Medisch Centrum, als hoofd van een nieuwe afdeling die we Hematopoiesis gaan noemen.”

Waar kwam het geld vandaan voor alle vernieuwingen?

“Ik heb de afgelopen vijf jaar in de comfortabele positie verkeerd dat er meer geld te investeren was, onder meer omdat de minister ermee instemde dat Sanquin in de begroting meer plaats ging inruimen voor research en development. We verdienen zelf geld met de productie van immunoglobulinen en met de productie van een C1-esteraseremmer voor patiënten met hereditair angio-oedeem, een ziekte waarbij je pijnlijke uit- en inwendige zwellingen krijgt. De Amerikaanse patiëntenvereniging klopte bij ons aan omdat dat product in de VS niet bestond. We maken het product nu uit Amerikaans plasma en

verkopen het daar nu via een partner en het is bijna niet aan te slepen. Ook hebben we een grote subsidie van de Landsteiner Stichting gekregen voor de cellulaire therapieën.”

Wat vindt u uw belangrijkste wapenfeit als het gaat om medische zaken?

“De verbetering van de monitoring van de bloedveiligheid. Dat is voortgekomen uit een vraag van de accountant, die mij vroeg of wij met het oog op claims wel voldoende inzicht hadden in de risicobeheersing van de bloedveiligheid. Ik heb daarna met onze secretaris Medische Zaken alles in kaart gebracht en onze systematiek gereorganiseerd. We hebben nu onder de Medische Adviesraad een werkgroep bloeioverdraagbare infecties, die alle potentieel verontrustende signalen uit de hele wereld oppikt. We bespreken elke veertien dagen of we die signalen aanleiding zijn voor maatregelen.”

Vindt u het jammer dat u met pensioen gaat?

“Ik had er misschien nog twee jaar aan vast kunnen plakken, maar daar voelde ik niet voor. Ik heb hier een gouden tijd gehad, met een aangenaam bestuur en aardige collega's. Ik blijf wat werkjes doen voor Sanquin, opgeteld een dag in de week. Ik vind het leuk dat ik nu de tijd heb om meer samen met mijn vrouw te doen. En ik kan me nu ook meer richten op het tuinieren, dat ik de afgelopen jaren als hobby heb ontdekt. Dat is zo veelzijdig: je bent buiten, kunt in de aarde wroeten, je moet iets van planten weten, van taxonomie, van ordenen en opruimen, van esthetiek. Het lijkt eigenlijk wel wat op besturen.”

Expositie

Ter gelegenheid van het afscheid van Ernest Briët is er in Galerie Joghem van Sanquin een speciale expositie van kunstenaar Heske de Vries.

Meer informatie: www.exposities.sanquin.nl

Op 26 maart vond in Amsterdam de internationale workshop over hereditair angio-oedeem (HAE) plaats. Ter gelegenheid van de introductie van een verbeterde versie van Cetor, C1-esteraseremmer product, faciliteerde Sanquin een scientific board om een wetenschappelijk programma samen te stellen.

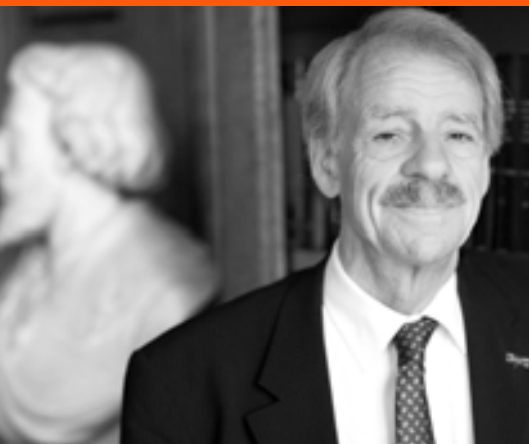
De pathogenese van HAE door dr. M. Riedl, Los Angeles. Ondanks dat al veel bekend is, blijft het opvallend dat de hevigheid van de symptomen variëren tussen individuen met gelijke plasmaconcentraties van functioneel C1-esteraseremmer. Ook is niet altijd duidelijk waardoor angio-oedeem aanvallen (zwellingen) worden uitgelokt.

Dr. Longhurst, London, ging nader in op de klinische symptomen in combinatie met familie-anamnese waarbij een verlaagde waarde of functionaliteit van C1-esteraseremmer bewijzend is voor de diagnose. Cruciaal is het herkennen van het ziektebeeld door de behandelend arts.

Dr. E. Rusicke, Frankfurt am Main, presenteerde de optimale behandeling van HAE. De kliniek in Frankfurt kent ongeveer 100 families met HAE en in totaal ruim 500 patiënten. De verschillende behandelopties werden besproken. Van belang daarbij is een optimale kwaliteit van leven. Uitgangspunt is thuisbehandeling, zowel in geval van acute/ spoedeisende behandeling (medicatie thuis) als het voorkomen van aanvallen (preventieve suppletie-therapie). Onder leiding van dr. M. Levi, Amsterdam vond een interactieve voting sessie plaats. Aan de hand van casuïstiek met meerdere behandelingsopties konden de deelnemers de behandelingsvoorkeur aan geven. Uit de discussie bleek dat diverse landen in de preventieve behandeling van HAE alleen de beschikking hebben over androgenen. De bijwerkingen als gevolg van een hoge dosering zijn daarbij zeer belastend voor de patiënt. Tot slot zette A. Castaldo, president van de Internationale patiëntenvereniging, het belang van tijdige en juiste behandeling uiteen. Zelfs in een land als de Verenigde Staten overleden in 2009 nog 5 patiënten aan verstikking door een zwelling van de bovenste luchtwegen. De patiëntenvereniging streeft naar behandeling voor iedere patiënt.

Workshop

Fagocytenlab onderzoekt onbegrepen infecties



Anton Tool (Wognum, 1965) is sinds begin dit jaar teamleider diagnostiek bij het Fagocytenlab van Sanquin, waar hij zich zowel met onderzoek als diagnostiek bezighoudt. In 1987 kwam hij als analist op dit lab na het behalen van zijn diploma aan het hoger laboratoriumonderwijs in Beverwijk. Vijf jaar later werd hij eerste laboratoriumassistent en in 1996 promoveerde hij op een onderzoek naar de werking van neutrofiële en eosinofiele granulocyten.

a.tool@sanquin.nl

Jos van der Meer (Den Haag, 1947) is hoogleraar interne geneeskunde aan het UMC St Radboud in Nijmegen. Hij studeerde geneeskunde in Leiden, werd daar internist en promoveerde in 1982 op de mononucleaire macrofagen uit het beenmerg. Vijf jaar later ging hij naar het Tufts Medical Center in Boston, V.S., om onderzoek te doen naar interleukine 1. Sinds 2006 is hij vice-president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.

j.vandermeer@aig.umcn.nl

Soms komt het voor dat een patiënt een onbegrepen bacteriële of schimmelinfectie heeft die niet reageert op standaard medicijnen. In dat geval kan er iets mis zijn met de neutrofiële granulocyten van het immuunsysteem. Het Fagocytenlab van Sanquin beschikt over de kennis en methoden om de kwaliteit van deze witte bloedcellen te controleren. Met die informatie kan een arts de infectie gerichter bestrijden.

Van de verschillende typen witte bloedcellen die ons lichaam aanmaakt, zijn de neutrofiële granulocyten – kortweg neutrofielen genoemd – verreweg in de meerderheid. Ons beenmerg produceert er dagelijks ongeveer 100 miljard van. Tijdens een kort leven van slechts enkele dagen hebben ze hun taak in de afweer tegen infecties volbracht of gaan ze ten onder. Dat laatste is geen enkel probleem, omdat een gezond lichaam altijd over ruim voldoende neutrofielen beschikt.

De neutrofiel is een fagocyt. Een bacterie of schimmel die het lichaam binnendringt, eet hij letterlijk op. Aan deze 'maaltijd' gaat eerst een opsonisatie vooraf. Hierbij herkennen andere typen witte bloedcellen de ongewenste indringer en passen zij de oppervlakte van deze pathoogeen zo aan dat de neutrofiel hem kan herkennen. Pas dan kan de aanval beginnen om de vijand definitief uit te schakelen.

Echter het opruimen van een infectie verloopt niet bij iedereen vlekkeloos. Het gevolg is dat de infectie voortduurt of lange tijd telkens blijft oplaaien. Vaak treft het kinderen, omdat het veelal om een genetische afwijking gaat die op jonge leeftijd al tot deze problemen leidt. Maar ook op volwassen leeftijd kan de afwijking zich pas openbaren. Als dan ook antibiotica of antischimmelmiddelen nog falen, staat de arts voor een groot probleem. Op zo'n moment kan hij de hulp inschakelen van het Fagocytenlab van de afdeling Bloedcel Research van Sanquin Diagnostiek en Sanquin Research, dat in staat is de kwaliteit van de neutrofielen te controleren. Anton Tool, die begin dit jaar Rob van Zwieten als teamleider van het Fagocytenlab opvolgde, vertelt dat het lab deze witte bloed-

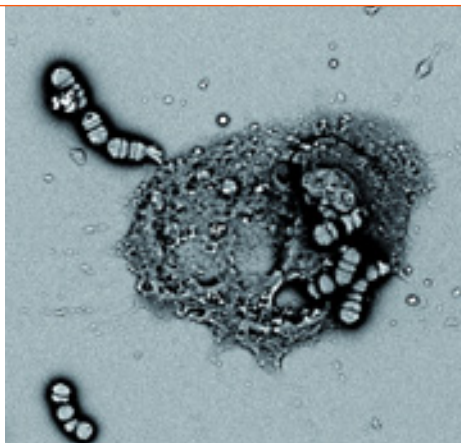
cellen altijd op diverse aspecten onderzoekt. "Hiervoor halen we eerst via centrifugatie de granulocyten uit een buisje bloed van de patiënt. De zo verkregen cellen bestaan vrijwel uitsluitend uit neutrofielen, waarvan we zowel de beweeglijkheid als het dodelijke vermogen controleren."

Chemotaxie

Om een bacterie of schimmel te kunnen doden, moeten neutrofielen zich op het juiste moment naar de ontstekingshaard begeven. Dat gebeurt via chemotaxie, waarbij de neutrofielen als het ware de lokstoffen ruiken die op de plek van de ontsteking worden aangemaakt. Als speurhonden gaan ze vervolgens via de bloedbaan, later ook kruipend door de weefsels, direct op hun doel af. In het Fagocytenlab laat Tool een kunststof plaatje zien waarmee de chemotaxie kan worden onderzocht. In dit plaatje zitten 24 welletjes, waarvan de bodems bestaan uit membranen. "Deze vullen we met neutrofielen van maximaal vijf patiënten en een controlepersoon. Die neutrofielen markeren we tevoren met een fluorescente stof. Aan de onderzijde van het membraan brengen we lokstoffen aan die door dat membraan zullen diffunderen. Op dat moment worden de neutrofielen actief en zullen ze door kleine poriën in de membraan naar de andere kant kruipen, waar de concentratie lokstoffen het hoogst is. Dankzij de fluorescentie weet je hoe snel en hoeveel neutrofielen zich verplaatsen en of ze dus beweeglijk genoeg zijn."

Transplantatie neutrofielen

Jaarlijks onderzoekt het Fagocytenlab monsters van 150 tot 200 patiënten met steeds terugkerende bacteriële of schimmelinfecties, waarbij de neutrofielen vermoedelijk niet goed functioneren. Slechts bij twee tot drie van hen vindt het lab een afwijking in de chemotaxie. Voor de patiënt is dat volgens Tool geen prettige boodschap. Want als antibiotica of antischimmelmiddelen geen effect hebben, is een beenmergtransplantatie het laatste redmiddel. Maar dankzij de onderzoeksgroep van het lab is er voor sommigen nog wel enige hoop. Tool: "Diagnostiek aan neutrofielen is op ons laboratorium sterk verweven met



Scanning electronmicroscop (SEM) plaatje van een neutrofiel tijdens het fagocyteren van streptokokken.

fundamenteel onderzoek aan deze cellen, wat een unieke combinatie is in Nederland. Ons fundamentele onderzoek is ook de drijvende kracht voor innovatie van de diagnostiek. We hebben zojuist een klinische trial achter de rug met het toedienen van neutrofielen. Deze winnen we bij een eerstegraads familielid. Zo'n transplantatie kan zinvol zijn bij een levensbedreigende infectie die niet reageert op antibiotica of bij kankerpatiënten die door bestraling tijdelijk een verminderd aantal neutrofielen hebben.”

Bleekwater

Het onderzoek dat het Fagocytenlab eveneens standaard uitvoert bij een vermeend neutrofielendefect, richt zich op het dodelijke mechanisme van deze witte bloedcel. Het doden van een indringer gebeurt na opname in een apart blaasje (fagosoom) in de cel. Daarin zet het enzym NADPH-oxidase zuurstof om tot zuurstofradicalen, die vervolgens verder reageren tot waterstofperoxide (H_2O_2) en uiteindelijk tot bleekwater ($HOCl$), allemaal strijdmiddelen tegen de bacterie of schimmel. Met een test kan bij maximaal vijf patiënten en een controlepersoon tegelijk de productie van dat waterstofperoxide worden gemeten. Hierbij worden de neutrofielen op verschillende manieren geprikkeld, om het aanvalsproces in gang te zetten. Een toegevoegde kleurloze stof gaat fluoresceren als

waterstofperoxide ontstaat. Gebeurt dit niet, dan is duidelijk dat NADPH-oxidase een van haar vijf eiwitten mist en daardoor niet actief kan zijn. De patiënt heeft dan chronische granulomateuze ziekte (CGD), een aandoening die het lab gemiddeld een tot twee keer per jaar tegenkomt. Het lab probeert ook altijd het genetisch defect te achterhalen bij killingsdefecten en chemotaxiestoornissen. Dat maakt het mogelijk om prenatale diagnostiek te doen in families waarbij de betreffende afwijking voorkomt.

Betere prognose

Zowel vanuit het binnen- als buitenland doen artsen een beroep op het Fagocytenlab. Een van hen is prof. dr. Jos van der Meer, internist in het UMC St Radboud in Nijmegen. Enkele keren per jaar heeft hij een patiënt met een onbegrepen infectie en een klinisch beeld dat duidt op een stoornis in de witte bloedcellen. “Zo iemand heeft bijvoorbeeld ineens een ernstige schimmelinfectie of een merkwaardige bacteriële infectie. Ook terugkerende infecties, met name van de huid en de organen, zijn redenen om het Fagocytenlab in te schakelen. Het liefst stuur ik de patiënt door naar Amsterdam, zodat Sanquin daar zelf bloed kan afnemen en dan beschikt over verse cellen.” Zodra Van der Meer de uitslag krijgt, is hij uiteraard benieuwd of de aanvankelijke bevindingen juist waren. Meestal gaat het om chronische granulomateuze ziekte. Het Nijmeegse ziekenhuis beschikt dan over voldoende klinische expertise om een behandeling in gang te zetten. Deze bestaat uit co-trimoxazol – een antibioticum dat in staat is het fagosoom van de neutrofiel binnen te dringen – en anti-schimmelmiddelen. Meestal gebeurt dit in combinatie met het afweereiwit interferon. Van der Meer: “Daarnaast krijgt de patiënt uitgebreide schriftelijke en mondelinge informatie en nemen we een aantal leefregels door. Zo is het belangrijk kippenvlees goed te verhitten, gepasteuriseerde kaas te vermijden, geen rauwe melk te drinken en je te houden aan bepaalde hygiënerregels. Dankzij deze totale aanpak is de prognose voor deze patiënten de afgelopen dertig jaar enorm verbeterd.”

Diagnostische testen

Bij Sanquin Diagnostiek kunnen de volgende testen worden aangevraagd:

N001: Granulocytenfunctie-onderzoek

N003: Opsonische activiteit van serum

N004: Leukocyten-functie-antigeen, expressie

www.sanquin.nl/diagnostischetesten

Quartslag: sneller implementeren en betere dienstverlening



Theo Buunen (Utrecht, 1949) studeerde Natuurkunde in Delft en promoveerde daar in de Technische Wetenschappen. Na een studie Bedrijfskunde in Twente legde hij zich toe op bestuursfuncties. Vanaf 1983 vervulde hij diverse directiefuncties bij het CLB. In 1998 werd hij lid van de Raad van Bestuur van Sanquin en in 2001 voorzitter. Sinds 1998 is hij ook voorzitter van de Raad van Bestuur van de CAF-cvba te Brussel. t.buunen@sanquin.nl

Op 1 juli 2010 gaat de aansturing van de bloedbankdivisies van Sanquin veranderen. De huidige, regionaal georiënteerde bloedbankorganisatie wordt een kwartslag gekanteld naar een functionele aansturing met één directie. Er komen naast een algemeen directeur Sanquin Bloedbank, Jeroen de Wit, vier unitdirecteuren voor de onderdelen Donorzaken, KCD/Medische Zaken, Productie, en QA/Regulatory.

“De huidige bloedbankorganisatie is onvoldoende ingericht op de uitvoering van vernieuwingsprocessen”, zegt Theo Buunen, voorzitter van de Raad van Bestuur van Sanquin. “Wij hadden binnen het bestaande organisatiemodel de grens bereikt met het doorvoeren van *best practice*. Het bereiken van *best practice* is een van de belangrijke middelen waardoor wij de kwaliteit en doelmatigheid van onze bloedbankprocessen willen verhogen. Het afgelopen jaar is gebleken dat de stappen daarin steeds kleiner werden. Ook zaken zoals lokale voorkeuren en autonomie binnen de regio vormden hierin een belemmering.” Als voorbeeld noemt Buunen de invoering van de omzakken voor rode bloedcellen. “Bij de invoering deed iedere regio het op zijn eigen manier, zodat er bij invoering problemen ontstonden, waardoor wij het terug hebben moeten draaien. Doel van deze organisatiewijziging, waarbij de organisatie een kwartslag wordt gekanteld, is dat een procesmatige inrichting van de (bloedbank)organisatie de verdere professionalisering zal bevorderen met uniformering als gevolg. Verbeteringen kunnen daardoor sneller worden gerealiseerd en de overlegstructuren worden efficiënter. De tweede reden is dat wij vonden dat we op concernniveau veel tijd besteden aan afstemming tussen de bloedbankdivisies, terwijl dat eigenlijk binnen de bloedbank zelf moet worden gedaan. Een aantal staffuncties op concernniveau zal daarom worden ondergebracht bij de betreffende divisie(s).”

Eén verantwoordelijke directeur
Jeroen de Wit, tevens lid van de Raad van Bestuur, wordt de algemeen directeur van Sanquin Bloedbank. Buunen: “Dan is er

één persoon verantwoordelijk voor de taken in alle regio's en verantwoordelijk voor het doorvoeren van *best practice*. Eén directeur zal zich minder gelegen laten liggen aan waar die *best practice* vandaan komt en hij hoeft geen rekening te houden met de lokale teamgeest en 'wij hebben het altijd zo gedaan'.” De vestigingsplaats en activiteiten van de locaties Groningen, Nijmegen, Rotterdam en Amsterdam) zullen niet veranderen. Voor de medewerkers verandert er niet zo veel, maar zij zullen een andere directeur krijgen. In de vier regio's komt er een coördinatieoverleg, met de managers Facilitair Bedrijf als regio-beheerder.

Wat merkt de klant ervan?

Sanquin zal alle klanten informeren over de komende organisatiewijziging. “Op korte termijn verandert er niet zo veel voor de klanten, maar op lange termijn zullen ze merken dat wij sneller in staat zullen zijn om veranderingen en verbeteringen door te voeren. Er verandert wel iets in het aanspreekpunt. In de regio was de divisiedirecteur aanspreekpunt voor alle ziekenhuizen in zijn regio. Dat verandert, omdat er een unitdirecteur komt. Voor het dagelijkse contact kan de klant terecht bij de afdeling Uitgifte en de Klinisch Consultatieve Dienst. Als het om dienstverlening gaat zijn de relatiebeheerders het aanspreekpunt. Afhankelijk van het gewicht van het probleem kan men bij de unit directeur terecht of indien nodig bij de algemeen directeur van de bloedbank, Jeroen de Wit.”

Toekomst

Buunen: “In een organisatie is niets in marmer gehouden, maar wij hebben nu geen plannen voor verdere wijzigingen in de organisatie. Belangrijkste doel is het sneller identificeren en invoeren van de *best practice*: en daardoor een betere dienstverlening aan de donors en de ziekenhuizen.

Cellulaire therapieën bij Sanquin



Daphne Thijssen-Timmer (Leidschendam, 1975) is manager R&D Cellulaire Therapieën bij Sanquin Research. Thijssen studeerde medische biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Zij promoveerde in 2004 aan de Universiteit van Amsterdam bij de vakgroep Endocrinologie van het Academisch Medisch Centrum. Sinds 2004 heeft ze gewerkt als post-doc bij Sanquin op het gebied van de hematopoïese.
d.thijssen@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/daphne-thijssen-timmer/8/b71/6b6>

Binnen Sanquin is al jarenlang het Laboratorium voor Stamceltransplantatie (SCL) actief. In dit geaccrediteerde laboratorium wordt beenmerg of bloed bewerkt ten behoeve van patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan. Maar ook andere cellulaire therapieën zijn in opkomst. Sanquin gaat kennis en faciliteiten ter beschikking stellen van derden die deze nieuwe therapieën naar de kliniek willen brengen. Daarnaast gaat Sanquin ook zelf meer in de ontwikkeling van deze therapieën investeren.

Voor de translatie van nieuwe celtherapieën is dr. Daphne Thijssen-Timmer aangesteld, tot voor kort postdoc op de afdeling Experimentele Immunohematologie. Sanquin werkt voor dit doel samen met diverse centra in Nederland. Onlangs heeft Sanquin hiervoor vier subsidies van het PPO-C (Proces- en Productontwikkeling Cellulair) programma ontvangen, die o.a. aan projecten in het SCL zullen worden besteed.

Expansie van cellen uit navelstrengbloed
 Om de opbrengst van hematopoïetische voorlopercellen uit navelstrengbloed te verbeteren proberen dr. Yvette van Hensbergen en prof. dr. Anneke Brand in Leiden deze cellen in kweek te vermeerderen. In het SCL in Amsterdam zal deze methode omgezet worden in een 'GMP protocol' dat geschikt is voor klinische studies. De cellen die met dit protocol worden verkregen zullen in een muizenmodel getest worden op langdurige inbouw in het beenmerg en uitrijping tot bloedplaatjes. Uiteindelijk zal dit project moeten leiden tot een klinische studie bij patiënten.

Dendritische celtherapie voor slokdarmkanker
 Dr. Anja ten Brinke (Amsterdam) werkt samen met onderzoekers uit Nijmegen aan het ontwikkelen van een therapie met dendritische cellen bij patiënten met slokdarmkanker. Hiervoor worden monocytten uit het bloed van deze patiënten in kweek gezet om uit te rijpen tot dendritische cellen (DC). Vervolgens worden deze DC door middel van electroporatie 'geladen' met RNA uit de patiëntentumor en teruggegeven aan de patiënt. Deze DC gaan dan tumor-specifieke

eiwitfragmenten op hun oppervlak exposeren, waarmee de T-cellen van de patiënt geactiveerd kunnen worden om vervolgens de tumor te vernietigen. Ten Brinke werkt nu samen met dr. Sheila Krishnadath van het AMC voor het verkrijgen van het tumor RNA en het 'laden' van de DC. Uiteindelijk moet dit project leiden tot de daadwerkelijke behandeling van patiënten.

Mesenchymale stromale cellen (MSC) tegen acute graft-versus-host ziekte
 In het AMC wordt een aantal patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan en daarna een acute graft-versus-host (GVH) reactie hebben ontwikkeld behandeld met MSC gekweekt uit beenmerg. Deze behandeling onderdrukt de GvH reactie, waarschijnlijk via stoffen die door de MSC worden uitgescheiden, en die ook regeneratief zouden kunnen werken op de getransplanteerde stamcellen. Het protocol voor de ontwikkeling van de MSC is ontwikkeld in Leiden, maar wordt nu door het SCL toegepast ten behoeve van de patiënten in het AMC.

T-cel immunotherapie
 Op het NKI heeft prof. Ton Schumacher twee methoden ontwikkeld om T-lymfocyten van patiënten te gebruiken voor de afweer tegen tumoren. Eén daarvan gaat uit van T-cellen geïsoleerd uit de tumor, die al in staat zijn om specifiek de tumorcellen te vernietigen. Deze cellen worden in kweek vermenigvuldigd, op Sanquin onder clinical grade condities ingevroren en door het NKI gebruikt voor behandeling van patiënten. De andere methode betreft T-cel isolatie uit bloed, *in vitro* transfectie van deze cellen met de T-cel-receptor tegen een tumorantigeen, en wederom invriezen en teruggeven aan de patiënt. In deze projecten treedt Sanquin dus faciliterend op. Sanquin zal zich richten op verdere samenwerking met bedrijven en (academische) ziekenhuizen die patiënten willen behandelen met nieuwe cellulaire therapieën. En biedt hiervoor GMP gekwalificeerde kweekruimten en laboratoria, alsmede gekwalificeerd personeel. Hiervoor zullen deze faciliteiten waarschijnlijk worden uitgebreid.
 Zie website: www.cellulartherapies.nl

Onderzoek

Recente publicaties

In dit kwartaal zijn weer veel nieuwe en interessante publicaties van Sanquin onderzoekers verschenen. Een kleine selectie wordt hier toegelicht. U treft een overzicht van al onze publicaties aan op de website: www.sanquin.nl/publicaties.

Transfusieontvangers in beeld

Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, Schaasberg WP, Bonsel GJ, van Hout BA. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang* 2010 Feb 24. [Epub ahead of print].
Uit de gezamenlijke Sanquin – Julius Centrum onderzoeksgroep Transfusion Technology Assessment gaat de publicatie van Barbara Borkent en collega's in op de resultaten van de zogenaamde PROTON studie (PROTON staat voor PROfiles of TransfusiON recipients). In deze studie zijn van 20 willekeurig gekozen Nederlandse ziekenhuizen alle data van bloedtransfusies tussen 1996 en 2006 geanalyseerd. Dit betrof transfusiedata, bloedproduct en karakteristieken van de ontvangers, zoals geslacht en geboortedatum. Samen met het CBS zijn deze datasets gelegd naast de ICD-9 diagnosecodes uit de ziekenhuisinformatiesystemen. Op deze wijze zijn de onderzoekers er in geslaagd om inzicht te krijgen in nationale data over eigenschappen van ontvangers van bloedproducten, zonder dat landelijke dekking van alle gegevens noodzakelijk is. De profielen van ontvangers van bloedtransfusies kunnen worden gebruikt bij studies naar kosteneffectiviteit van bloedveiligheidsmaatregelen.

Granulocytentransfusies

Drewniak A, Kuijpers TW.

Granulocyte transfusion therapy: randomization after all?

Haematologica 2009; 94(12):1644-8.

De discussie over nut en noodzaak van granulocytentransfusies woedt verder. Agata Drewniak en Taco Kuijpers van Sanquin Research en tevens verbonden aan het Emma Kinderziekenhuis gaan in de Editorial and Perspectives section van *Haematologica* in op klinische studies naar granulocytentransfusies en bijwerkingen daarvan. Na een kort historisch overzicht komen verzamelen en

afnemen van granulocyten, bijwerkingen van transfusies, infectierisico's en het profylactisch gebruik ter voorkoming van infecties bijvoorbeeld na gebruik van cytostatica aan de orde. De auteurs geven voor de toekomst aan waarop de beslissing om over te gaan tot een granulocytentransfusie kan berusten. Wat nodig is zijn methodologisch goed onderbouwde, gerandomiseerde studies. Drewniak en Kuijpers geven aan dat het uiteraard onmogelijk is dergelijke studies uit te voeren met patiënten die een levensbedreigende infectie doormaken. Recent is wel een gerandomiseerde klinische studie met neutropene patiënten gestart (RING studie, Resolving Infections in People with Neutropenia). In de tussentijd pleiten de auteurs voor het geven van granulocytentransfusies in bijzondere situaties met zoveel mogelijk gestandaardiseerde procedures voor zowel donor als patiënt. Een nauwkeurige beoordeling van de klinische situatie bij de individuele patiënt en donor staat altijd voorop.

PCR alternatief voor kweken

Rood IG, Pettersson A, Savelkoul PH, de Korte D.

Development of a reverse transcription-polymerase chain reaction assay for eubacterial RNA detection in platelet concentrates.

Transfusion 2010 Jan 22. [Epub ahead of print]

Promovenda Ineke Rood en medeonderzoekers van de afdeling Bloedcel Research, Bloedbank Regio Noordwest en de VU hebben een nieuwe reverse-transcription (RT)-PCR ontwikkeld voor het aantonen van bacterieel RNA. De methode is vergeleken met de routinematig gebruikte BacT/ALERT. De onderzoekers hebben de gevoeligheid van de PCR verbeterd door het meten van bacterieel rRNA. Door middel van spiking experimenten is aangetoond dat laat testen met PCR voordelen biedt in vergelijking met vroege sampling voor het kweken met de BacT/ALERT. Een real-time RT-PCR assay op plaatjesconcentraten tijdens bewaren of kort voor transfusie kan daarmee een goed alternatief zijn voor kweekmethoden.

www.sanquin.nl/publicaties

Ontmoetingen

De mobiele bloedafname van Sanquin vindt elke werkdag plaats in het oosten van het land. De bus vertrekt in de ochtend vanuit Nijmegen naar verschillende plaatsen in de regio zoals Sambeek, Oss, Weert en Valkenswaard om de donors de mogelijkheid te bieden bloed af te staan. De felgekleurde bus waarin de bloedafname plaatsvindt staat elke keer als een bakken in een typisch Hollands landschap en is meestal van veraf al te zien. De donor wordt in een plaatselijke sporthal of wijkcentrum ontvangen, vult een formulier in, wordt getest en staat vervolgens in een tiental minuten zijn dosis bloed af. Vervolgens krijgt men een kop koffie en een broodje of een smakelijke koek voordat men weer, meestal per fiets huiswaarts keert.

www.raimondwouda.com







Bloed









Sanquin
Bloedbank

Bloed is leven

Bloed is leven,
from his/her genes.
www.sanquin.nl



Pathogeenreductie door middel van Intercept in bloedproducten

In 2003 concludeerde de Gezondheidsraad betreffende het toepassen van pathogeenreductie bij bloedproducten dat invoering van deze technieken nog niet wenselijk was. De commissie kwam tot dit oordeel op basis van de tot dan toe nog schaarse resultaten van klinische studies, het aanwezig zijn van efficiënte maatregelen ter preventie van de overdracht van micro-organismen en de potentiële gezondheidsrisico's van het pathogeenreductieproces.

Tot dezelfde conclusie kwam de Council of Europe in 2001. In Europa lijkt de 'drive' om pathogeenreductie in te voeren in een stroomversnelling te zijn geraakt, waarbij overheden een doorslaggevende rol spelen. Eén van de pathogeenreductiemethoden in opkomst is de Intercept technologie (Cerus Corporation, Concord, CA, USA). Deze methode, die gebruik maakt van psoralen en UV-A bestraling, inactieveert een scala aan micro-organismen en witte bloedcellen in bloedproducten. Is er reden om invoering van Intercept ook in Nederland te overwegen anno 2010? Met andere woorden, zijn de pro's en con's veranderd ten opzichte van het in 2003 geformuleerde advies? Angst of Ratio?

Sinds het advies van de Gezondheidsraad is aan het al uitgebreide pakket ter preventie van de overdracht van micro-organismen nog het testen op Hepatitis B DNA toegevoegd. In de TRIP rapporten 2003 tot en met 2008 worden slechts drie gevallen van hepatitis B overdracht vermeld op ruim 4.000.000 transfusies. Er zijn vier meldingen van een potentiële hepatitis C overdracht en er zijn geen meldingen van HIV overdracht. Eén maal is sprake van een potentiële transfusie-gerelateerde aplastische anemie op basis van Parvo B19 besmetting. Er zijn tien meldingen van CMV overdracht, echter bij geen van deze meldingen werd de relatie met transfusie waarschijnlijk geacht. Een recent gepubliceerd Nederlands onderzoek toont verder aan dat het risico op een transfusiëreactie als gevolg van een bacterieel besmet bloedplaatjesproduct ongeveer 1 op 50.000 is. Slechts 1 patiënt op in totaal 113.167 ontvangers van geteste plaatjesproducten ontwikkelde een sepsis.

Er zijn geen meldingen van andere potentiële infectieuze dreigingen zoals West Nile Virus. Waarschijnlijk is goede surveillance en donorselectie afdoende voor deze bedreigingen. Ter preventie van Transfusiegeassocieerde Graft-versus-host-ziekte (TA-GVHD) wordt in Nederland γ -bestraling van bloedproducten zeer effectief toegepast bij geselecteerde patiëntengroepen. Deze cijfers onderstrepen de uitgangssituatie waarop het rapport van de Gezondheidsraad is gebaseerd. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de introductie van Intercept zal leiden tot een statistisch aantoonbare verbetering van de veiligheid ten aanzien van de overdracht van micro-organismen of de preventie van TA-GVHD. De vraag of het opportuun is Intercept te introduceren in Nederland hangt echter niet noodzakelijkerwijs af van voornoemde constatering. Bij het verschijnen van het advies van de Gezondheidsraad waren er slechts twee fase III studies verricht met Intercept behandelde bloedplaatjesproducten: de EuroSprite en de SPRINT studie. De EuroSprite studie vergeleek met Intercept behandelde pooled, buffy-coat bloedplaatjes met bloedplaatjes bewaard in plasma dan wel PAS-II. Intercept behandelde bloedplaatjes hadden een vergelijkbare opbrengst en er werd geen verschil in bloedingen na toedienen waargenomen. De SPRINT studie echter, die met Intercept behandelde single donor aferese bloedplaatjes onderzocht, toonde een significant slechtere opbrengst aan van deze plaatjes ten opzichte van onbehandelde bloedplaatjes. Bovendien blijkt uit een later gepubliceerde veiligheidsanalyse van deze studie dat het percentage patiënten met WHO graad 2 of meer bloedingen significant hoger is in de Intercept groep (OR 1.45 CI 95 1.06 – 2.00, $p = 0.02$). De verminderde efficiëntie en het verhoogde risico op bloedingen worden bevestigd door de resultaten van de verleden jaar afgesloten HOVON 82 studie. Intercept behandeling van plasma lijkt overigens geen effect te hebben op de procoagulante capaciteit van plasma of de concentratie van de verschillende stollingsfactoren in vergelijking met onbehandeld plasma. Er zijn twee gerandomiseerde studies verricht

met Intercept behandeld plasma, één bij patiënten met een verworven stollingsstoornis als gevolg van een leverziekte en één kleine studie bij patiënten met TTP. Deze studies suggereren een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.

De behandeling met Intercept van erythrocytenconcentraten is nog in het stadium van fase I onderzoek. Ten aanzien van de kosteneffectiviteit per QUALY zijn er slechts drie publicaties, die zich concentreren op Intercept behandeling van plaatjesproducten. De kosten per QUALY variëren van ongeveer 200.000 tot 4.000.000 euro afhankelijk van de gehanteerde assumpties. Belangrijke bepalende factoren blijken te zijn het risico om te overlijden aan een door transfusie veroorzaakte sepsis en het effect van Intercept op het verbruik van bloedplaatjes.

Concluderend heeft Intercept in de Nederlandse situatie vooralsnog vooral theoretische voordelen. Behandeling met Intercept is nog niet mogelijk voor alle bloedproducten. De belangrijkste zorg is echter de slechtere efficiëntie van met Intercept behandelde bloedplaatjesproducten, met een verhoogd risico op bloedingen en een groter verbruik. De kosteneffectiviteit lijkt in de huidige Nederlandse situatie op zijn minst discutabel onder de huidige, zeer effectief gebleken strategieën om transfusie-gerelateerde infecties en Graft-versus-host-ziekte te voorkomen.

Noot

Bij dit artikel is gebruikt gemaakt van 18 referenties. Het artikel inclusief deze uitgebreide literatuur is te vinden op www.sanquin.nl/bloedbeeld

Jean-Louis Kerkhoffs (Roermond, 1967) is in deeltijd werkzaam als internist-hematoloog op de afdeling hematologie van het HagaZiekenhuis. Daarnaast werkt hij als transfusiespecialist voor de KCD van Sanquin Bloedbank Regio Zuidwest en doet hij promotie-onderzoek, met als thema de klinische effectiviteit van bloedplaatjestransfusies. Naast transfusiegeneskunde ligt zijn interesse bij de behandeling van patiënten met sikkelcelziekte.
j.kerkhoffs@sanquin.nl
j.kerkhoffs@hagaziekenhuis.nl
<http://nl.linkedin.com/in/jlkerkhoffs>



Invoering van test op Q-koorts voor donors in risicogebieden

Sinds 2007 kampt Nederland met een unieke uitbraak van Q-koorts. Het is niet bekend of de verwekker van de ziekte – de bacterie *Coxiella burnetii* – via bloed of bloedproducten wordt overgedragen. De kans daarop lijkt bijzonder klein, maar uit voorzorg test Sanquin het bloed van donors uit risicogebieden op de aanwezigheid van DNA van de bacterie.

V.l.n.r.
Hans Zaaijer,
Harry Bos en
Ed Slot

Nederland maakte van Q-koorts in 1978 een meldingsplichtige ziekte. Vanaf die tijd werd de ziekte jaarlijks vastgesteld bij gemiddeld 17 Nederlanders. In de PIENTER2-studie werden in 2006 bij een kleine drie procent van de Nederlandse bevolking antistoffen tegen *C. burnetii*, de verwekker van de ziekte, aangetroffen. Dit percentage is nog vergelijkbaar met veel andere landen, maar het jaar daarop verandert de situatie. In 2007 breekt in de regio rond Herpen in Noord-Brabant een epidemie van Q-koorts uit. Een kwart van de plaatselijke bevolking raakt geïnfecteerd en bij huis- en dierenartsen ligt het percentage geïnfecteerden zelfs op tachtig procent. In korte tijd is de Q-koorts nadrukkelijk aanwezig in de provincies Noord-Brabant (het brandpunt van de epidemie), Gelderland en Limburg. Ook in veel andere provincies loopt sinds 2009 het aantal geïnfecteerde mensen snel op. Op dit moment is Nederland de onbetwiste mondiale koploper op het gebied van Q-koorts.

Zoönose

Q-koorts is een zoönose, een infectieziekte die van dier op mens wordt overgedragen. De verwekker van Q-koorts is de bacterie *Coxiella burnetii*. Na overdracht via de lucht vermenigvuldigt *C. burnetii* zich bij de mens in de longen en kan verdere verspreiding plaatsvinden via het bloed. In een gezonde gastheer wordt de vermenigvuldiging van *C. burnetii* door macrofagen onder controle gebracht. Met name geïnfecteerde kleine herkauwers zoals geiten en schapen zijn een infectiebron voor de mens. De bacterie veroorzaakt bij drachtige geiten en schapen een abortus in een laat stadium van de zwangerschap. Bij die abortus komen enorm veel bacteriën vrij, die vaak nog jarenlang – in de vorm van sporen – tot besmetting kunnen leiden.

De infectie bij de mens vindt meestal plaats door inademing van die bacteriën of sporen.

Ventilatie

Vanzelfsprekend wordt bekeken hoe de epidemie is in te perken. Hoe minder Q-koorts, hoe beter. De basis van het probleem is de intensieve bio-industrie in Nederland, stelt Hans Zaaijer, hoogleraar Bloedoverdraagbare Infecties en manager van de afdeling Bloedoverdraagbare infecties (BOI) van Sanquin Research: “Bij de intensieve geitenteelt staan honderden, soms duizenden geiten dicht op elkaar. Al die lichamen produceren warmte, die in veel gevallen via ventilatoren wordt afgevoerd. Komen in een stal veel bacteriën vrij, dan worden die de omgeving ‘ingepompt’ en via de lucht over grote afstanden verspreid. Dat is de primaire besmettingsroute voor mensen, niet het uitrijden van mest, wat een tijdlang werd gedacht.”

Verspreiding van de bacterie kan dus worden tegengegaan door bijvoorbeeld het nat houden van het stro in de stallen. Ook de omgeving is van invloed. Zaaijer: “In een recent rapport wordt aangetoond dat een bosrijke en vochtige omgeving de kans op besmetting sterk vermindert. Hoe droger en kaler de omgeving van een besmette boerderij, hoe meer kans dat mensen in die omgeving geïnfecteerd raken.”

Een bloedoverdraagbare infectie?

Sinds 2007 is Q-koorts bij meer dan 3500 Nederlanders vastgesteld. De meeste mensen die met *C. burnetii* zijn geïnfecteerd, merken daar weinig of niets van. Maar ongeveer dertig procent van de mensen ontwikkelt symptomen die kunnen variëren van griepachtige verschijnselen, koorts, vermoeidheid en stevige hoofdpijn tot spier- en gewrichtspijn. Ook wordt soms een ernstiger beloop gezien, waarbij de patiënt een ontsteking van de lever, long of hartklep ontwikkelt. Na het acute stadium meldt ongeveer een kwart van de patiënten aanhoudende gezondheidsklachten, zoals abnormale vermoeidheid. In combinatie met onderliggend lijden zijn de afgelopen jaren meer dan tien patiënten aan Q-koorts overleden.

“Over de ‘levensloop’ van *C. burnetii* bestaan nog diverse onduidelijkheden”, zegt Zaaijer. “Een ervan is bij uitstek van belang voor Sanquin, namelijk: kan de bacterie via bloed en bloedproducten worden overgedragen van een donor op een ontvanger? Er is slechts één keer gerapporteerd dat *C. burnetii* bloedoverdraagbaar zou zijn. Die melding dateert uit 1977 en kwam uit de Verenigde Staten. Omdat Q-koorts tot voor kort nauwelijks voorkwam, is er nog weinig onderzoek naar gedaan; het was vanwege de lage incidentie ook niet zo’n belangrijke vraag. Maar met de jaarlijkse epidemie die Nederland sinds 2007 teistert, ligt dat nu heel anders.”

“Vraag of Q-koorts bloedoverdraagbaar is moet nog worden beantwoord”

PCR test op *Coxiella burnetii*



Majeure operatie

Aan het aantal gemelde Q-koortsinfecties is de opkomst van de epidemie duidelijk af te lezen. Na 168 gevallen in 2007 stijgt het aantal in 2008 naar 1001 en in 2009 naar 2368. De infectiedruk neemt zo snel en sterk toe, dat Sanquin uit voorzorg besluit om de meest risicovolle bloeddonaties te gaan testen op Q-koorts. Op 15 maart 2010 is gestart met het testen van bloeddonors uit risicogebieden, ook al is er geen direct bewijs voor de overdraagbaarheid via bloed. *Better safe than sorry.*

Harry Bos, manager van het Nationaal Screeningslaboratorium van Sanquin Diagnostiek en projectleider voor het implementeren van de Q-koortstest: “Invoering van de test heeft invloed op elke fase van het normale bedrijfsproces. De donors at risk moeten worden geselecteerd én geïnformeerd, het afgenomen bloed moet in een nieuw opgezette teststraat worden onderzocht, in afwachting van het testresultaat moet het bloedproduct in quarantaine blijven. De complete logistiek van donor tot patiënt moet worden geregeld en op elkaar afgestemd. Het gaat echt om een majeure operatie.”

Extra buisje bloed

Annemieke de Fijter, hoofd bloedinzameling Bloedbank Regio Zuidoost, werkt in het hart van de epidemie. “Veel donors wonen in de omgeving van een geïnfecteerde geitenboerderij en hebben een verhoogd risico op Q-koorts. Voor de invoering van de test hebben we veel tijd gestopt in een goede communicatie naar de donors en heldere instructies voor de medewerkers.”

De invoering van de Q-koortstest was een landelijk project. Ook donors buiten de Regio Zuidoost worden getest als zij in een risicogebied wonen. Iedereen is goed voorbereid. De Fijter: “Donors krijgen een brief met informatie over de Q-koorts en het hoe en waarom van de test, waarvoor we een

extra buisje bloed afnemen. Er is lijst met *Question and Answers* en ook de donorarts beantwoordt eventuele vragen. We nemen het bloed af zoals gebruikelijk en slaan dat op in onze productieafdeling Nijmegen, totdat het na de test voor gebruik wordt vrijgegeven. Voor de Q-koortstest nemen we één extra buisje bloed af. Dat is eigenlijk het enige verschil.”

‘Geïnfecteerde’ postcodes

“Vanwege de bewerkelijkheid van de test kunnen we niet alle donors in Nederland controleren”, zegt Ed Slot, secretaris van de Medische Adviesraad van Sanquin. “Daarom hanteren we een zo effectief mogelijk selectiecriteria. Q-koorts is een meldingsplichtige ziekte, waardoor het RIVM over de meest actuele gegevens beschikt en precies weet in welke postcodegebieden de infecties plaatsvinden. Sanquin test de donors die in die postcodegebieden wonen. Wekelijks worden *up-to-date* gegevens uitgewisseld, die worden meegenomen bij de bloedinzameling. We zijn erg tevreden over de samenwerking met het RIVM. Zo kunnen we onze testcapaciteit heel gericht inzetten.”

Voor de detectie van *C. burnetii* in het bloed bestonden nog geen standaardtesten. Die moesten worden ontwikkeld. Bos: “Bovendien moet je weten wat je precies wilt meten. Screenen op antistoffen tegen *C. burnetii* in het bloed heeft bij donors bijvoorbeeld weinig zin. De antistoffen zijn pas enkele weken na infectie aantoonbaar. Het zegt dat een donor een afweerreactie tegen de bacterie heeft ontwikkeld, en dat hij dus besmet is of is geweest. Het is geen goede graadmeter voor de besmettelijkheid van zijn bloed. Dat moet je op een andere manier proberen aan te tonen.”

Zoeken naar DNA-fragmenten

In 2009 voerde Sanquin een onderzoek uit naar Q-koorts bij donors. Slot: “We hebben aan 1000 gezonde donors gevraagd om mee te werken aan een onderzoek, om zo na te gaan of Q-koorts bij donors aantoonbaar is. Omdat we niet de mogelijkheid hadden om de bacterie zelf aan te tonen, hebben we gekozen voor het beste alternatief: een gevoelige PCR-test. Daarmee pikken we DNA-fragmenten van de bacterie op, maar dat wil dus niet zeggen dat de bacterie zelf nog aanwezig is. Uiteindelijk vonden we bij drie van de duizend donors DNA-fragmenten en konden we in vervolgonaties aantonen dat zij nadien antistoffen tegen Q-koorts hadden gevormd. Deze donors waren volstrekt klachtenvrij en hebben Q-koorts onopgemerkt doorgemaakt. Ons onderzoek toont aan dat Q-koorts bij gezonde donors voorkomt en dat het niet ondenkbeeldig is dat klachtenvrije donors tijdens een Q-koortsinfectie bloed doneren.”

De test die nu voor de donorscreening is ingevoerd, is dezelfde PCR-methode die tijdens het onderzoek in 2009 is

Annemieke de Fijter (Alphen, 1969) is sinds 2002 werkzaam als Hoofd bloedinzameling in de regio zuid van Sanquin Bloedbank Regio Zuidoost. Daarvoor was zij werkzaam bij Bloedbank De Meierij en Bloedbank Noord-oost Brabant. a.defijter@sanquin.nl



gebruikt. Bos: “De grootte van de DNA-fragmenten geeft al een indicatie. Kleine fragmenten wijzen eerder op afvalstukjes, op debris dat overblijft na afbraak van de bacterie. Vind je grote fragmenten, dan wordt de kans op een intacte bacterie in het bloed ook wat groter. Maar de meeste zekerheid krijg je in dit geval natuurlijk door serologisch onderzoek. Wanneer enige tijd na infectie antistoffen tegen de bacterie gevormd worden, bevestigt dat infectie met *C. burnetii*. Op dit onderdeel werken we nauw samen met microbiologen van het Jeroen Bosch Ziekenhuis, die daarin al veel ervaring hebben opgebouwd.”

Look backs

Maar hoe bepaal je of Q-koorts overdraagbaar is via bloedtransfusie? Zaaier: “Als je uitsluitend kleine fragmenten vindt, dan kun je waarschijnlijk wel laten zien dat je die stukjes niet meer aan de praat krijgt, dat ze dus geen Q-koorts meer kunnen overdragen. Maar als je aan een ultieme, beslissende test denkt, dan zijn er in feite twee mogelijkheden. De eerste mogelijkheid is dat een patiënt na bloedtransfusie Q-koorts blijkt te hebben en dat aangetoond wordt dat een bloeddonor daarvan de bron is. De tweede mogelijkheid is een dierexperiment waarbij geïnfecteerd donorbloed wordt gebruikt om de bloedoverdraagbaarheid aan te tonen.”

“De eerste mogelijkheid wil je het liefst voorkomen en door het gebruik van de huidige test proberen we dat risico zo klein mogelijk te maken”, stelt Ed Slot. “Maar we testen een selectie van de donors, dus honderd procent waterdicht is het niet. Mocht Q-koorts bloedoverdraagbaar zijn – waarvoor we voornamelijk geen aanwijzingen hebben – dan is transmissie van Q-koorts mogelijk als een donor niet door Sanquin wordt getest op Q-koorts, maar ten tijde van de donatie toch geïnfecteerd is. Via gerichte look backs houden we die mogelijkheid nauwgezet in de gaten. Vinden we zo’n situatie,

dan gaan we na welke patiënten bloedproducten van die donor hebben ontvangen en of zij Q-koorts hebben ontwikkeld.”

Experimenteel model

Zaaier geeft de voorkeur aan de tweede variant. “We hebben contact met een veterinaire deskundige in Nijmegen. Met hem bekijken we de mogelijkheid om een kleine hoeveelheid bloed van de donors die positief zijn getest voor de DNA-fragmenten aan enkele geiten toe te dienen en te bekijken of zij symptomen van de Q-koorts ontwikkelen. Dat is op dit moment het meest gevoelige experiment om vast te stellen of er besmettingsgevaar via bloed bestaat.”

De invoering van de Q-koortstest voor bloeddonaties uit risicogebieden in maart 2010 is in elk geval vroeg genoeg om zowel de aanloop naar de Q-koortspiek als de Q-koortspiek zelf mee te nemen. Slot: “Op basis van de gegevens uit voorgaande jaren verwachten we de piek in week 22, dat is eind mei, begin juni. Maar als de bestrijdingsmaatregelen van de overheid effectief zijn, komt de piek misschien later of helemaal niet. We zijn benieuwd wat de ingevoerde test en het onderzoek naar Q-koorts gaan opleveren. Als we de vraag over de bloedoverdraagbaarheid van Q-koorts definitief kunnen beantwoorden, zijn we bijzonder tevreden.”

Referenties

Website Sanquin:
www.sanquin.nl/sanquin-nl/sqn_actueel.nsf/All/Sanquin-Gaat-Op-Q-Koorts-Testen.html
 Veel gestelde vragen: zie bijlage
 Website RIVM:
www.rivm.nl/cib/infectieziekten-AZ/infectieziekten/Q_koorts/Q_koorts_ISI.jsp
 Veelgestelde vragen:
www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Q_koorts/FAQ_Q-koorts.jsp

CV

Hans Zaaier (Rotterdam, 1956) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde in 1995 op confirmatietesten voor bloedoverdraagbare virale infecties. Sinds 1999 is hij werkzaam als arts-microbioloog. Tevens houdt hij zich bezig met de toenemende relevantie voor de bloedveiligheid van importinfecties, zoönotische infecties en occulte infecties met hepatitis B virus. In 2009 is Hans Zaaier benoemd tot hoogleraar Bloedoverdraagbare Infecties aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). h.zaaier@sanquin.nl

Harry Bos (Hardenberg, 1958) werkt sinds 2007 als manager NSS. Bos studeerde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam (Biologie) en promoveerde in 1989 (Geneeskunde). Hij was universitair docent en deed onderzoek in de USA (Rockefeller University New York en Harvard Medical School Boston). Immunoloog Bos werkt vanaf 1991 in diverse functies bij de bloedtransfusie en rondde in 1996 een opleiding bedrijfskunde af. h.bos@sanquin.nl

Ed Slot (Goor, 1970) studeerde Geneeskunde aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Hij werkt sinds 2001 in diverse functies bij Sanquin, met bloedoverdraagbare infecties als aandachtsgebied. Daarnaast is hij secretaris van de Medische Adviesraad van Sanquin en van de Emerging Infectious Diseases Monitor, een werkgroep van de European Blood Alliance. e.slot@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/ed-slot/18/b0a/430>

Thuis aan het infuus



Dick Oepkes (Nieuwe Niedorp, 1960) is sinds 2003 hoofd van de sectie Foetale Geneeskunde van de afdeling Verloskunde van het LUMC. Hij promoveerde in 2003 op toepassing van echo en Doppler bij het management van rhesus-zwangerschappen. Zijn onderzoeksinteresse ligt op het gebied van foetale behandelingen, van onder meer bloedgroepen- en bloedplaatjesimmunisaties. d.oepkes@lumc.nl

Janneke Zwijs (Ouderkerk aan de Amstel, 1961) werkte na haar HBO-V-opleiding bij de arbodienst van Fokker Airkracht BV. In 1996 werd ze teamleider bloedinzameling bij het toenmalige CLB. Sinds 2006 coördineert ze, samen met Mary Muijs, de Sanquin ThuisService. j.zwijs@sanquin.nl

Foetale en neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) is een zeldzame aandoening met soms ernstige en onherstelbare gevolgen. Doordat bloedplaatjes worden afgebroken, is een ongeboren of pasgeboren baby onder meer gevoelig voor hersenbloedingen. Het risico is bij een volgende zwangerschap te reduceren door de zwangere vrouw wekelijks intraveneus immunoglobulinen toe te dienen. Dankzij Sanquin ThuisService kan dat tegenwoordig thuis gebeuren.

FNAIT kun je scharen onder fenomenen als rhesus(D) antagonisme: door genetische verschillen kunnen bloedcellen van een moeder en kind met elkaar 'botsen'. Bij FNAIT gaat het om bloedplaatjes. De foetus heeft via de vader andere vorm van een bepaald eiwit op de bloedplaatjes meegekregen, dan dat de moeder heeft. Komt tijdens de zwangerschap bloed van moeder en kind met elkaar in aanraking, dan kan de moeder antistoffen gaan maken tegen dit eiwit van de bloedplaatjes van haar kind. Binding van de antistoffen aan de bloedplaatjes leidt tot afbraak van de bloedplaatjes via fagocytose door de macrofagen van de milt. Dit kan leiden tot een diepe trombocytopenie met een verhoogde bloedingsneiging, waarbij er een kans bestaat op het optreden van hersenbloedingen. Vijftig tot tachtig procent van deze hersenbloedingen treedt op vóór de bevalling.

Dick Oepkes, gynaecoloog in het LUMC, heeft met collega's uitgerekend dat jaarlijks zo'n 300 tot 400 vrouwen in Nederland antistoffen tegen de bloedplaatjes van hun kind maken. "Het exacte aantal is niet bekend, want er wordt tijdens de zwangerschap niet op FNAIT gescreend. Het wordt pas ontdekt als er iets mis blijkt met een pasgeboren baby. Tien procent van deze vrouwen krijgt een ernstig ziek kind, dat bijvoorbeeld spastisch, doof of blind is of levenslang allerlei narigheid blijft ondervinden ten gevolge van een foetale hersenbloeding."

Volgens Oepkes komt het bloedplaatjes-antagonisme doorgaans aan het licht door de aanwezigheid van petechien (bloedingen in de huid) of omdat als toevallsbevinding een laag aantal trombocyten gemeten wordt. Het

LUMC is het landelijke foetale behandelcentrum voor deze aandoening. Oepkes en zijn collega's begeleiden vrouwen bij een volgende zwangerschap, voor vrouwen die een kind met FNAIT hebben gehad, is een eventuele volgende zwangerschap vaak beladen. "Paren zijn vaak erg angstig dat het opnieuw gebeurt. Wij krijgen mensen hier die voor een zwangerschap willen weten wat de kansen daarop zijn en hoe ernstige problemen te voorkomen zijn."

Spannend

De kans dat FNAIT bij een volgend kind van dezelfde vader optreedt, is zeer hoog, volgens sommige studies wel tot negentig procent. Er lijken nu wel behandelingen te zijn die in elk geval het risico op hersenbloedingen bij het ongeboren kind sterk beperken. Tot voor vijftien jaar waren dat wekelijkse intra-uteriene transfusies van trombocyten aan de foetus. Sinds halverwege de jaren negentig is er een veel minder invasieve behandeling gebruikelijk geworden: het intraveneus toedienen van immunoglobulinen aan de moeder. Het werkingsmechanisme van immunoglobulinen bij dit ziektebeeld is niet precies bekend. Verondersteld wordt dat de immunoglobulinen competieren met transport van de bloedplaatjes antistoffen van moeder naar kind, waardoor er minder schadelijke bloedplaatjesantistoffen bij het kind terecht komen. Misschien heeft de hoge dosis immunoglobulinen ook effect op de afbraak van de met antistoffen beladen trombocyten bij het kind. Tot slot zou een hoge dosis immunoglobulinen kunnen bijdragen aan vermindering van de hoeveelheid bloedplaatjesantistoffen bij de moeder. Dick Oepkes: "Maar dát de toediening van immunoglobulinen werkt staat buiten kijf, zoals we dat zien in de internationale studies, waarin het LUMC participeert." Tachtig procent van de kinderen heeft volgens Oepkes bij de geboorte ruim voldoende bloedplaatjes. Bij twintig procent zijn ze aan de lage kant. Een enkele baby heeft na de geboorte nog een transfusie met bloedplaatjes nodig. Oepkes: "Tot nu toe is één zakje steeds voldoende geweest." Foetale hersenbloedingen komen met deze behandeling niet meer voor. In de



Thuisbehandelde patiënt

afgelopen tien jaar kreeg één foetus een bloeding, die ontstond voordat immunoglobulinen werden toegediend. De immunoglobulinen worden vanaf de 28e tot de 38e zwangerschapsweek wekelijks intraveneus toegediend tot aan de bevalling in het LUMC. Bijzonder is dat de behandeling met immunoglobulinen inmiddels bij de zwangere vrouwen thuis kan plaatsvinden. Dick Oepkes: “We hoorden van het bestaan van Sanquin ThuisService, dat dergelijke toedieningen voor andere indicaties al thuis deed. Ook voor onze patiëntengroep leek ons dat klantvriendelijk, want mensen gaan nu eenmaal liever niet een dag in de week naar het ziekenhuis als het niet hoeft. En zeker in ons geval waar wij in Leiden het landelijk behandelcentrum zijn voor heel Nederland en afstanden een grotere dimensie kennen. Voor het LUMC een interessante optie. Onze klanten sprak het direct aan en Sanquin ThuisService is een professionele serviceorganisatie, die dat heel goed kan doen.” Halverwege 2008 kreeg de eerste patiënte haar immunoglobulinen thuis per infuus toegediend. “Ik ben bij de eerste toediening, die altijd in het LUMC plaatsvindt”, vertelt Janneke Zwiers, coördinator van Sanquin ThuisService. “We leggen dan het hele proces uit. Voor de vrouwen en hun partners is het spannend. De zwangerschap is beladen omdat ze na de bevalling van het eerste kindje vaak veel hebben meegemaakt. Een ziek

kindje krijgen, kan enorme effecten op je leven hebben. En dan gaan ze ook nog eens met de behandeling naar huis!”

Heel tevreden

Zwiers gaat onder meer na welke rol de vrouw zelf kan en wil spelen bij de thuisbehandeling. “We hebben daar veel ervaring mee opgedaan bij andere patiëntengroepen. Sommige mensen zijn erg zelfstandig, blijven een groot deel van de tijd dat het infuus aanhangt alleen of kunnen zelf het infuus verwijderen. Sommigen hebben alles klaar hangen en de verpleegkundige prikt dan alleen het infuus aan. In hoeverre mensen dat kunnen en willen, beoordelen we tijdens het eerste gesprek in het LUMC. We schatten de vermoedelijke duur van de toediening in, die vrij lang is vanwege de hoge dosis immunoglobulinen: een halve milligram per kilogram lichaamsgewicht van de vrouw. De benodigde tijd varieert, afhankelijk van het gewicht van de vrouw en van hoe goed ze de toediening verdraagt, tussen de drie en zeven uur.” Alle gegevens draagt de coördinator over aan de verpleegkundige die de thuisbehandeling verzorgt.

Deze ThuisService is een samenwerking tussen Sanquin en Red Swan. Red Swan is een organisatie onder verantwoordelijkheid van een landelijk opererende apotheker. Op basis van het uitvoeringsverzoek van de behandelend arts wordt toestemming van de zorgverzekeraar gevraagd en wordt thuisbehandeling uitgevoerd via gekwalificeerde verpleegkundigen. Zwiers: “In totaal zijn 25 verpleegkundigen geschoold in het toedienen van immunoglobulinen, ook voor andere toepassingen. Ik ken bijna alle verpleegkundigen en vraag of degene van wie ik denk dat het beste bij de patiënt past de behandeling gaat geven.”

Voor de verpleegkundigen is dit een bijzondere groep patiënten. “Voor dit type thuisbehandeling komen zij gewoonlijk bij chronisch zieke mensen”, weet Zwiers. “Maar dit gaat over nieuw leven en dat geeft een heel andere sfeer. Sommigen gaan zelfs op kraambezoek als het kindje geboren is.”

En de betrokken patiënten? Die reageren zeer

positief, aldus de coördinator van Sanquin ThuisService. “Iedereen is zo blij dat de behandeling in de thuissituatie kan plaatsvinden. Vrouwen komen namelijk uit het hele land naar het LUMC voor deze behandeling. Thuisbehandeling bespaart hen wekelijks vaak lange reistijden. Het kan ook betekenen dat ze geen oppas hoeven te regelen, dat het infuus inloopt als hun kind naar school is of juist wanneer papa weer thuis is. Wij proberen het zo te organiseren dat het zorg op maat is; de patiënt heeft daarin de grootste stem. En dit is een heel tevreden groep cliënten. Als ik het zo hoor van de zwangere vrouwen, dan geeft het hen rust om zo op hun wenken te worden bediend. En dat verdienen ze ook.”

Referenties

Van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BIOG* 2007; 114(4):469-73.

Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009; 33(1): 35-42.

Ijskoud niet altijd het beste



Thomas van Gulik (New Delhi, 1952) is hoogleraar Experimentele Chirurgie aan de UvA en als chirurg verbonden aan de afdeling Heelkunde van het AMC. Van Gulik studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, waar hij in 1981 promoveerde op een experimentele studie. Hij heeft zich in de loop der jaren vooral gespecialiseerd in de hepato-pancreato-biliaire chirurgie en experimenteel onderzoek op dit gebied.
t.m.vangulik@amc.nl

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

De gouden standaard bij transplantaties is al jaren om donororganen te bewaren op ijs. Door de lage temperatuur wordt zoveel mogelijk orgaanschade voorkomen. Helaas is deze aanpak niet perfect. Daarom werkt het AMC samen met Sanquin aan een nieuwe bewaarmethode. De juiste apparatuur is al voorhanden, maar het proces moet nog worden geoptimaliseerd.

Bij binnenkomst in de kamer van AMC-chirurg Thomas van Gulik valt het direct op. Tussen de gebruikelijke parafernalia van een wetenschapper – zoals foto's van congressen en plaatjes uit publicaties – hangt een oude cover van het Amerikaanse tijdschrift *Time*. Prominent naast de deur. Er staan twee statige heren op, plus een ingewikkelde glazen constructie die nog het meeste doet denken aan een chemische destillatiekolom. “Charles Lindbergh en nobelprijswinnaar Alexis Carrel”, wijst Van Gulik aan. “Twee bijzondere pioniers: de één in de luchtvaart, de ander in de chirurgie. Carrel droomde er al een eeuw geleden van om menselijke organen buiten het lichaam in leven te houden. Hij besepte natuurlijk dat dit niet zomaar kon – dat je op zijn minst een machine nodig had om zo'n orgaan van zuurstof te voorzien. Samen met Lindbergh ontwikkelde hij daarom in de jaren dertig een perfusiepompe, een voorloper van de pompen die tegenwoordig gebruikt worden op de OK. In ons Chirurgisch Laboratorium bouwen wij nu verder aan wat zij ooit begonnen zijn.”

Minder celschade

Dat laatste ligt minder voor de hand dan het lijkt. Lindbergh en Carrel experimenteerden namelijk met wat wetenschappers *normo-thermie* noemen, het bewaren van organen bij lichaamstemperatuur. De hedendaagse transplantatiegeneeskunde werkt echter met *hypothermie* – bij lage temperaturen. Direct nadat een orgaan uit het lichaam van een donor is gehaald, wordt het vaatstelsel uitgespoeld en in een speciale bewaarvloeistof op ijs gezet en getransporteerd. Het idee van deze ‘cold storage’ is simpel: bij lage temperaturen (4°C om precies te zijn) zouden alle stofwisselingsprocessen vrijwel stil moeten staan, waardoor

er zo min mogelijk schade ontstaat in de periode dat het donorgaan zich buiten het lichaam bevindt. “Die aanpak is wel praktisch maar niet feilloos”, aldus Van Gulik. “Er treedt in het orgaan wel degelijk schade op. Bijvoorbeeld door energietekort in de cellen, verzuring en de vorming van schadelijke zuurstofradicalen. Bovendien vermindert door de koude herstelcapaciteit. Door koudeschade komt een donorgaan na transplantatie minder goed op gang en gaat het minder lang mee. Vandaar dat wij – maar ook andere instituten – terug zijn gegaan naar de oude ideeën van Lindbergh en Carrel. Net als in de beginjaren van de transplantatiegeneeskunde trouwens: in de jaren zestig was machinepreservatie bij lage temperatuur nog vrij gangbaar. Maar doordat het veel ingewikkelder en duurder bleek dan *cold storage* is het later weggezaakt. Wij proberen een nieuwe vorm van machinepreservatie bij hoge temperaturen te ontwikkelen, die minder celschade geeft dan bewaren op ijs.”

Succesvol

Verschillende bouwstenen voor deze aanpak zijn inmiddels al voorhanden. Een *spin-off* bedrijf van het AMC ontwikkelde bijvoorbeeld de zogeheten Airdrive, een eenvoudig en wegwerpbaar pompsysteem ter grootte van een koelbox. Daarnaast werd een nieuw concept voor een bewaarvloeistof ontwikkeld. De groep van Van Gulik deed hiermee succesvolle experimenten met nieren en levers van proefdieren: machinepreservatie in de Airdrive met de experimentele vloeistof bleek minder schadelijk voor de organen dan klassieke koude-opslag of het bewaren met andere systemen. “Toch zijn we er daarmee nog lang niet”, zo vertelt promovendus Ivo Post. Samen met collega-aio Marcel Dirkes is hij bezig met promotieonderzoek naar machinepreservatie bij Van Gulik en (voormalig) Sanquin-onderzoeker Arthur Verhoeven, thans hoogleraar Medische Biochemie in het AMC. Post: “We werken nu onder andere aan het optimaliseren van het bewaarproces en de bewaarvloeistof, zodat ze klinisch toepasbaar kunnen worden bij échte donororganen.



“Lindbergh, Carrel & Pump”, zo meldt de omslag van Time in juni 1938 als aankeiler voor een artikel over pionieren met perfusiepompen. Met hun inspanningen legden zij destijds de basis voor het vitaal houden van organen bij lichaamstemperatuur.

De exacte samenstelling van de bewaarvloeistof luistert heel nauw omdat deze verschillende functies vervult. Er moeten niet alleen voedingsstoffen in zitten voor de cellen, maar ook zogeheten impermeanten en colloïden die voorkomen dat cellen opzwellen en stuk gaan. En natuurlijk een zuurstofdrager, want bij hogere bewaartemperaturen staat de stofwisseling niet stil en hebben de organen zuurstof nodig. Wanneer je rode bloedcellen gebruikt als zuurstofdrager, moet de vloeistof voorkomen dat er *coin rolls* ontstaan. Dat zijn samenklontering van rode bloedcellen, die bij toevoeging van de bestaande bewaarvloeistoffen de neiging hebben om aan elkaar te plakken.”

Post en Dirkes speuren dus naar de beste samenstelling en toepassing van de bewaarvloeistof. Een belangrijke stap in het bewaren van organen is namelijk het uitspoelen, waarbij de vloeistof in contact komt met het resterende bloed in het orgaan. Hierdoor kunnen de haarvaatjes mogelijk verstoppelen.

Voor dit basale onderzoek klopten zij aan bij Sanquin, waar beide promovendi keken naar het gedrag van rode bloedcellen in verschillende vloeistoffen. “We hebben onze experimentele bewaarvloeistof bijvoorbeeld vergeleken met HTK en UW-G (de bufferoplossing *Histidine-Tryptofaan-Ketoglutaraat* en de klassieke bewaarvloeistof *University of Wisconsin*, red). Daarbij hebben we onder andere naar de viscositeit ofwel stroperigheid gekeken en naar de mate van klontering van rode bloedcellen in deze oplossingen. Ook hebben we bewaarproeven gedaan. Daaruit bleek dat de rode bloedcellen bijzonder stabiel blijven in de experimentele bewaarvloeistof. Een belangrijke vondst is bovendien dat de cellen zich weer normaal gedragen zodra er weer normaal ‘vol bloed’ doorheen stroomt.”

Proof-of-principle

Volgens Sanquin-onderzoeker Dirk de Korte is de samenwerking tussen het AMC en Sanquin een logische stap. “Wij hebben hier veel expertise in huis op het gebied van onderzoek naar bloedcellen, plus natuurlijk alle benodigde laboratoria en apparatuur. Bovendien heeft dit soort studies direct verband met waar we zelf mee bezig zijn. De bewaarvloeistoffen in de bloedwereld zijn al bijna veertig jaar hetzelfde, dus we zijn zeer geïnteresseerd om te zien hoe dat kan worden verbeterd. De experimentele bewaarvloeistof en de varianten daarop hebben bijzondere eigenschappen en het onderzoek van Van Gulik’s groep laat daarvan heel mooi het *proof-of-principle* zien.”

Van Gulik zelf hoopt dat zijn onderzoekslijn binnen twee jaar verder is uitgekristalliseerd. “In feite zitten we tot nu toe nog in een voortraject. Maar hopelijk hebben we over twee jaar voldoende bewijs voor een omwenteling op het gebied van orgaanpreservatie”, aldus de AMC-hoogleraar. “Als onze studies slagen verwacht ik een paradigma-verandering, namelijk dat het bewaren van donororganen gangbaar wordt bij veel hogere temperaturen dan de 4°C die nu de norm is. En dat machinepreservatie met een geschikte spoelvloeistof daarvoor de beste weg zal zijn. We weten op dit moment al hoe dit proces



Van Gulik met promovendi Post en Dirkes bij de Airdrive, een disposable perfusiesysteem

verloopt in een varkensmodel. Maar hoe is dat straks bij de mens? En hoe gedragen donororganen zich bij 37°C, of daaromtrent? En rode bloedcellen of andere zuurstofdragers? Als we de goede antwoorden vinden biedt dat ongetwijfeld nieuwe mogelijkheden voor de transplantatiegeneeskunde. Wie weet kunnen we dan straks zelfs donororganen ‘oppeppen’ die we met de huidige technieken niet kunnen gebruiken voor een transplantatie.”

Referentie

Van Gulik TM, New concepts in liver preservation: how the pendulum sways back, *Liver Transplantation* 2009; 15:1-3

Bloed is leven



Meester van de Levensbron
Gregoriusmis met stichter, ca. 1510
 Paneel, 92 x 78 cm
 Utrecht, Museum Catharijneconvent

In het Museum Catharijneconvent in Utrecht hangt een paneel uit het begin van de zestiende eeuw, waarop de Gregoriusmis is afgebeeld. Het verhaal dat aan de voorstelling ten grondslag ligt is als volgt: tijdens het celebreren van de mis in de Santa Croce te Rome door paus – en latere kerkvader – Gregorius de Grote (540-604) uitte een priester zijn twijfel of bij de eucharistie ook daadwerkelijk de hostie en miswijn door de consecratie veranderen in de aanwezigheid van Christus, letterlijk in vlees en bloed. Geschrokken door deze blijk van wantrouwen riep de paus Christus aan en vroeg in gebed om een teken dat als positief bewijs kon dienen van de ‘transsubstantiatieleer’. Prompt verscheen Christus in een visioen voor hem op het altaar als de Man van Smarten in zijn graf. Vanuit zijn wonden stroomde zijn bloed in de miskelk, waarmee elke vorm van twijfel werd weggevaagd, de lijdende Christus was werkelijk met lijf en leden aanwezig. De substantie in de miskelk was echt het bloed van Christus, dat hij verloren had om de mensheid van de erfzonde te verlossen en de kans te geven op een eeuwig leven.

Het Utrechtse paneel wordt toegeschreven aan een niet bij naam bekende Noord-Nederlandse schilder, die vernoemd wordt naar een ander schilderij van zijn hand: Meester van de Levensbron. Vrijwel centraal in de voorstelling, voor het altaar, zit paus Gregorius in vol ornaat geknield met in zijn gevolg een kardinaal, die de pauselijke tiara ophoudt en een bisschop, die een slip van de pauselijke kazuifel optilt. Achter hen zijn ook de drie andere kerkvaders aanwezig, van wie Hieronymus herkenbaar is aan de leeuw bij zijn voeten. Net als Gregorius zijn zij herkenbaar aan een aureool om het hoofd. Op de voorgrond knielen een diaken en subdiaken, herkenbaar aan een tonsuur en blauwgroene kazuifel. De eerste zwaait met het wierookvat de ander klingelt de altaarbel en heeft een sanctuskaars in de hand. Ter linkerzijde van de drukke liturgische beweging knielt een onbekende man, waarschijnlijk de opdrachtgever. Op het altaar staat een wat houderige Christus als de Man van Smarten rechtop in

Proefschrift Evelien Bunnik

zijn graf. Hij draagt een doornenkroon op zijn hoofd en heeft wonden in zijn handen, voeten en zijde. Met zijn linkerhand maakt hij een zegenend gebaar en met zijn rechterhand betast hij zijn borstwond en wel zodanig dat zijn bloed precies in de miskelk voor hem stroomt. Veel details wijzen op het lijden van Christus. Achter hem bevindt zich het kruis, de ladder en over de horizontale balk hangt Christus' kleding waarom werd gedobbeld. Tegen de muur op de achtergrond staat bovenop de zuil, waaraan Christus gesegeld werd, de haan die kraaide toen Petrus zijn meester verloochende. In de vensters op de achtergrond zijn andere toespelingen naar de passie afgebeeld, zoals de kus van Judas en Petrus en het dienstmeisje, en aan de muur zijn onder meer hamer en spijkers te herkennen.

Wat deze voorstelling een extra dimensie geeft is het tafereeltje dat zich aan de voet van het altaar afspeelt. Dankzij Christus' vinger op de wonde stroomt zijn bloed niet alleen in de miskelk, maar besprenkelt het ook het hoofd van een klein naakt mannetje dat zich naast de altaartafel bevindt. Hij staat wat onbeholpen in de opengesperde muil van een monster, in de hellepoort, en is omgeven door het vlamvend vagevuur. Zijn voorkomen lijkt sprekend op de gebedsfiguur linksvoor. Met de handen opgeheven kijkt hij hoopvol omhoog. Zal hij door het bloed van Christus verlost worden uit zijn lijden en in de hemel worden opgenomen voor de eeuwigheid? Bloed is leven.

Literatuur

Uwe Westfeling. *Die Messe Gregors des Grossen. Vision, Kunst, Realität*. Keulen 1982.

C.J.F. van Schooten, W.C.M. Wüstefeld (red.). *Goddelijk geschilderd. Honderd meesterwerken van Museum Catharijneconvent*. Utrecht/Zwolle, 2003.



Evelien Bunnik

5 maart 2010

HIV-1 neutralizing humoral immunity, viral evolution and disease progression

Promotor:

Prof. dr. H. Schuitemaker

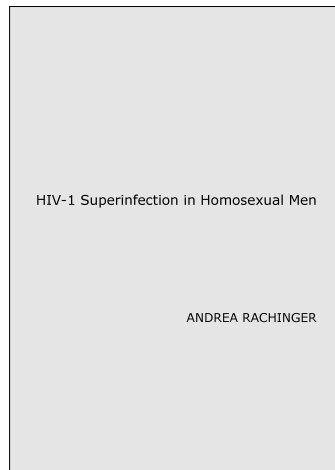
Universiteit van Amsterdam

Het virale envelop-eiwit dat zich op het oppervlak van hiv-1 bevindt is betrokken bij het binnendringen van de gastheercel. Dit proces kan worden geremd door de binding van neutraliserende antistoffen aan het envelop-eiwit. Het envelop-eiwit van hiv is echter zeer variabel, waardoor in hiv-geïnfecteerde patiënten al snel virusvarianten verschijnen die minder gevoelig zijn voor de circulerende neutraliserende antistoffen. De resultaten beschreven in dit proefschrift laten zien dat hiv zelfs in staat is om te ontsnappen aan neutraliserende antistoffen die gericht zijn tegen de minder veranderlijke delen van de virale envelop. Bovendien hadden de veranderingen in de envelop die resulteerden in de ontsnapping van hiv aan deze

neutraliserende antistoffen geen gevolgen voor de snelheid waarmee het virus zich vermenigvuldigde. Als gevolg van het vermogen van hiv om zich snel aan te passen aan neutraliserende antistoffen zonder daarbij replicatiesnelheid te verliezen, bleek het ontwikkelen van goede humorale immuniteit in hiv-geïnfecteerde patiënten geen invloed te hebben op de snelheid van ziekteprogressie. Ook werd duidelijk dat hiv sinds het begin van de wereldwijde epidemie in de jaren 80 minder gevoelig is geworden voor neutraliserende antistoffen, en dat personen die tegenwoordig met hiv geïnfecteerd worden een minder goede neutraliserende antistofrespons ontwikkelen dan hiv-geïnfecteerde patiënten uit het begin van de epidemie. Hoewel neutraliserende antistoffen niet in staat lijken het verloop van hiv-1 infectie te beïnvloeden, is het echter wel aannemelijk dat een zeer goede neutraliserende antistofrespons tegen hiv, opgewekt door vaccinatie, een gezonde persoon bescherming zou kunnen bieden tegen infectie.

Onderzoek

Proefschrift Andrea Rachinger



Andrea Rachinger

16 april 2010

Hiv-1 Superinfection In Homosexual Men

Promotor:

Prof. dr. H. Schuitemaker

Co-promotor:

dr. A.B. van 't Wout

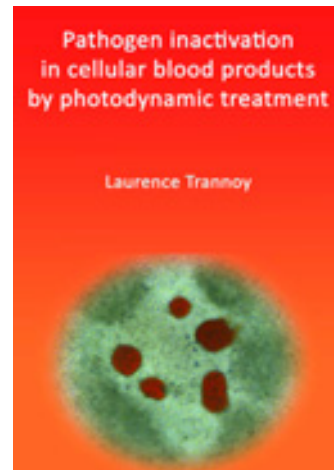
Universiteit van Amsterdam

HIV-1 superinfectie is infectie met een tweede HIV-1 variant van een reeds geïnfecteerd individu. Superinfectie zou kunnen leiden tot versnelde ziekteprogressie maar het kleine aantal gevallen dat tot nu toe is beschreven maken het moeilijk om de risico's op en van superinfectie vast te stellen. Tijdens haar promotieonderzoek vond Andrea Rachinger geen gevallen van HIV superinfectie in 68 deelnemers aan de Amsterdamse Cohort studies naar HIV en AIDS in homoseksuele mannen (ACS) die in het eerste jaar na het oplopen van HIV infectie onderzocht waren. De afwezigheid van HIV superinfectie in deze mannen leek te correleren met een afname in seksueel risicogedrag. In de periode nadat ze voor het eerst kennis hadden

genomen van hun HIV infectie rapporteerden deelnemers aan de ACS een lager aantal verschillende sekspartners en het minder vaak hebben van anale seks, terwijl vaker een condoom werd gebruikt dan vóór het oplopen van de HIV infectie. In een studie onder homoseksuele deelnemers aan de ACS die juist heel vaak onbeschermd anale seks hadden gerapporteerd werd echter ook geen superinfectie aangetoond. Dit kan betekenen dat de onderzochte groep te klein was, dat het seksuele gedrag niet risicovol genoeg was voor superinfectie of dat andere factoren een rol spelen in het al dan niet optreden van superinfectie.

Het optreden van HIV superinfectie in een HIV geïnfecteerde persoon die uitzonderlijk goede controle had over zijn eerste HIV infectie geeft aan dat de gastheerfactoren die beschermen tegen ziekteprogressie geen bescherming bieden tegen superinfectie met een nieuw virus. Aan de andere kant bleek er in twee homoseksuele partners, waarvan de een de ander had geïnfecteerd, en die over een periode van jaren na deze HIV overdracht regelmatig onbeschermd seksueel contact hadden geen superinfectie aantoonbaar. Mogelijk is er dus wel beschermende immuniteit tegen een zeer verwant virus. Deze bevindingen zouden relevant kunnen zijn voor vaccin ontwikkeling.

Proefschrift Laurence Trannoy



Laurence Trannoy

12 mei 2010

Pathogen inactivation in cellular blood products by photodynamic treatment

Promotor: Prof. dr. A. Brand

Co-promotor:

Dr. J.W.M. Lagerberg

Universiteit van Leiden

De veiligheid van bloedtransfusie kan vergroot worden door methoden te introduceren die ziekteverwekkers zoals virussen en bacteriën in bloedproducten uitschakelen.

Dit proefschrift beschrijft de mogelijkheid om fotodynamische behandeling te gebruiken om cellulaire bloedproducten te ontsmetten. Het eerste deel van het proefschrift richt zich op de behandeling van rode bloedcelconcentraten. Aangezien het gebruik van photosensitizers zoals methyleenblauw, di-methyl-methyleenblauw en AIPcS4 voor de fotodynamische behandeling de rode bloedcellen beschadigen, hebben wij studies uitgevoerd met als doel meer inzicht te krijgen in het mechanisme achter de fotodynamische

schade aan deze cellen, om ze vervolgens beter te kunnen beschermen tijdens het ontsmettingsproces. In het tweede deel van dit proefschrift werd een reeks van porfyrienderivaten getest voor hun werkzaamheid om zoveel mogelijk verschillende soorten micro-organismen te inactiveren met minimale schade aan de rode bloedcellen. Uit deze reeks kwam Tri-P(4) als beste uit. Deze photosensitizer is verder gebruikt om navelstrengbloed en witte bloedcellen fotodynamisch te behandelen. De leukocyten, inclusief de bloedstamcellen overleefden de ontsmettingsbehandeling. Bacteriën in het navelstrengbloed konden geïnactiveerd worden zonder dat het verdere kweken van de bloedstamcellen tot trombocyten aangetast was. Helaas bleek uit studies in muizen dat de kwaliteit van het navelstrengbloed als transplantaat verminderd was. Uiteindelijk hebben wij het modulatiepotentieel van de witte bloedcellen door de fotodynamische behandeling met Tri-P(4) bestudeerd. De resultaten gaven aanleiding om te denken dat fotodynamische behandeling met Tri-P(4) nieuwe ontwikkelingen zou kunnen brengen in het voorkomen van afstotingsreacties na orgaantransplantatie of het aanmaken van antistoffen na bloedtransfusie.

www.proefschriften.sanquin.nl

Afscheid Cees van der Poel

Op donderdag 22 april jl. heeft dr. Cees van der Poel afscheid genomen van Sanquin. Hij is met vervroegd pensioen gegaan en zal zich gaan wijden aan zijn oude professie: muziek maken. Dr. Van der Poel is begonnen als keuringsarts bij de Bloedbank in Amsterdam en heeft later als secretaris van het College voor de Bloedtransfusie mede richting gegeven aan het medisch beleid ten aanzien van bloeddonors in Nederland. Bij de vorming van Sanquin is het College opgegaan in de fusie-stichting en is dr. Van der Poel als Medisch Secretaris van Sanquin steun en toeverlaat geworden voor de Raad van Bestuur. Daarnaast is hij erg actief in nationale, Europese en internationale regelgevingsorganen waar hij zich onder meer sterk heeft gemaakt voor het belang van het vrijwillig onbetaald donorschap. Als secretaris van de Medische Adviesraad van Sanquin heeft hij vele adviezen geschreven die in belangrijke mate hebben bijgedragen aan de veiligheid en de kwaliteit van de producten van Sanquin enerzijds, maar ook aan de veiligheid en gezondheid van onze bloeddonors. Dr. Van der Poel zal nog één dag per week als onderzoeker verbonden blijven aan de afdeling Transfusion Technology Assessment van het Utrechtse Julius Centrum. Dr. Van der Poel maakte ook deel uit van de redactie van dit blad. De redactie wenst hem veel succes met zijn hernieuwde carrière in de muziek en wij zullen zijn kundige inbreng missen.

Nieuwe managers bij Research

Binnen Sanquin Research zijn onlangs twee nieuwe managers benoemd. Dr. Timo van den Berg is de opvolger geworden van de in 2009 naar het AMC vertrokken dr. Arthur Verhoeven. Timo van den Berg nam die functie al waar sinds 1 juni 2009. Nieuw binnen Sanquin Research is dr. Marieke von Lindern, die de nieuwe afdeling Hematopoïese gaat leiden. In die afdeling worden ook de groepen van dr. Carlijn Voermans en dr. Paula van Hennik ondergebracht. Met de vorming van deze afdeling wordt een nieuwe impuls aan het stamcelonderzoek binnen Sanquin gegeven. Per 1 juli gaat de nieuwe afdeling formeel van start.

ISBT Presidential Award voor Paul Engelfriet

Op 29 juni 2010 ontvangt Paul Engelfriet, tot 1992 hoofd van de afdeling Experimentele Immunohematologie, op het XXXIe congres van de ISBT in Berlijn de ISBT Presidential Award. De Award bestaat uit een speciale medaille, een certificaat met de naam van de kandidaat en een geldprijs. Paul Engelfriet krijgt de Award vanwege zijn excellente studies op het gebied van erytro-, leuko- en trombocyten. De Presidential Award van de ISBT wordt iedere twee jaar toegekend aan een senior onderzoeker die met fundamenteel of toegepast onderzoek, transfusie-therapie of door onderwijs en/of service een grote bijdrage heeft geleverd aan de transfusie-geneeskunde of een daaraan gerelateerd veld. Doel en resultaat van zijn/haar onderzoek moet een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de transfusie-geneeskunde. Voor de elke selectie van de kandidaat-prijswinnaar wordt een Nomination Committee ingesteld. Alle ISBT leden worden uitgenodigd om een of meer kandidaten voor te stellen voor deze tweejaarlijkse unieke prijs.

www.isbt-web.org

Exposities Galerie Joghem

Bij Sanquin in Amsterdam vinden regelmatig exposities plaats in Galerie Joghem.

- Juli/augustus: Heske de Vries (ter gelegenheid van het afscheid van Ernest Briët)
- September: eindexamenkandidaten Hogeschool voor de Kunsten, Utrecht

Meer informatie:
www.exposities.sanquin.nl

Jacques Neeffjes

Onderzoekers moeten elkaar kritisch volgen



Jacques Neeffjes
Barbara Broekman
Cells, 2009 (detail)
Handgebordeurd, kettingsteek, glanzend katoen,
179 x 465 cm.
Broekman baseerde deze met de hand geborduurde
compositie op originele tekeningen van menselijke
lichaamscellen, die in 1670 gemaakt waren door
Antoni van Leeuwenhoek.

“Mijn taak als ombudsman bij Sanquin is het onderzoeken van meldingen over (vermeend) wetenschappelijk wangedrag, gedaan door een of meer personen die direct of indirect bij wetenschappelijk onderzoek zijn betrokken”, zegt Jacques Neeffjes, hoofd van de afdeling Celbiologie en onderdirecteur van het Nederlands Kanker Instituut. Sanquin heeft sinds 1 oktober 2007 een researchcode. Met deze richtlijn beoogt Sanquin te bevorderen dat wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt volgens algemeen aanvaarde normen voor wetenschappelijk handelen. Als ombudsman kan Neeffjes ook medewerkers van Sanquin adviseren over wetenschappelijk goed gedrag. Als hij constateert dat er sprake is van ernstig wetenschappelijk wangedrag, doet hij daarvan melding aan de Raad van Bestuur. “Ik ben ook ombudsman bij het NKI/AvL. Op zich is het werk van een ombudsman niet erg druk, idealiter komt er geen wetenschappelijk wangedrag voor. Ik heb nog geen zaken hoeven te behandelen.” Jacques Neeffjes studeerde scheikunde aan de Vrije Universiteit, maar raakte geïnteresseerd in celbiologie en immunologie. In 1994 kreeg hij een eigen onderzoeksgroep op het NKI/AvL. Neeffjes is ook bijzonder hoogleraar bij de Universiteit van Leiden in de biologie van antigen processing en presentatie. Hij was lid en een tijdje voorzitter van de wetenschappelijke raad van het KWF. “Dat is bijzonder omdat dit normaliter een arts is en geen chemicus. Ik counterde dat door te stellen dat dankzij de chemie artsen echt werkende geneesmiddelen hebben. Ik geloof echter niet in een strikte scheiding van disciplines en mijn streven is om interdisciplinair bezig te zijn. Nadeel is dat je wel literatuur van veel meer onderzoeksvelden moet bijhouden. Maar het voordeel is dat je heel snel originele dingen kunt doen.” “Als ombudsman moet ik proberen om objectief te zijn. Het is een heel serieuze zaak. Een klacht kan de carrière van mensen zwaar beschadigen. Daarom is het goed om in eerste instantie te kijken of de klacht terecht is. Indien zo, dan wordt een – onafhankelijke – commissie samengesteld die de zaak nauwkeurig onderzoekt en rapport uitbrengt. Wij moeten in de wetenschap zuiver zijn en aan zelfcontrole doen, maar voorkomen dat

mensen onnodig beschadigd raken. Als een beschuldiging juist is, dan heeft dat serieuze consequenties voor betrokkenen. Wetenschap heeft in Nederland hoog aanzien omdat men ervan uit gaat dat wij zuiver werken. Tegelijkertijd heeft de maatschappij nauwelijks een idee wat er precies gebeurt. Als een wetenschapper iets zegt dan moet het gebaseerd zijn op deugdelijk onderzoek. Dat zijn wij aan onszelf, onze collega's, de wetenschap en de maatschappij verplicht.” “Ik kan me situaties voorstellen dat groepsleiders onder druk komen te staan om bijvoorbeeld een publicatie in een toptijdschrift te krijgen. Dan is de druk op de medewerkers ook heel hoog. Dan krijg je verschuivingen dat mensen stap voor stap hun wetenschappelijke integriteit los laten. Als iemand steelt en het is essentieel en serieus jatwerk of als iemand iets publiceert gebaseerd op gemanipuleerde data, dan is dat wangedrag. Het bewuste artikel terugtrekken is beter dan hopen dat niemand het ziet. Wetenschap is een fantastisch vak en voor mij eigenlijk een hobby. Je krijgt de mogelijkheden om aan de hele ingewikkelde puzzels te werken. Als je dat onder druk moet doen ben je niet gelukkig en bewijs je jezelf en de wetenschap geen dienst.” “Een researchcode is een goede manier om jonge onderzoekers bewust te maken van de risico's van wetenschappelijk wangedrag. Een kritische houding van collega's op werkbesprekingen is belangrijk. Het is ook een kwestie van goed begeleiden van de onderzoeker. Uiteindelijk ligt de beoordeling voor een publicatie altijd bij de referent, maar die kunnen de details niet altijd controleren. En dat brengt de controle terug bij de directe collega's. Wij moeten elkaars werk dus kritisch volgen.” Neeffjes vindt dat Sanquin en NKI als bureaus te weinig gebruik maken van elkaars sterke punten. “Op het gebied van immunologie zijn er wel contacten, maar voor celbiologie, chemie, moleculaire biologie en imaging niet veel. Ik vind zelf dat het in elkaar schuiven van een aantal activiteiten bij beide instituten kan leiden tot een win-win situatie. Voor bepaalde vraagstellingen hebben zowel Sanquin als NKI veel expertise in huis, die ook mogelijkheden biedt om originele stappen te maken in andere vakgebieden.”