



Sanquin
Bloedvoorziening

Juni 2012

212

2

Actueel

3

Bloedbeeld

4

Bloedplaatjesonderzoek Sanquinbreed

Sanquin doet veel onderzoek om bloedproducten in optimale conditie te leveren

8

'Varkensvariant' hepatitis E-virus waart rond in Nederland

Moet screeningsbeleid worden aangepast nu gemiddeld één op drieduizend bloeddonthaties met het virus besmet is?

10

Sanquin publiceert vademecum voor therapeutische afereses

Richtlijnen voor therapeutische afereses gedocumenteerd en uitgebreid toegelicht

12

Recente publicaties

Fotografie Judith van IJken

21

Broedplaats: Maria Yazdanbakhsh

22

De Bloedbank op weg naar 2015

Hoe bereidt Sanquin zich voor op de toekomst door een verdere verbetering van doelmatigheid en kwaliteit?

23

Anti-D test voor Zuid-Afrikaanse organisatie

Sanquin zorgt als een van de weinige organisaties dat de test voor anti-D kwantificering wereldwijd beschikbaar is en blijft

24

Internationale opleiding tot bloedbankdirecteur

Bij IDTM kunnen studenten uit ontwikkelingslanden een master behalen

26

Nieuwe studie naar behandeling bloedplaatjes met pathogeenreductie

PREPARes-studie onderzoekt mogelijkheden om bloedplaatjes veiliger te maken

28

Kunstbloed: Men plengsde met 't bloed op veelderleye wys'

29

Onderzoek naar immunologische veroudering

Sanquin slaat lymfocyten op voor mogelijke behandeling afweerdefecten

30

Proefschriften

31

Nieuws en agenda

32

Profiel

Antoinet Dijksterhuis, secretaris patiëntenvereniging ITP

Bloed is leven

Bloedbeeld

Sanquin scoort 8,0 bij ziekenhuizen

Sanquin Bloedvoorziening heeft in maart een klantenonderzoek uitgevoerd onder haar klanten van korthoudbare bloedproducten en diagnostische dienstverlening. Het onderzoek heeft waardevolle informatie opgeleverd over onze sterke punten en laat zien waar ruimte is voor verbetering. Het onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met Effectory. Als benchmark is de Nationale Tevredenheidsindex gebruikt. Van de 166 aangeschreven klanten hebben er 102 gereageerd, een respons van 69,2%. Deze uitstekende score getuigt van een grote betrokkenheid van de klanten bij de dienstverlening door Sanquin. De algemene tevredenheid over Sanquin is gewaardeerd met een 8,0! Deze score ligt ruim boven de benchmark en laat ook een verbetering zien ten opzichte van het onderzoek in 2010. De verbeterpunten die in 2010 per discipline zijn ingevoerd zijn zichtbaar in de huidige beoordeling. De dienstverlening Uitgifte/Klantenservice scoort zelfs 0,5 punt hoger dan in 2010. Uit het onderzoek komt naar voren dat klanten Sanquin zien als een deskundige en betrouwbare organisatie waar men over het algemeen erg tevreden over is. Er is een duidelijke waardering voor de service en kwaliteit, maar we zien ook dat er aandachtspunten per werkgebied zijn. Medewerkers van Sanquin zijn blij met de waardering van de collega's uit de ziekenhuizen. De komende tijd gaat Sanquin aan de slag om het huidige niveau te handhaven en waar mogelijk nog te verbeteren.

Sanquin naar de Olympische spelen

In 2010 is Sanquin tijdens het bezoek aan de Bloedbank in Filton (Bristol) in Engeland gevraagd om de NHS Blood and Transplant (NHSBT) te ondersteunen met het leveren van bloedproducten in geval van calamiteiten rondom de Olympische Spelen en Paralympics in Londen in 2012. Sanquin heeft haar medewerking toegezegd. Deze ondersteuning bestaat uit het leveren van maximaal 4.000 tot 6.000 eenheden erythrocytenconcentraten en maximaal 1.200 trombocytenconcentraten, verdeeld over een periode van tenminste vier weken, indien zich een calamiteit voordoet. Onder calamiteiten die zich in Engeland zouden kunnen voordoen worden o.a. verstaan:

- een nationale recall van bloedproducten
- het stilvallen van meer dan 24 uur van de productielocaties
- een ernstig incident met veel slachtoffers
- een noodzakelijke massale landelijke vaccinatie waardoor donors geen bloed meer kunnen geven.

Indien in het geval van calamiteiten de eigen opgehoogde voorraad van de NHSBT niet toereikend is, zullen in eerste instantie de andere UK bloedbanken ondersteuning bieden. Mocht er ondanks deze hulp nog steeds een tekort zijn, dan zal de NHSBT Sanquin vragen om bloedproducten te leveren. Afhankelijk van het aantal geleverde hoeveelheden kan directeur van Sanquin Bloedbank vervolgens het Noodinzamelingsplan activeren.

Algemeen Jaarverslag Sanquin beschikbaar

In de week na Wereld Bloed-donor Dag (14 juni) is het Algemeen Jaarverslag 2011 van Sanquin verschenen. Een primeur dit jaar: voor het eerst wordt het jaarverslag uitsluitend online gepubliceerd. In het verslag blikt Sanquin terug op 2011. Natuurlijk is er aandacht voor de ontwikkelingen op gebied van bloedvoorziening, de zakelijke activiteiten van Sanquin en de vorderingen op diverse onderzoeksterreinen. Verder staan in het jaarverslag de gebruikelijke financiële en personele gegevens. Lezers kunnen eenvoudig door de website navigeren en precies die artikelen lezen waarin ze geïnteresseerd zijn en hun selectie printen, of toch het hele document downloaden. De website is beschikbaar in Nederlands en Engels en geoptimaliseerd voor gebruik op tablet en mobiel. Het jaarverslag is te bekijken op www.jaarverslagsanquin.nl of m.jaarverslagsanquin.nl.

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 onderzoeksinstellingen in Nederland en aan medewerkers van Sanquin. Verder ontvangen landelijke advies- en beleidsorganen op het gebied van de gezondheidszorg het blad evenals de rijksoverheid en persmedia.

Redactie
 Anneke de Regt (hoofdredacteur),
 Masja de Haas, Christine Kramer,
 Marieke von Lindern, Dirk Roos,
 Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk,
 Hans Zaaijer en Jaap Jan Zwaginga
Medewerkers
 Ralf Buining, John Ekkelboom,
 Maarten Evenblij, Robert Heckert,
 Frank van Kolfschooten, Noor van Leeuwen,
 Pieter Lomans, Angela Rijnen,
 Guus Verhoeven en Nico Vreeswijk
Fotografie
 Ineke Oostveen en Judith van Ilken
Ontwerp
 Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan
Druk
 Cliteur, Amsterdam

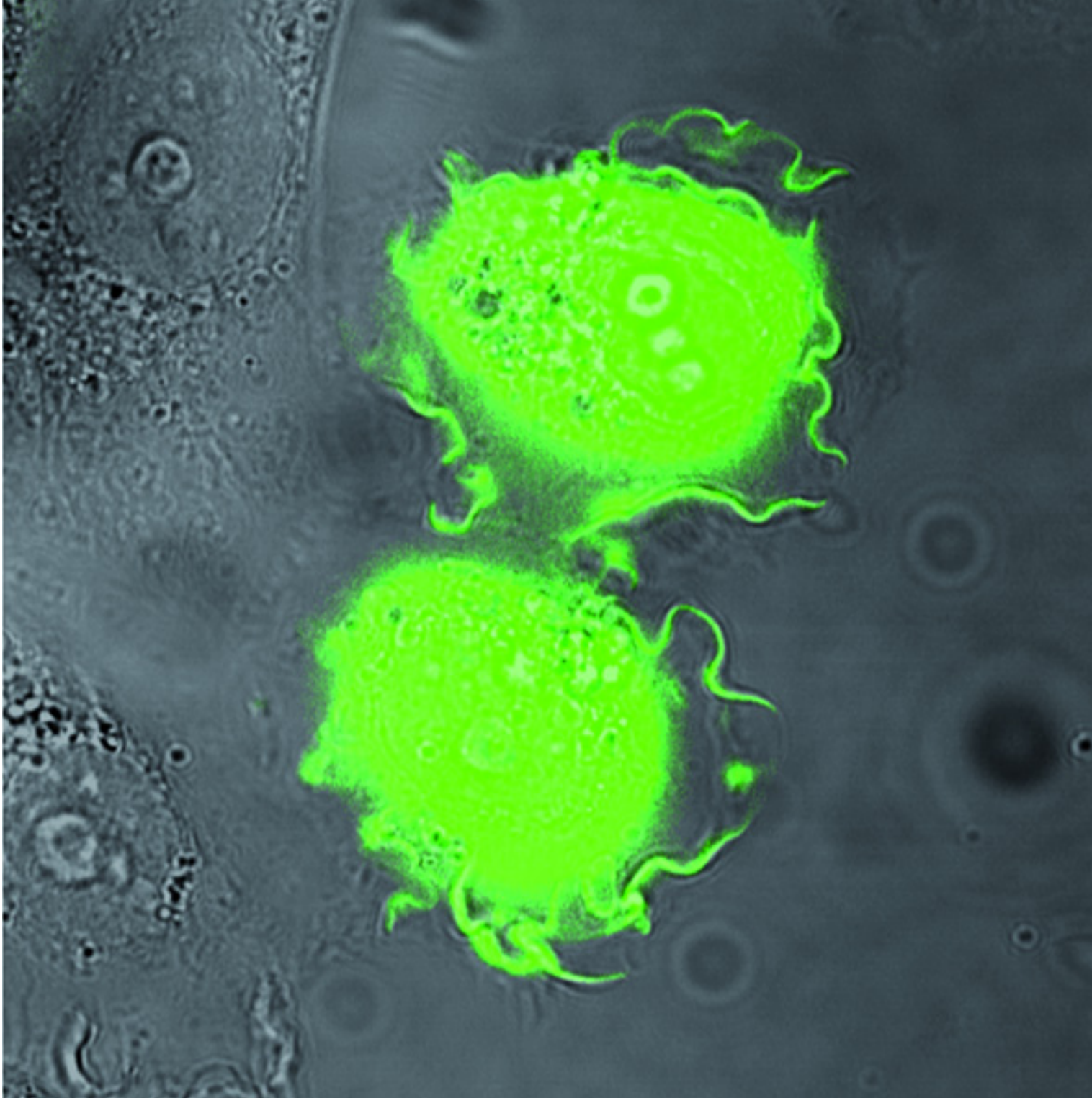
Redactieadres
 Sanquin Bloedvoorziening
 Postbus 9892
 1006 AN Amsterdam
bloedbeeld@sanquin.nl

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

© Bloedbeeld

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

ISSN 1572-803X



Het beeld

De 'dansende golfjes' rondom deze groen gekleurde cellen zijn geïnduceerd door het eiwit TRIO tot expressie te brengen. Omdat het TRIO eiwit gekoppeld is met een groen fluorescerend eiwit dat normaal voorkomt in de kwal *Aequorea victoria* kleurt de cel groen waar TRIO aanwezig is. De 'dansende golfjes' zijn belangrijk voor het voortbewegen van de cel.

De boodschap

Veel cellen migreren voortdurend door ons lichaam. TRIO doet zijn werk aan de buitenrand van de 'dansende golfjes' en is belangrijk bij het voortbewegen van cellen.

Het onderzoek

TRIO komt voor in vrijwel alle cellen in het menselijke lichaam, van witte bloedcel tot zenuwcel. Bij sommige aandoeningen zoals neuropathie maar ook bij het opruimen van afvalstoffen van witte bloedcellen werken deze 'dansende golfjes' niet goed meer. Daarom is het van belang om te weten hoe deze 'dansende golfjes' tot stand komen.

van Rijssel J, Hoogenboezem M, Wester L, Hordijk PL, Van Buul JD. *The N-terminal DH-PH domain of Trio induces cell spreading and migration by regulating lamellipodia dynamics in a Rac1-dependent fashion.* PLoS One. 2012; 7(1):e29912. Epub 2012 Jan 6.



Bloedplaatjesonderzoek Sanquinbreed

Bloedplaatjes en rode bloedcellen: dat zijn de twee belangrijkste cellulaire producten van Sanquin. Uiteraard wordt er veel onderzoek gedaan om deze producten in optimale conditie af te leveren voor transfusie. Maar ook op klinisch, diagnostisch en fundamenteel gebied zijn dit speerpunten van Sanquinonderzoek. Daarom leek het de redactie van Bloedbeeld een goed idee om in twee opeenvolgende nummers te laten zien wat dit onderzoek allemaal omvat. In dit nummer een overzicht van al het bloedplaatjesonderzoek binnen Sanquin, in het volgende nummer komt het erythrocytenonderzoek aan bod.

V.l.n.r. met de klok mee:
Daphne Thijssen,
Gestur Vidarsson,
Dirk de Korte,
Leendert Porcellijn,
Pieter van der Meer,
Laura Gutiérrez en
Sander Meijer

Bloedplaatjes hebben een zeer belangrijke functie in de bloedstelping. Wanneer een bloedvat beschadigd is komt collageen uit het onderliggende weefsel bloot te liggen. Bloedplaatjes plakken hieraan en worden geactiveerd, dat wil zeggen, ze gaan aan elkaar plakken en laten opgeslagen eiwitten los die dit proces versnellen. Ook komt tromboplastine vrij uit het beschadigde weefsel, dat de hele stollingscascade op gang brengt die zich deels op het oppervlak van de geaggregeerde bloedplaatjes afspeelt. Hierdoor wordt dan fibrine gevormd uit fibrinogeen, waardoor een vezelachtig netwerk ontstaat waarin meer bloedplaatjes en ook leukocyten worden gevangen. Op deze wijze ontstaat een stevige bloedprop die het weglekken van bloed naar het weefsel voorkomt.

Bloedplaatjes worden gevormd uit hematopoïetische voorlopercellen in het beenmerg. Onder invloed van groei- en differentiatiefactoren, zoals trombopoïetine, ontwikkelen zich daaruit megakaryocyten, polyplloïde cellen met uitlopers (pro-plaatjes) die via afsnoeringen bloedplaatjes vormen. Bloedplaatjes bevatten geen celkern (dus geen

DNA), en weinig RNA. Patiënten die te weinig bloedplaatjes maken, bijvoorbeeld als bijwerking van cytostatica die het beenmerg plat leggen, hebben een groter risico op ernstige bloedingen. Deze patiënten hebben transfusies met bloedplaatjes van gezonde donors nodig. Ook patiënten die antistoffen ontwikkelen tegen hun eigen bloedplaatjes kampen met te weinig of met niet-functionele bloedplaatjes en lijden aan spontane bloedingen.

Bloedplaatjestransfusies

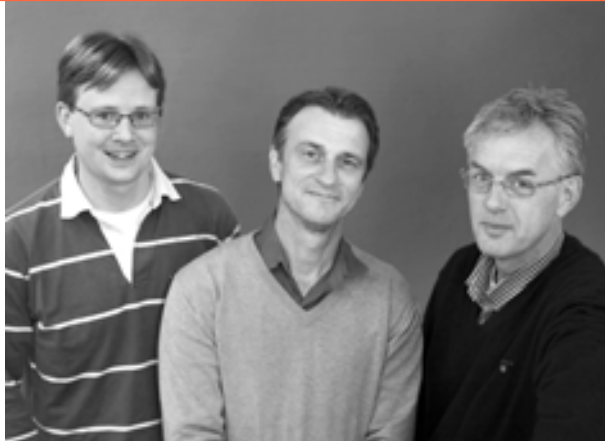
Voor transfusiedoeleinden worden de bloedplaatjes van vijf ABO en rhesus-D compatibele donors samengevoegd tot een concentraat. Zo'n concentraat bevat tenminste 250×10^9 bloedplaatjes en kan in plasma of een mengsel van plasma en trombocytenbewaarloesstof gedurende maximaal 5-7 dagen worden bewaard. Dit bewaren dient bij kamertemperatuur en schuddend plaats te vinden. Dat brengt een zeker risico met zich mee, want onder deze omstandigheden kunnen ook bacteriën goed overleven. De huidige test om een bacteriële besmetting te constateren (de BacT/Alert) vergt meerdere dagen, en dus komt de uitslag soms als het product al is toegediend. Er wordt daarom gezocht naar een methode om pathogenen te inactiveren zonder de bloedplaatjes te beschadigen. Door psoraleen of riboflavine toe te voegen en met UV licht te bestralen wordt DNA en RNA beschadigd, hetgeen de micro-organismen uitschakelt maar voor plaatjesfunctionaliteit geen nadelig effect zou moeten hebben.

Mirasol

Omdat de psoraleenbehandeling voor pathogeeninactivatie van bloedplaatjes gepaard ging met minder plaatjesopbrengst en verlies van functie is recent op het LUMC in Leiden onder leiding van dr. Jean-Louis Kerkhoffs een klinische trial gestart om te onderzoeken of riboflavine (Mirasol) behandelde plaatjesconcentraten de bloedingsneiging net zo goed onderdrukken als onbehandelde concentraten (zie ook het artikel op pag. 26). Hiertoe worden 618 patiënten met een tekort aan bloedplaatjes geïncubeerd, die willekeurig gewone of Mirasol behandelde plaatjesconcentraten krijgen toegediend. Naast het meten van alle spontane bloedingen bij de patiënten wordt ook onderzoek verricht naar de overleving en de kwaliteit van de bloedplaatjes, voor en na transfusie. Het was al bekend uit eerder onderzoek dat de opbrengst van de plaatjes na transfusie 20-30% lager was bij Mirasol behandelde concentraten. Omdat artsen het risico niet willen nemen dat een patiënt gaat bloeden, worden bij plaatjesaantallen onder de 10×10^9 per milliliter altijd (profylactisch) plaatjestransfusies gegeven. Sommige patiënten bloeden ondanks dit beleid echter toch. Als te voorspellen zou zijn welke patiënten dit zullen zijn zou het profylactische beleid geoptimaliseerd kunnen worden. Dr. Rutger Middelburg in Leiden probeert

Sanquin wil cellulaire producten in optimale conditie afleveren voor transfusie

V.l.n.r.
Rutger Middelburg,
Jaap Jan Zwaginga
en Jean-Louis
Kerkhoffs



hiervoor naast het plaatjesaantal extra risicofactoren te vinden. Vlak vóór en na transfusie meet hij in een minimale hoeveelheid patiëntenbloed cruciale plaatjesfuncties zoals de opregulatie van het adhesie-eiwit P-selectine (CD62P) na stimulatie met ADP of collagen-related peptide (CRP), en ook merkers voor de vaatwandbeschadiging en stollingsactivatie. In Amsterdam worden de plaatjesconcentraten zelf nauwgezet onderzocht. Dr. Dirk de Korte en dr. Pieter van der Meer meten onder meer CD62P expressie en activatie van de fibrinogeenbindingsreceptor, maar ook het metabolisme en de apoptose van de plaatjes. Dr. Laura Gutiérrez, dr. Anja Gerrits en Iris de Cuyper meten de plaatjesaggregatie, de receptorexpressie en de adhesie van plaatjes aan fibrinogeen onder stromingscondities.

In vitro werk

De Korte en Van der Meer zijn binnen de afdeling Product- en Procesontwikkeling van Sanquin Bloedbank al vele jaren bezig met het verbeteren van de afname, het bewerken en het bewaren van bloedplaatjes. Van der Meer vertelt over zijn proeven om de bewaartemperatuur te optimaliseren. De concentraten worden nu bij 20-24°C bewaard. Bij lagere temperaturen ontstaan micro-aggregaatjes en geactiveerde plaatjes; bij 25°C echter blijven de plaatjes morfologisch goed intact met minder lactaatvorming. Dat betekent dat de plaatjes bij 25°C meer hun mitochondriën gebruiken, en minder hun anaerobe glycolyse. Ook is bewaren in media met lagere plasmaconcentraties goed mogelijk. Of deze mogelijke verbeteringen ook een grotere effectiviteit betekenen bij het tegengaan van bloedingen in patiënten moet onderzocht worden in klinische studies. Liefst zou men de overleving van deze plaatjes in de circulatie van patiënten eerst bestuderen. In principe kan met HLA verschillen tussen donors en ontvangers onderscheid gemaakt worden tussen de toegediende plaatjes en die van de ontvanger. Deze test

met antistoffen is ontwikkeld door dr. Bert Tomson in Leiden en zal binnenkort in de Verenigde Staten worden gevalideerd door vergelijking met de altijd lastige radioactief gelabelde bloedplaatjes-methode.

Kliniek en diagnostiek

Binnen Sanquin wordt ook veel onderzoek gedaan naar oorzaak en mogelijke behandeling van patiënten met antistoffen tegen bloedplaatjes. Onder leiding van dr. Masja de Haas van de afdeling Immunohematologie Diagnostiek, dr. Gestur Vidarsson van de afdeling Experimentele Immunohematologie en dr. Marrie Bruin van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht werkt Annemieke Laarhoven aan de zogenaamde TIKI studie. Het gaat hierbij om kinderen met acute idiopathische trombocytopenie (ITP). De kinderen worden vaak behandeld met intraveneus immunoglobuline (IVIG), meestal met goed gevolg. Onduidelijk is hoe dit werkt: blokkeert het IVIG de Fc receptoren van de fagocyten die de met antistof beladen plaatjes opnemen en afbreken, of heeft IVIG effect op regulatoire T cellen, die de antistofvorming tegen bloedplaatjes en/of megakaryocyten onderdrukken?

Sanquin heeft ook meegewerkt aan het HOVON 64 onderzoek van onder anderen dr. Jaap Jan Zwaginga (LUMC en Sanquin), waarin 50% van ruim 150 volwassen ITP patiënten succesvol behandeld werden met rituximab (tegen B lymfocyten). Drs. Leendert Porcelijn van de afdeling Immunohematologie Diagnostiek heeft van de HOVON patiënten en van gezonde personen bloedmonsters getest en heeft met de resultaten de antistofbepaling op bloedplaatjes sterk kunnen verbeteren. Er wordt nu verwacht dat deze test zelfs richting kan geven aan de therapie waarop de patiënt het beste zal reageren. Aangezien bloedplaatjesantistoffen niet alleen de verdwijning van plaatjes kunnen veroorzaken maar ook de functie kunnen beïnvloeden wordt in Amsterdam en in Leiden tevens de functionaliteit onderzocht van de weinige plaatjes die nog circuleren. De gevoelige testen van Middelburg en van Gutiérrez en De Cuyper worden hierbij gebruikt.

De micro-aggregatietest

Deze laatste test werkt als volgt. De helft van de te onderzoeken plaatjes wordt aangekleurd met een groene kleur, de andere helft met een rode kleur. Daarna worden de verschillende gekleurde plaatjes met elkaar gemengd en met een activator behandeld, bijvoorbeeld met collageen. De plaatjes gaan dan aan elkaar klonteren, en dus dubbel gekleurde klontjes vormen. Dat proces kan nauwkeurig gemeten worden in een flowcytometer. Voor patiënten met heel weinig plaatjes is de test nog gevoeliger gemaakt door hun eigen plaatjes een bepaalde kleur te geven en die te mengen met een tienvoudige overmaat aan plaatjes van een gezonde donor met een andere

kleur. Na activatie van het mengsel kan dan toch bepaald worden of de patiëntenplaatjes functioneel zijn en of antistoffen tegen plaatjes deze functie beïnvloeden.

Fagocytose

Onder leiding van Vidarsson onderzoekt Rick Kapur het proces van fagocytose van antistofbeladen plaatjes door neutrofiële granulocyten. Antistoffen gevormd in de zwangerschap tegen het plaatjesantigeen HPA1a leiden soms tot bloedingen in de foetus, maar soms ook niet. De fagocytosetest van normale bloedplaatjes met plasma van de moeder zou hiervoor misschien voorspellend kunnen zijn, zoals ook bij anti-rhesus D. Wellicht is glycosylering van de antistoffen van belang voor de fagocytose. Dit wordt nu samen met dr. Manfred Wuhrer uit Leiden uitgezocht. Recent onderzoek wijst er op dat naast de antistoffen ook nog een andere serumfactor van belang is bij de opname en afbraak van de plaatjes. Dit zou C-reactive protein (CRP) kunnen zijn, en dat zou weer verklaren waarom bij infecties, als het CRP gehalte in het plasma stijgt, de trombocytopenie verergerd. Wat het achterliggend mechanisme hierbij is wordt verder onderzocht, onder andere met patiëntenmateriaal van de TIKI studie.

Fundamenteel onderzoek

Meer fundamenteel onderzoek wordt verricht door dr. Laura Gutiérrez van de afdeling Bloedcelresearch en door dr. Daphne Thijssen van de afdeling Hematopoïese. Beider onderzoek richt zich vooral op de ontwikkeling van megakaryocyten en bloedplaatjes uit voorlopercellen. Onder Gutiérrez' leiding werkt Marjolein Meinders aan de pro-plaatjesvorming uit (muizen)megakaryocyten. Dit kon tot nu toe alleen met cellen uit de foetale lever, maar het is haar gelukt met betere media om dit ook met beenmergmateriaal te doen. Hiermee kan dit proces nu dus ook met menselijk materiaal worden onderzocht. Het echte afsnoeren van plaatjes is nog weinig efficiënt: slechts 1% van de megakaryocyten vertoont dit fenomeen. Wellicht is de zuurstofconcentratie hierbij van essentieel belang, of de aanwezigheid van longsurfactant. Men denkt namelijk al langer dat de fragmentatie van megakaryocyten tot plaatjes in de longen plaatsvindt.

Transcriptiefactor

Ook Thijssen bestudeert vorming van plaatjes uit megakaryocyten, en richt zich daarbij samen met Sabrina Zeddies op een bepaalde transcriptiefactor. Transcriptiefactoren zijn eiwitten die aan DNA binden en daarmee de vertaling van een gen in een eiwit kunnen beïnvloeden. De transcriptiefactor MEIS1 is betrokken bij de uitrijping van plaatjes en komt specifiek voor in megakaryocyten. In een megakaryocytencellijn heeft Thijssen de expressie van MEIS1 onderdrukt en vervolgens onderzocht welke mRNA's dan verdwijnen, en

welke daarvan van belang zijn voor plaatjesuitrijping. In Cambridge werd tegelijkertijd een genoom omvattende studie uitgevoerd bij gezonde bloeddonors. Hierbij bleek het aantal en het volume van de plaatjes te correleren met kleine variaties in bepaalde genen. Sommige van die genen zijn dezelfde als die welke onder invloed staan van MEIS1. Alles bij elkaar zijn nu drie genen geïdentificeerd die mogelijk invloed hebben op de differentiatie van voorlopercellen en op de uitgroei van plaatjes. Een van deze drie is betrokken bij mRNA translatie. Recent is eiwitsynthese uit mRNA ook in uitgerijpte bloedplaatjes beschreven. Thijssen en Gutiérrez onderzoeken nu samen met van der Meer en de Korte of pathogeenreductiemethoden ook het mRNA profiel en de eiwitsynthese in bloedplaatjesconcentraten veranderen, en of dit effect heeft op de bloedplaatjesfunctie.

Plaatjes als opslagcontainers

Op de afdeling Plasma Eiwitten werkt dr. Sander Meijer aan de inhoud van de alfa-granules in bloedplaatjes. Deze granules bevatten naast von Willebrandfactor en plaatjesfactor-4, die door megakaryocyten geproduceerd en in deze granules opgeslagen worden, ook fibrinogeen, IgG en albumine, die uit plasma worden opgenomen. Ook partieel geactiveerd stollingsfactor V wordt via endocytose opgenomen, en komt vrij bij plaatjesactivatie. Als dit Factor Va ontbreekt in plaatjes ontstaat een bloedingsneiging. Als Factor Va alleen in plaatjes aanwezig is maar niet elders in het lichaam, ontstaat geen bloedingsneiging. Het plaatjes Va is dus essentieel voor goede bloedstolling. De opgeslagen eiwitten lijken alleen afkomstig uit plasma en van synthese in megakaryocyten. Meijer is dan ook kritisch over het belang van mRNA in plaatjes voor eiwitsynthese.

In de toekomst kan stollingsfactor VIII wellicht zodanig gemodificeerd worden dat het ook in plaatjes opgenomen kan worden. Dat zou de mogelijkheid openen om factor VIII in plaatjes toe te dienen aan patiënten met factor VIII deficiëntie, waardoor de overlevingstijd in de circulatie aanzienlijk verlengd zou kunnen worden. Voor het zover is moet het hele proces van eiwitopname in plaatjes veel beter onderzocht worden. Meijer is er nog even zoet mee.

Contact geïnterviewden

Laura Gutiérrez: l.gutierrez@sanquin.nl
 Jean-Louis Kerkhoffs: j.kerkhoffs@sanquin.nl
 Dirk de Korte: d.dekorte@sanquin.nl
 Pieter van der Meer: p.vandermeer@sanquin.nl
 Daphne Thijssen: d.thijssen@sanquin.nl
 Sander Meijer: s.meijer@sanquin.nl
 Rutger Middelburg: r.middelburg@sanquin.nl
 Leendert Porcelijn: l.porcelijn@sanquin.nl
 Gestur Vidarsson: g.vidarsson@sanquin.nl
 Jaap Jan Zwaginga: j.j.zwaginga@lumc.nl

‘Varkensvariant’ hepatitis E-virus waart rond in Nederland



Hans Zaaier
Bert Niesters
Annelies Riezebos-Brilman

Afgaand op een antistoffenscreeningstest lijkt ongeveer een kwart van de Nederlandse bevolking een hepatitis E-infectie te hebben doorgemaakt. Gemiddeld één op drieduizend bloeddonaties is met het virus besmet. Moet het screeningsbeleid worden aangepast?

Hans Zaaier, manager van de afdeling Bloed-overdraagbare infecties van Sanquin Research, beleefde in 2009 een ‘slikmoment’. Virologen uit het UMC Groningen (UMCG) meldden hem bij elf transplantatiepatiënten hepatitis E-virus (HEV) te hebben aangetoond.

“Allemaal mensen die veel bloedproducten hadden gekregen – rode cellen, bloedplaatjes, bloed, fresh frozen plasma – producten die je niet kunt pasteuriseren of chemisch kunt behandelen tegen micro-organismen.”

Van hepatitis E wist men tot voor kort niet anders dan dat het zelden voorkwam in Nederland. Mensen met deze virale leverontsteking dankten die aan besmette voeding of drank, genuttigd in het buitenland, waar de ziekte soms endemisch is, net als hepatitis A. Vandaar dat het vrij onverklaarbaar leek dat in Oude Pekela drie bejaarde mensen ineens een ‘knetterende’ – aldus Hans Zaaier – hepatitis E hadden. “Zij hadden nooit gereisd.”

En in het UMCG was een patiënt bekend met een chronische HEV-infectie na een levertransplantatie. “Toen ik hier vijf jaar geleden de sectie Klinische Virologie opzette bestond er daarom al samenwerking tussen maagdarmliverarts Els Haagsma en het RIVM op het gebied van hepatitis E”, vertelt Bert Niesters, hoofd van de sectie Virologie in het UMCG. “Wij hebben het onderzoek overgenomen, testen verbeterd en een nieuwe PCR-test ingevoerd. Nogal wat patiënten bleken relatief kort na een lever- of andere orgaantransplantaties gestegen leverenzymen te hebben. Naarmate we gericht gingen screenen vonden we meer HEV-infecties dan die ene levertransplantatiepatiënt met wie het onderzoek ooit was gestart.” Het fenomeen deed zich ook voor bij andere patiënten bij wie het immuunsysteem wordt onderdrukt, zoals mensen die behandeld worden voor leukemie en incidenteel ook bij mensen zonder onderliggend lijden.

In alle gevallen was genotype 3 in het spel, de

virusvariant die wereldwijd bij varkens voorkomt en die een soort ‘kinderziekte’ onder biggen veroorzaakt. Ze hebben daar nauwelijks tot geen last van, evenmin als fitte mensen. Hun lichaam maakt snel korte metten met dit virus. Maar bij mensen wier afweer sterk wordt onderdrukt, is het risico groot dat zo’n infectie chronisch wordt en dat binnen enkele jaren de lever verschrompelt door levercirrose.

Van Groninger tot Zeeuw

“Op verzoek van behandelaars in het UMCG zijn we van de bloeddonors van de geïnfecteerde transplantatiepatiënten spijtmonsters gaan onderzoeken”, vertelt Hans Zaaier. Spijtmonsters bestaan uit krap een milliliter bloed. Na elke donatie worden die twee jaar lang bewaard. “Het gekke was dat we bij die bloeddonors tekenen van een doorgemaakte HEV-infectie zagen, maar niet van daadwerkelijke infectie in de periode rond donatie.” De kous was daarmee niet af. “Het blote feit dat de Groninger collega’s steeds meer patiënten vonden die besmet waren (inmiddels zijn dat er 28, red.), wijst op een hoge infectiedruk”, aldus Hans Zaaier. “Zo’n onder de bevolking rondwarend virus kan ongemerkt in de bloedketen terecht komen, want gezonde mensen merken vaak niet dat ze HEV hebben.”

Eind 2011 vroeg Sanquin op twee werkdagen aan alle donors in Nederland of hun bloed naast de gebruikelijke testen onderzocht mocht worden op aanwezigheid van HEV. “We hebben zo bijna 6.000 buizen verkregen, van jong tot oud, van Groninger tot Zeeuw”, aldus Hans Zaaier. Omdat testen op het virus zelf tijdrovend en kostbaar is, werd het bloed eerst gescreend op aanwezigheid van antistoffen tegen het virus. Daarbij wijst IgG op een in het verleden doorgemaakte infectie en IgM op een recente infectie. Op IgM-positieve monsters werd een PCR-test naar HEV-RNA gedaan. Promovendus Ed Slot, die het onderzoek doet, had in maart de resultaten afkomstig uit bloedbanken in de regio’s Noordwest en Noordoost geanalyseerd. “Als we de antistoffen kunnen geloven, heeft achttwintig procent van de in de regio Noordwest 1.138 onderzochte donors ooit een infectie

Veiligheid

doorgemaakt”, vertelt Hans Zaaijer. “Zes waren IgM-positief, van wie één donor HEV in het bloed had. In Regio Noordoost had dertig procent een infectie doorgemaakt en vonden we zes donors met een sterk IgM-signaal, van wie eveneens één het virus bij zich droeg. Dit gaf aan dat de serologische testen klopten. Natuurlijk wil je liever direct testen met PCR, maar daarvan doe je er slechts veertig op één dag. Daarom hebben we vervolgens PCR ingezet op het gepoolde plasma van steeds 48 donaties. Die pools worden toch al gemaakt om bij de bereiding van plasma-producten op allerlei infecties te kunnen testen. Blijkt de PCR bij een pool positief, dan splits je die op en doe je opnieuw een PCR. Uit 417 pools van 48, dus ruim 20.000 donors in totaal, waren er zeven viremisch. Dit betekent dat van de dagelijkse 3.000 donaties er één met HEV besmet is.”

Nieuwsgierig naar de bron

Grofweg eenderde promille van de donaties is dus besmet met HEV. Dat is niet buitengewoon verontrustend, temeer omdat HEV-infectie, ook bij kwetsbare patiënten, behandelbaar is. Toch, meent Hans Zaaijer, is er een maatschappelijke discussie nodig om te bepalen of en zo ja welke aanvullende screeningsmaatregelen nodig zijn.

Het is uiterst kostbaar en tijdrovend om het donorbloed te testen op HEV. Bert Niesters twijfelt hardop aan het nut daarvan, zolang de route waarlangs het virus zich onder de bevolking verspreidt onbekend is. Volgens de viroloog is het theoretisch mogelijk dat de ziekte zich vanuit varkens naar de bevolking verspreidt. “Maar het kan ook uit een bron komen die zowel varkens als mensen besmet. Of wellicht waart HEV al veel langer rond onder bevolking, maar konden we dat met de primitievere testen nooit aantonen.”

Desgevraagd vindt Niesters selectief testen – bijvoorbeeld van bloed bestemd voor transplantatiepatiënten – een optie. “Elke infectie die je bij hen voorkomt, bespaart veel kosten en levert gezondheidswinst op. Maar bedenk wél dat 97 procent van de transplantatiepatiënten vrij van HEV is.”

Veel belangrijker, vult zijn collega Annelies Riezebos-Brilman aan, is dat behandelaars

alert zijn op de verschijnselen van chronische hepatitis E bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem. “Onze zorg is vooral dat niet altijd aan deze mogelijkheid wordt gedacht. Een verhoging van de leverfuncties na transplantatie wordt vaak toegeschreven aan de medicatie en wordt niet altijd nader onderzocht. Toon je echter chronische hepatitis E aan, dan zijn er behandelopties: ribavirine of interferon- α . Een deel van de getransplanteerde patiënten klaart het virus ook als het lukt om de immuunsuppressie omlaag te brengen. Bij een niertransplantatie is de ruimte daarvoor bijvoorbeeld wat groter dan bij andere soorten transplantaties.”

Met virologen in Engeland, Duitsland, Frankrijk, Oostenrijk en de VS, waar hetzelfde fenomeen speelt, is Riezebos erg benieuwd naar de bron. “Als we die kennen dan kunnen we ook gerichtere leefadviezen geven aan immuungecompromiteerde patiënten. Bijvoorbeeld: geen varkensvlees eten of bereiden, als dat de besmettingsroute zou zijn. Bloedtransfusie HEV-vrij maken zal nooit het enige antwoord kunnen zijn. Want de gewone bevolking krijgt het immers ook niet van bloedtransfusie.”

Referenties

Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HG. *Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon asplha-2b*. *Liver Transpl* 2010; 16(4):474-7.

Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A, Porte RJ, vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. *Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients*. *Liver Transpl* 2009; 15(10):1225-8.

Hans Zaaijer (Rotterdam, 1956) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, promoveerde in 1995 op confirmatietesten voor bloedoverdraagbare virale infecties en werkt sinds 1999 als arts-microbioloog. Sinds 2009 is hij hoogleraar Bloedoverdraagbare infecties aan het AMC/Universiteit van Amsterdam. Bij Sanquin is hij manager van de research-afdeling Bloedoverdraagbare infecties.
h.zaaijer@sanquin.nl

Bert Niesters (Kerkrade, 1958) studeerde biologie en scheikunde aan de Universiteit van Nijmegen. Hij promoveerde in 1987 op de moleculaire epidemiologie van het infectieuze bronchitisvirus. Hij werkte onder meer aan alfavirussen in de VS en was hoofd van de sectie Moleculaire Diagnostiek binnen de afdeling Virologie in het Erasmus MC in Rotterdam. Sinds 2007 is hij hoogleraar Medische microbiologie in het UMCG, waar hij de sectie Klinische Virologie van de afdeling Medische Microbiologie opzette en leidt.
h.g.m.niesters@umcg.nl
<http://www.linkedin.com/pub/bert-niesters/17/b5/8b4>

Annelies Riezebos-Brilman (Nijmegen, 1975) studeerde medische biologie en geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en specialiseerde zich in het UMC Groningen tot arts-microbioloog. Ze promoveerde in 2008 aan de Rijksuniversiteit Groningen op onderzoek naar therapeutische vaccinatie als behandeling voor baarmoederhalskanker. Riezebos werkt als arts-microbioloog/viroloog bij de sectie Klinische Virologie van de afdeling Medische Microbiologie van het UMCG.
a.riezebos@umcg.nl

Sanquin publiceert vademecum voor therapeutische afereses



Hans Vrieling
Coen Stegeman
Hein Visser

Ziekenhuizen die geen of niet alle therapeutische afereses zelf kunnen of willen uitvoeren, kunnen daarvoor terecht bij Sanquin. In de verschillende regio's van het land staan 24 uur per dag en zeven dagen per week afereseteams klaar die op verzoek direct in actie komen. Om de Nederlandse richtlijnen voor therapeutische afereses gedocumenteerd en uitgebreid toe te lichten, heeft Sanquin onlangs een Vademecum uitgegeven.

Hoeveel therapeutische afereses er jaarlijks in Nederland worden uitgevoerd, weet dr. Hans Vrieling niet precies. Hij is arts bij de Klinisch Consultatieve Dienst (KCD) van Sanquin Bloedbank. "Veel dialyseafdelingen van ziekenhuizen doen dat namelijk zelf. Er zijn bovendien ziekenhuizen met een eigen speciale aferese-afdeling. Ik schat dat het jaarlijks in totaal om zo'n 2000 behandelingen gaat, waarvan wij ongeveer de helft voor onze rekening nemen. Daarvoor hebben wij vijf afereseteams in onze regio's die 24 uur per dag en zeven dagen per week beschikbaar zijn." Het doel van de therapeutische afereses is uiteenlopende renale, auto-immun-, hematologische en neurologische ziekten te verlichten of te genezen. Er zijn twee vormen van aferese, namelijk plasmaferese en cytaferese. In het eerste geval wordt bij de patiënt plasma geheel of gedeeltelijk verwijderd en vervangen door donorplasma of een ander vervangingsmiddel. Bij cytaferese worden bloedcellen – erythrocyten, leukocyten of trombocyten – weggenomen en zo nodig aangevuld met donorbloedcellen. Het scheiden van het plasma of de bloedcellen gebeurt door middel van centrifugeren of filteren. Sanquin Bloedbank past uitsluitend centrifugaaltechnieken toe.

Afwijkende indicaties

Maart dit jaar heeft Sanquin een Vademecum uitgegeven, waarin het beleid omtrent therapeutische afereses is opgenomen. Dit naslagwerk is opgesteld door de Sanquin Aferese Werkgroep (SAWG), waarvan Vrieling de voorzitter is. Hij licht toe dat een Nederlandse handleiding nodig was om te laten zien welke indicaties er in ons land zijn voor therapeutische aferese en hoe die behandelingen moeten worden uitgevoerd. "Het Vademecum vervangt

de bestaande richtlijn die gebaseerd is op de internationale richtlijn van de American Society for Apheresis, de ASFA. In Europa doen we toch een aantal dingen anders. Er zijn in Amerika bijvoorbeeld ziektebeelden die om FDA-redenen niet mogen worden behandeld met een aferese. Zo mag in Amerika het Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS) als gevolg van een EHEC-bacterie niet met aferese worden aangepakt, terwijl dat in Duitsland vorig jaar wel gebeurde. Ook bijvoorbeeld de toediening van de plasmavervangende vloeistof Hydroxyl-Ethyl-Starch (HES) is verschillend. In de Verenigde Staten moeten andere molecuulgroottes van dit uit maïszetmeel geproduceerde middel worden toegepast dan in Europa."

Tussenoplossing

Het nieuwe Vademecum is bedoeld voor de KCD-artsen van Sanquin, klinisch chemici en artsen in ziekenhuizen die zich bezighouden met therapeutische aferese. Vrieling beschouwt het boekje echter als een tussenoplossing. Hij streeft naar een mondiale versie. Als frequente participant van de AFSA heeft hij deze wens al geuit. Hij verwacht dat er volgend jaar alvast een gecombineerde versie zal zijn voor Europa en Amerika. "Daarnaast ben ik bezig de Aziaten er bij te betrekken zodat we hopelijk in 2016 een mondiale richtlijn hebben. Natuurlijk staan er dan meer ziektebeelden in dan er per land voorkomen, maar zo kan iedereen wereldwijd wel al die aandoeningen op dezelfde wijze met aferese aanpakken." Prof. dr. Coen Stegeman, hoogleraar nefrologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), en Hein Visser, internist-hematoloog in het Medisch Centrum Alkmaar (MCA), zijn blij met de komst van het Nederlandse Vademecum. Stegeman: "Het is goed om dit landelijk zoveel mogelijk gelijk te schakelen, zeker ook omdat dit een kostbare behandeling is. Tevens is uniformiteit belangrijk om te evalueren wat we precies doen. Bovendien is het boekje nuttig voor ziekenhuizen die plasmafereses slechts zelden uitvoeren. Zo'n leidraad geeft dan houvast." Visser vult aan dat het Vademecum ook handig kan zijn voor assistenten in opleiding (aio's). "Ze kunnen daarmee precies zien wat

de indicaties zijn en wanneer we een aferese van Sanquin nodig hebben of wanneer we met onze eigen apparaten aan de slag kunnen.”

Diagnostische tests

Het MCA laat jaarlijks gemiddeld twee tot drie patiënten door Sanquin afereren. Hierbij gaat het telkens om mensen met Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP), ook wel de ziekte van Moschcowitz genoemd. Bij deze zeldzame aandoening van de bloedstolling is er een tekort aan het enzym ADAMTS13 of wordt dat enzym in zijn werking geremd. ADAMTS13 knipt de grote multimeren van von Willebrand factor (UL-vWF) in stukken. Dit gebeurt bij TTP dus onvoldoende of niet, waardoor de grote moleculen van von Willebrand factor intact blijven. Dit leidt tot hemolyse en beschadiging van organen. Zonder behandeling sterft 90% van de patiënten. Door zo snel mogelijk met een therapeutische plasmawisseling (TPE) te beginnen, kan die mortaliteit worden gereduceerd tot 10%. Visser: “TTP is de enige ziekte die we niet zelf kunnen afereren. Dit heeft te maken met de grootte van de eiwitten die moeten worden verwijderd. Dat kan alleen met centrifugaaltechnieken. Bij andere ziektebeelden, zoals het syndroom van Goodpasture en ANCA-geassocieerde vasculitis, kan onze dialyse-afdeling de benodigde plasmafiltraties zelf uitvoeren.” Het MCA laat niet alleen de behandeling van TTP door Sanquin uitvoeren maar ook de daarbij behorende diagnostische tests. Visser zegt dat het onverstandig is om dit zelf te doen, gezien het beperkt aantal verdenkingen dat er jaarlijks is. “Sanquin heeft daar goede tests voor.”

Grootafnemer

Het UMCG is een van de weinige ziekenhuizen die alle therapeutische afereses door Sanquin laat uitvoeren. Het gaat om 700 tot 800 behandelingen per jaar. Een deel daarvan gebeurt op nefrologische indicatie. De afgelopen vijf jaar waren er 129 patiënten met nierziekten of een niertransplantatie die gezamenlijk 1237 behandelingen nodig hadden, variërend van 1 tot zelfs 68 per persoon. De meest voorkomende aandoeningen

waren volgens Stegeman ANCA-geassocieerde vasculitis, HUS en vasculaire rejectie van een niertransplantaat. Hij legt uit dat vasculitis een ernstige systeemziekte is waarbij vaak de nieren ontstoken raken. Patiënten die al meteen bij diagnose een slechte nierfunctie hebben, krijgen naast immunosuppressieve medicatie plasmaferese. Ook wanneer de medicatie na enige weken behandeling onvoldoende aanslaat, wordt plasmaferese als extra behandeling toegevoegd. Stegeman: “We denken dat de ANCA's – de auto-antistoffen tegen witte bloedcellen – een belangrijke rol spelen in deze ziekte. Door die te verwijderen, denken we dat patiënten opknappen.” Bij HUS gaan bloedplaatjes klonteren onder invloed van verstoringen in stolling en/of complementsysteem, waardoor er tromboses optreden in de kleine bloedvaten. De oorzaak kan een infectie of een tekort aan bepaalde enzymen zijn. Echter, meestal is de oorzaak op het moment van diagnose onbekend. Met intensieve aferese, gevolgd door het toedienen van donorplasma, wordt geprobeerd een mogelijk eiwittekort aan te vullen. Bij de behandeling van ernstige afstoting van een donornier wordt plasmaferese gebruikt om anti-donor antistoffen te verwijderen. Bovendien worden bij zogenaamde ABO-incompatibele transplantaties rond de ingreep de anti-bloedgroep-antistoffen verlaagd met TPE (Total Plasma Exchange) of plasmaferese.

Lagere prijs

Stegeman en Visser zijn tevreden over de samenwerking met Sanquin. De afereseteams komen altijd direct in actie wanneer dat nodig is. In geval van het UMCG is dat logistiek eenvoudig omdat Sanquin op het terrein van dit ziekenhuis een dependance heeft. KCD-arts Vrieling vindt het jammer dat de ziekenhuizen in Nederland niet veel meer gebruik maken van de aferesediens van Sanquin. “Wij hebben veel ervaring op dit gebied en daardoor de expertise in huis. Om de ziekenhuizen te stimuleren, hebben we de prijs omlaag gebracht. Zonder te hoeven bijbetalen voeren we als service ook de diagnostische tests uit. We kunnen dus een compleet pakket aanbieden voor een zeer schappelijke prijs.”

Telefoonnummers KCD Sanquin Bloedvoorziening (24 uur per dag bereikbaar. Vragen naar dienstdoende KCD arts. Ook het vademecum kan hier worden besteld)
Noordoost: 050 361 06 01, overdag 050 361 06 99
Noordwest: 020 512 30 10
Zuidoost: 024 327 90 29
Zuidwest: 078 617 39 53

Hans Vrieling (Akkrum, 1958) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. In 1985 begon hij als donorarts en onderzoeker bij Sanquin. Tien jaar later volgde hij de opleiding tot transfusiearts. In 1996 promoveerde hij op zijn proefschrift *The laboratory diagnosis of viruses transmitted by blood transfusion*. Vrieling is momenteel KCD-arts van Sanquin Bloedbank en zit wereldwijd in allerlei advies- en bestuursorganen op het gebied van aferese.
h.vrieling@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/hans-vrieling/13/96/30b>

Coen Stegeman (Groningen, 1960) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Groningen. Hij volgde de opleiding tot internist in Medisch Spectrum Twente in Enschede en in het Universitair Medisch Centrum Groningen, waar hij aansluitend de opleiding tot nefroloog voltooide. In 1995 promoveerde hij op zijn dissertatie *Wegener's Granulomatosis: immunological and microbiological factors involved in disease activation*. In Groningen is hij vanaf 1993 internist-nefroloog en sinds 2010 hoogleraar renale aspecten van systeemziekten.
c.a.stegeman@umcg.nl

Hein Visser (Den Haag, 1962) studeerde geneeskunde in Groningen, op Curaçao en in Parijs. In Toulouse deed hij twee jaar onderzoek naar ANCA-geassocieerde vasculitis. In het Leids Universitair Medisch Centrum rondde hij in 1997 de opleiding tot internist af om daar vervolgens de specialisatie hematologie te volgen. Sinds 2001 is hij internist-hematoloog in het Medisch Centrum Alkmaar.
h.visser@mca.nl

Recente publicaties

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

Verbetering plaatjesproductie na stamceltransplantatie

Schipper LF, Brand A, Fibbe WE, van Hensbergen Y. *Functional Characterization of TPO-expanded CD34(+) cord blood cells identifies CD34(-) CD61(-) cells as platelet producing cells early after Transplantation in NOD/SCID Mice and rCD34(+) Cells as CAFC Colony Forming Cells.* Stem Cells 2012; 30:988-96.

Een groot nadeel van transplantaties met navelstrengbloed is het vertraagd op gang komen van bloedcelvorming, met name van bloedplaatjes. Toevoeging van met TPO gekweekte CD34+ cellen versnelt het herstel van plaatjesproductie. Laurus Schipper en collega's van de afdeling Transfusiegeneskunde van Sanquin Research hebben samen met onderzoekers van de afdeling Immunohematologie en Bloedbank van het LUMC de functionele eigenschappen onderzocht van een aantal subpopulaties van plaatjes producerende cellen in een NOD/SCID muizenmodel. De onderzoekers laten zien dat niet de megakaryocyte precursoren (CD61+), maar de CD34-/CD61-/Lineage- cellen verantwoordelijk zijn voor een snelle vorming van bloedplaatjes. De Lin- cellen en ook de 'remaining' CD34+ cellen geven beide goede beenmergrepopulatie gemeten 6 weken na transplantatie. De studie geeft een nieuwe kijk op de keuzes die gemaakt worden voor de expansie van subsets binnen een navelstrengbloedtransplantaat.

Verbetering diagnostiek Glanzmann en LAD-III van de Vijver E, De Cuyper IM, Gerrits AJ, Verhoeven AJ, Seeger K, Gutierrez L, van den Berg TK, Kuijpers TW. *Defects in Glanzmann thrombasthenia and LAD-III (LAD-1/v) syndrome: the role of integrin beta1 and beta3 in platelet adhesion to collagen.* Blood 2012; 119(2):583-6. Patiënten met Glanzmann thrombasthenia of Leukocyte Adhesion Deficiency-III syndroom (LAD-III of LAD-1/variant) hebben een verhoogde bloedingsneiging door respectievelijk het ontbreken of een functioneel defect van de fibrinogeenreceptor GPIIb/IIIa (integrine

α IIb β 3). Bij LADIII patiënten is de bloedingsneiging sterker omdat het functioneel defect zich ook uitstrekt tot GPIa/IIa (integrine α 2 β 1). In de klassieke diagnostiek (bloedplaatjesaggregatie gemeten met lichtverstrooiing of adhesie aan met collageen beklede glaasjes) is geen verschil in deze twee varianten zichtbaar. Edith van de Vijver van de afdeling Bloedcel Research heeft met collega's van Sanquin, AMC en Charité, Berlijn, een nieuwe, op flow-cytometrie gebaseerde aggregatietest ontwikkeld die dit onderscheid wel aantoonst. Glanzmannplaatjes waren in staat om na collageenstimulatie aggregaten te vormen, LAD-IIIplaatjes niet. De Glanzmannplaatjes bleken met functioneel GPIa/IIa deze aggregaten te vormen. Deze studie toont daarmee de rol van de verschillende integrinen in de trombusformatie aan en geeft de mogelijkheid tot verfijnde diagnostiek.

Verbetering volume gereduceerde plaatjesconcentraten

Van der Meer PF, Bontekoe JJ, Kruit G, Peeters G, van Toledo PJ, Tomson B, de Korte D. *Volume-reduced platelet concentrates: optimization of production and storage conditions.* Transfusion 2012; 52(4):819-27.

Pieter van der Meer en collega's van Sanquin hebben een methode ontwikkeld om plaatjesconcentraten in een gereduceerd volume te bewaren tot 6 uur na productie. Volumereductie is nodig voor foetussen en neonaten, die een te geringe capaciteit hebben om overvulling van het vaatstelsel te compenseren. Verwijderen van plasma kan bovendien allergische reacties en TRALI verminderen. Deze volume gereduceerde plaatsjesconcentraten zijn bewaard in spuitjes geschikt voor het toedienen van een transfusie en in containers gemaakt van verschillende soorten PVC. *In vitro* eigenschappen van de plaatjes zijn getest op t=0, 1, 3 en 6 uur. De onderzoekers tonen aan dat het volume van de plaatjesconcentraten met circa 20 ml kan worden gereduceerd in een gesloten BTHC-PVC gas-doorlatend systeem. De gemiddelde pH blijft dan boven de 6.0 voor een periode van meer dan 6 uur na productie. In spuitjes is dit 3 uur.

www.sanquin.nl/publicaties

De een en de ander

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

De tweede serie foto's tonen een subjectieve, persoonlijke kijk op de divisie Diagnostiek. Ik heb hierbij de eigenschappen van fotografie ingezet om het intieme, persoonlijke van bloed en het werken met bloed naar voren te laten komen.

www.judithvanijken.nl

















Maria Yazdanbakhsh

“Ik zou niets anders willen doen dan onderzoek”



Maria Yazdanbakhsh

Huidige functie
Hoogleraar op het gebied van de cellulaire immunologie van parasitaire infecties aan de Universiteit van Leiden
Promotiejaar
1987
Titel proefschrift
Immunobiology of Eosinophils
Promotor
Prof. dr. C.P. Engelfriet
Co-promotor
Dr. D. Roos

Bij Sanquin worden jaarlijks vele promoties afgerond. Waar zijn die onderzoekers terecht gekomen? In deze rubriek laten wij steeds één van onze oud-promovendi aan het woord. Lang niet iedereen is in het onderzoek gebleven, sommige van deze alumni hebben hun plek gevonden in de politiek, het beleid, farmaceutische industrie of werken als zelfstandige. Wat heeft Sanquin/CLB bijgedragen aan hun carrière?

Maria Yazdanbakhsh (Goslar (Duitsland), 1959) behaalde in 1982 haar MSc in Medical Parasitology aan de London School of Hygiene and Tropical Medicine. Daar ontmoette zij haar Nederlandse man en kwam met hem naar Nederland. Eigenlijk wilde ze naar Afrika, maar dat is er pas later van gekomen. In 1983 startte ze bij het CLB onder leiding van Dirk Roos met haar promotie-onderzoek.

Wat heeft Sanquin betekend voor je carrière? “Het was de beste plek waar ik ooit geweest ben. En het is geweldig dat zoveel mensen uit die tijd hoogleraar zijn geworden. Ik werkte in een heel leuk team, de sfeer was goed en je had heel veel vrijheid. Dirk was stimulerend en heel kritisch. Je voelde je een belangrijke schakel in het lab en wetenschap stond voorop. Iedereen was heel informeel en je kon zo bij Lucien Aarden en Rob Aalberse binnenlopen voor advies. Dat vind ik tegenwoordig echt anders, een promovendus loopt nu niet meer zo gemakkelijk naar iemand toe.”

Hoe is je loopbaan na Sanquin verlopen? “Ik wilde absoluut verder in het onderzoek. Dirk Roos heeft mij getriggerd hoe leuk wetenschap is.” Na haar promotie kreeg Yazdanbakhsh een post-doc (Marie Curie EU Fellowship) op het gebied van moleculaire parasitologie in het Imperial College in London. “Ik wilde moleculaire technieken leren en die gebruiken voor veldwerk”. In 1989 werd ze gevraagd voor een baan in Leiden bij de afdeling Parasitologie van prof. dr. André Deelder en begon ze een nieuwe onderzoekslijn op het gebied van de cellulaire immunologie van filaria-infecties. “Ik wilde graag met de tropen werken en startte in Indonesië met onderzoek naar olifantsbenen, waarvan de besmetting

plaats vindt via de wormlarven na een muggensteek. Wat gebeurt er in het immuunsysteem dat de een het wel krijgt en de ander niet?” Yazdanbakhsh is ook geïnteresseerd geraakt in allergie, met name de vergelijking tussen Nederland en Afrika. “Wormen kunnen het immuunsysteem dempen, zodat mensen geen heftige reacties ontwikkelen. Door de hygiënische omstandigheden in de Westerse wereld en verminderde infecties gebeurt deze demping niet. Parasitologie heeft veel gedaan voor het begrijpen van het immuunsysteem.”

Wat doe je nu?

Yazdanbakhsh is sinds 2005 in Leiden hoogleraar op het gebied van de cellulaire immunologie van parasitaire infecties. Ze is veel aan het reizen voor haar projecten in Indonesië, Gabon en Ghana. “Ik vind het fantastisch om in Afrika te zijn. Ik ben net terug van het geven van een immunologie-cursus in Oeganda. De jonge mensen daar zijn zo enthousiast en hebben honger naar informatie.” Yazdanbakhsh vindt wetenschap niet meer zoals het vroeger was. “Vroeger stond de wetenschap voorop. Nu is het vooral hoe kom ik aan geld voor m'n onderzoek. Vroeger was er meer tijd om een goed traject voor de langere termijn uit te zetten. Voor goed onderzoek moet er rust zijn. Ik ben er bezorgd over hoe het nu in Nederland met wetenschap gaat. Het is te veel korte termijn denken en het onderzoek moet toegepast zijn. Laatst zag ik bij een bezoek aan Engeland dat die mogelijkheden voor lange termijn onderzoek er daar nog wel zijn. Daar wordt niet verwacht dat je ieder jaar veel en hoog publiceert, maar het gaat nog om goed onderzoek met een goede basis en lange adem.”

Heb je in je werk nog te maken met Sanquin? “Voor ons onderzoek maken wij gebruik van buffy coats om dendritische cellen en T cellen te isoleren. We gebruiken ook kits van Sanquin Reagents. Verder heb ik privé nog veel contacten met oud-collega's. Eens per jaar komen we met een aantal promovendi en Dirk Roos voor een diner bij elkaar. Dit jaar kook ik!”

De bloedbank op weg naar 2015



Jeroen de Wit (Helmond, 1953) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In Den Haag volgde hij de opleiding tot ziekenhuisapotheker en werkte in die functie tot 1986, toen hij directeur werd van de toenmalige Bloedbank Friesland. In 1995 werd hij directeur van de Bloedbank Noord-Nederland. In 1998 trad De Wit toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin, waarvan hij sinds 2000 vicevoorzitter is.
j.dewit@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/jeroen-de-wit/13/704/324>

Ad Castel (Leiden, 1951) studeerde Biochemie aan de Rijksuniversiteit Leiden. In 1979 is hij gepromoveerd. Hij volgde de opleiding tot klinisch chemicus in het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag en geeft sinds 1989 leiding aan het Klinisch Chemisch & Hematologisch Laboratorium. Castel vervulde vele bestuurlijke functie en was jarenlang lid van de Medische Adviesraad van Sanquin. Momenteel is hij onder andere voorzitter van de Landelijke Gebruikersraad van Sanquin.
acastel@bronovo.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/ad-castel/18/356/87a>

Na Quartslag gaat Sanquin de komende jaren opnieuw reorganiseren. Bloedbank 2015 formuleert hoe Sanquin zich gaat voorbereiden op de toekomst door een verdere verbetering van doelmatigheid en kwaliteit. Jeroen de Wit en Ad Castel over de reorganisatie, die niet alleen consequenties heeft voor donors en ziekenhuizen, maar vooral ingrijpend zal zijn voor de eigen medewerkers.

“Vrijwel direct na operatie Quartslag vroeg het nieuwe managementteam van de Bloedbank zich af hoe Sanquin Bloedbank er op de langere termijn moet gaan uitzien”, zegt Jeroen de Wit, directeur Bloedbank en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van Sanquin. “In Quartslag zijn we van vier bloedbanken naar één landelijke bloedbank gegaan met vier hoofdvestigingen. Dat proces heeft het nadenken over de organisatie sterk gestimuleerd. Vrijwel automatisch werd de vraag actueel wat er verder nog kon worden verbeterd. Was verdere efficiency mogelijk in de bloedproductie, de logistiek, de service naar donor en ziekenhuis? Het leidde tot *Blauwdruk 2015* waarin plannen op elkaar werden afgestemd en de contouren van een gestroomlijnd Sanquin werden geschetst. De strategische visie in *Blauwdruk 2015* is vervolgens door het management van de bloedbank en de Raad van Bestuur tegen het licht gehouden en uitgewerkt in concrete veranderplannen. Dat totale pakket – *Bloedbank 2015* – is inmiddels voorgelegd aan de Ondernemingsraad.”

Meer met minder

“Het motief voor het opstellen van Bloedbank 2015 was aanvankelijk de doelstelling om de kwaliteit van de eigen organisatie te verbeteren. Gaandeweg kwamen daar andere aspecten bij. De Wit: “Omdat je met bloedproducten van donors en met geld uit de gezondheidszorg werkt, heb je de maatschappelijke plicht om daar doelmatig en efficiënt mee om te gaan. In de loop van het traject kwam daar de bezuinigingstaakstelling van het ministerie bij. De korting van zes procent, die de minister oplegde aan de ziekenhuizen, werd ook oplegged aan Sanquin. Een extra reden om te bekijken of je meer kunt doen met minder.”

Verder speelt mee dat de komende jaren de grenzen van de nationale markt voor kort houdbare bloedproducten misschien wegvallen. De Wit: “Onderzoek wijst uit dat Sanquin ongeveer zeven procent duurder is dan vergelijkbare bloedbanken in het buitenland. Dat heeft deels te maken met onze kwaliteit en testen die we gebruiken, maar óók met efficiency, schaalgrootte en andere factoren. Daar moeten we naar kijken, zodat we niet onverhoeds worden overvallen wanneer de markt daadwerkelijk opengaat. Adviesbureau Twynstra Gudde stelt bijvoorbeeld dat het niet de vraag is óf het gaat gebeuren, maar wanneer.”

Pijnlijke beslissingen

“De voorgenomen reorganisatie heeft nogal wat consequenties voor de organisatie en de medewerkers. De donoradministratie vindt nu bijvoorbeeld nog plaats in Nijmegen, Groningen, Rotterdam en Amsterdam, maar het is de bedoeling dat die helemaal geconcentreerd wordt in Amsterdam. De Wit: “Die concentratie maakt een efficiëntere donoradministratie mogelijk en na invoering van een Donor Relatie Managementsysteem kunnen we ook makkelijker met onze donors communiceren. Maar het betekent óók, dat er voor een deel van de medewerkers geen werk meer is. Voor hen doen we ons best om alternatieven te vinden. Voor andere medewerkers betekent het een verhuizing naar Amsterdam, wat ook niet gemakkelijk is omdat ook partner, gezin en de sociale omgeving daarin meespelen. De impact is groot, dat realiseren we ons terdege.”

Vergelijkbare problemen ontstaan bij het verminderen van het aantal productielocaties. Dat aantal was in 2002 al teruggebracht van negen naar vier. Nu is het voornemen om de huidige vier terug te brengen naar twee gelijkwaardige productielocaties in Amsterdam en Nijmegen. “Uit oogpunt van efficiëntie zou één centrum nog beter zijn”, zegt De Wit, “maar vanwege de risicobeheersing is twee toch verstandiger. Als een grote brand of andere calamiteit de productie in het enige productiecentrum zou platleggen, kun je nergens meer op terugvallen. Dat is niet verantwoord.”

Organisatie

Anti-D test voor Zuid-Afrikaanse organisatie

Niet alleen het aantal productielocaties wordt verminderd, maar ook het aantal uitgiftecentra. In de plannen daalt dit aantal van elf naar negen. De Wit: "Door vermindering van het aantal centra is een forse besparing te realiseren. Dit vraagt wel om een andere manier van werken. Zo wordt de afstand tot een aantal ziekenhuizen groter. Toch willen we niet dat de kwaliteit van de service en de snelheid van de leveranties daaronder leiden. Moderne logistieke systemen gaan ons daarbij helpen. Bovendien bekijken we of de laatste bewerkingsstap van een aantal speciale producten in de uitgiftecentra is uit te voeren in plaats van in de productiecentra. In een aantal gevallen levert dit weer tijdswinst op."

Aantal uitgiftepunten

Het idee dat een vermindering van uitgiftecentra mogelijk zou zijn zonder verlies aan service en kwaliteit, maakte dat het onderwerp door Sanquin meer als interne verandering beschouwd werd en niet in een vroeg stadium met de Landelijke Gebruikersraad werd besproken. De Landelijke Gebruikersraad, onder voorzitterschap van Ad Castel, adviseert de Raad van Bestuur van Sanquin Bloedvoorziening omtrent producten, logistiek en dienstverlening in de bloedvoorziening. Castel, die als hoofd van het Klinisch Chemisch en Hematologisch laboratorium aan het Bronovo ziekenhuis in Den Haag is verbonden: "Als Gebruikersraad hadden we wel van de plannen gehoord, maar toch wat meer op afstand. Dat het vooral een interne reorganisatie was, waar de klant in principe niets of weinig van zou merken."

Dat bleek volgens Castel al gauw een onderschatting van de werkelijkheid. Vooral het terugbrengen van de uitgiftepunten van elf naar negen kon grote gevolgen hebben. Castel: "Eigenlijk is het balletje gaan rollen in Maastricht. De 'werkvloer' kwam erachter dat het uitgiftepunt in Maastricht mogelijk zou verdwijnen. Het dichtstbijzijnde uitgiftepunt kwam dan in Weert te liggen. Dat leidde tot verbazing en vragen. De noodzakelijke bloedproducten zouden te ver weg komen te liggen en de aanrijdtijden werden veel te lang. Het zou ook nadelig kunnen uitpakken voor de patiëntenzorg. Ook in enkele andere plaatsen

ontstond onrust en zelfs raden van bestuur van ziekenhuizen kwamen in het geweer."

Functionele verdeling?

Voldoende reden voor Castel om als voorzitter van de Landelijke Gebruikersraad de discussie met de Raad van Bestuur van Sanquin aan te gaan: "Daarop heeft Jeroen de Wit in de Gebruikersraad de plannen gepresenteerd. Over de reikwijdte en consequenties van die plannen hebben we vervolgens uitvoerig gediscussieerd. Als Gebruikersraad hebben we toen gevraagd aan de werkgroep Techniek en Logistiek - een onderdeel van de Gebruikersraad, in dit geval aangevuld met deskundigen van Sanquin zelf - om een advies op te stellen. Dit advies is op 26 april in de Gebruikersraad besproken."

Het advies van de werkgroep, dat zich toespitst op de uitgiftepunten, pleit voor een functionele verdeling in plaats van de regionale verdeling. Kijk naar ziekenhuizen met bijzondere functies zoals traumaopvang, neonatale IC of intra-uteriene transfusies, kijk dan welke producten ze daar nodig hebben en stem de uitgiftepunten daarop af. Castel: "Sanquin laat nu een extern onderzoek uitvoeren naar de haalbaarheid van zo'n aanpak, om op basis daarvan tot een afgewogen beslissing te komen. Ik waardeer de bereidheid van Sanquin om de discussie over gemaakte plannen te heropenen. Het maakt ook het belang van de Gebruikersraad duidelijk, die niet alleen het belang van de 'klant' behartigt, maar met opbouwende kritiek eveneens van waarde is voor Sanquin."

Sanquin maakt voor de productie van anti-D immunoglobuline gebruik van een controletest om het gehalte anti-D in het product te kwantificeren. Deze test wordt onder GMP-conditions conform de Europese Pharmacopeia richtlijn uitgevoerd. Deze bewerkelijke en arbeidsintensieve test wordt wereldwijd door een zeer beperkt aantal laboratoria uitgevoerd.

Het National Bioproducts Institute (NBI) in Zuid-Afrika, een producent van anti-D immunoglobuline, maakte tot voor kort gebruik van de diagnostische dienstverlening in Bristol (UK) om het gehalte anti-D in haar grondstoffen en eindproducten te laten testen. Het laboratorium in Bristol heeft eind vorig jaar in verband met hoge investeringskosten voor nieuwe apparatuur, besloten om deze dienstverlening te stoppen. In de zoektocht naar een alternatieve diagnostische dienstverlener kwam het NBI bij Sanquin Bloedvoorziening terecht. Voor Sanquin was dit verzoek nieuw en moest eerst onderzocht worden of zij deze test als serviceproduct aan externe organisaties zou kunnen aanbieden. De test was immers alleen beschikbaar voor intern gebruik voor de afdeling Quality Control van de divisie Plasmaproducten. Sanquin Diagnostiek biedt vele organisaties in binnen- en buitenland een breed assortiment aan testen, gespecialiseerd op het gebied van immunohematologie, pathologie en celdiagnostiek. De gevraagde test hadden we niet in ons assortiment. Uitbreiding van het pakket met een test waarbij de anti-D onder GMP-conditions gekwantificeerd kan worden maakt het specialistisch diagnostisch pakket van Sanquin compleet. Daarom hebben de divisies Plasmaproducten en Diagnostiek een samenwerking opgezet en wordt deze dienstverlening in coproductie als serviceproduct aangeboden. Inmiddels maakt naast de Zuid-Afrikaanse NBI ook het Southern Blood Supply (ook een anti-D immunoglobuline producent) uit de Verenigde Staten gebruik van deze dienstverlening van Sanquin. Sanquin wordt internationaal als kenniscentrum en serviceverlener van diagnostische testen gezien en zorgt als een van de weinige organisaties dat de test voor de anti-D kwantificering wereldwijd beschikbaar is en blijft.

Internationale opleiding tot bloedbankdirecteur



Martin Smid
Jacob Wijngaard

Bijna elk land heeft een nationale of regionale bloedvoorziening en een bloedbank ten behoeve van bloedtransfusies. Niet overal is de bloedvoorziening zo goed georganiseerd als in Nederland en andere ontwikkelde landen. Zo moeten veel Afrikaanse landen het doen zonder voldoende gekwalificeerd personeel. Om de professionaliteit van de bloedvoorziening te ondersteunen hebben het UMCG en de Rijksuniversiteit Groningen samen met Sanquin het Academisch Instituut voor International Development of Transfusion Medicine (IDTM) opgericht. Studenten uit landen in ontwikkeling kunnen daar een Master for Management of Transfusion Medicine (MMTM) behalen.

“Ik heb mijn managementvaardigheden ontwikkeld van een ‘common sense’ wijze van werken tot een ‘gestandaardiseerde’ manier van werken”, zegt Yifde-Amlak Tesfamariam Baraki, directeur van de nationale bloedtransfusiedienst in Eritrea. Na een opstartfase was Baraki de eerste master die de in 2004 opgerichte stichting IDTM afleverde in 2010. De post-initiële masteropleiding leidt dokters en bio-medici zonder managementervaring op tot directeur of senior medewerker van een bloedbank volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie. In 2011 volgde een tweede afstudeerder uit Singapore en er zijn nog achttien studenten in opleiding. “Het is geen gemakkelijk traject”, zegt IDTM-directeur Martin Smid. “Het is een prachtige opleiding voor deze specifieke groep, die voorziet in een behoefte, maar hij vergt ook veel van de student. En er zijn heel wat praktische problemen voor bloedbankdirecteuren in Derde Wereldlanden. Van een stabiele internetverbinding voor de e-learning en het maken van e-examens tot het vinden van tijd voor een half jaar durende stage in Nederland. De manier waarop wij gewend zijn te werken, is in veel landen niet vanzelfsprekend.” Ook het vinden van geld, 20.000 euro voor de tweejarige master, is dikwijls een probleem. Baraki werd gesponsord door het Zwitserse Rode Kruis dat Eritrea ondersteunt bij zijn bloedvoorziening, andere studenten worden gefinancierd door hun regering, bedrijf of ontwikkelingsorganisaties. Soms is alleen al

het overmaken van het collegegeld een probleem. Bijvoorbeeld vanuit Soedan. Smid: “Onze bank beschouwde geld uit Soedan als besmet en stuurde dat terug. Men adviseerde om het vanuit een buurland over te maken.” In eigen land moet de student negen modules via e-learning volgen, afsluiten met een examen, en parallel daaraan een begin maken met onderzoek voor een masterthesis. Daarna volgt een periode van ongeveer een half jaar in Groningen waar nog vijf modules in tutorial onderwijs worden gevolgd, een stage wordt gedaan bij Sanquin en de scriptie wordt afgemaakt. “We zijn bezig om de master te accrediteren als opleiding van de Rijksuniversiteit Groningen”, zegt Smid, die erkent dat het vaak moeilijk is voor iemand die leiding geeft aan de bloedvoorziening om zich voor bijna een half jaar vrij te maken. “Misschien kunnen we deze periode in de toekomst splitsen.”

Samen met de WHO

De master is ontwikkeld in samenspraak met de Wereldgezondheidsorganisatie en studenten worden geworven via regionale en internationale bloedbankcongressen, via de IDTM-website en via Sanquin Consulting Services. Er zijn nu studenten uit Oeganda, Zambia, Soedan, Haïti en Tanzania. Het accent ligt op Afrika omdat de Amerikaanse overheid een project heeft dat is gericht op de bloedvoorziening in Afrika. Smid: “Er zijn heel wat mensen met een servicefunctie bij bloedbanken die enthousiast voor de opleiding zijn. Het is een specifieke opleiding die past bij wat mensen willen en aansluit bij de situatie in het land van de student. De uitdaging is vooral om voldoende sponsors te vinden.” Baraki heeft in Eritrea het programma via e-learning gevolgd, in het najaar van 2009 kwam hij naar Nederland voor de real time exposure training of traineeship. Daar heeft hij veel aan gehad, laat de bloedbankdirecteur via e-mail weten. Hij geeft vijftien voorbeelden van geleerde lessen. Variërend van het persoonlijk of via familie rekruteren van bloeddonors en het inzetten van vrijwilligers tijdens donorbijeenkomsten tot manieren om personeel te motiveren en het nut van een jaarlijks sociaal verslag. Baraki: “Het was een bijzondere

ervaring te zien hoe kinderen toekeken terwijl hun ouders bloed gaven. Dat zal ze ooit aanmoedigen zelf bloed te geven, want ouders zijn het beste voorbeeld voor hun kinderen. Ik heb ook gezien dat het bijzonder belangrijk is een voorraadbeheerssysteem te hebben en geleerd dat minimaal een week voorraad redelijk is. De meeste lessen kan ik, met wat wijzigingen, toepassen in Eritrea, ondanks de duidelijke verschillen in ontwikkelingsniveau tussen de twee landen. De bijdrage van de masteropleiding aan de verbetering van de bloedtransfusie in Eritrea zal zich ook in de toekomst doen gelden, want dit is een zaak van lange adem.”

Deel van een gemeenschap

Baraki heeft genoten van de vrijheid en de ruimhartigheid van de Nederlandse bevolking in het algemeen en van de medewerkers in de diverse afdelingen waarmee hij te maken kreeg in het bijzonder. “Daardoor heb ik mij niet ver van huis gevoeld. Ongeacht hun sociale status was iedereen, ook de hoogleraren, uitermate ondersteunend en bereid deel te nemen in welke activiteit dan ook.” Dat wil niet zeggen dat Baraki zich niet af en toe eenzaam heeft gevoeld tijdens zijn stage. “De eenzaamheid van een geïsoleerde stagiair verdient aandacht”, stelt de voormalige masterstudent. “Niet alleen om eenzaamheid te vermijden, vooral ook voor het stimuleren van discussies en het delen van ervaringen tussen bloedbankmedewerkers uit diverse landen en regio’s.” Jacob Wijngaard, emeritus hoogleraar Productie-management en Logistiek in Groningen, en bestuurslid en docent bij het IDTM kan zich daar wel iets bij voorstellen. “Tot nu toe zijn het eenlingen geweest die naar Nederland kwamen. Ze kregen ook één-op-één onderwijs van de docenten dat specifiek was aangepast aan de situatie in hun land. Ik denk inderdaad dat we iets meer zouden kunnen doen om hen gedurende die zes maanden wat meer deel te laten voelen van een gemeenschap, maar dat is niet zo gemakkelijk.” Voor de student uit Eritrea richtte Wijngaard de inhoud van zijn lessen vooral op de relatie tussen bloedbank en ziekenhuizen en hoe voldoende donors te werven; bij de student uit Singapore, die in een bloedbank werkte, ging het bij uitstek om

de vraag hoe bloed te verdelen over de diverse vormen van verwerking. Wijngaard: “De studenten zijn al bezig met een onderzoeksproject in eigen land. Daar probeer je bij aan te sluiten en je vraagt ook wat ze thuis doen en waar ze tegenaan lopen. Het leek mij aanvankelijk lastig om goed aan te sluiten bij hun individuele behoeften, maar dat bleek niet zo te zijn. De studenten functioneren op academisch niveau en aan zo’n medisch professional kun je je vak goed uitleggen. Het zijn goede en leergierige mensen. Deze opleiding heeft absoluut zin, maar dat kan natuurlijk beter worden bewezen als de stroom studenten groter wordt. Financiering is nog wel een probleem, maar de doelgroep is groot genoeg.”

Publiek private samenwerking

Wijngaard vindt de masterstudie een mooi voorbeeld van publiek private samenwerking (PPS), in dit geval tussen Sanquin Consulting Services, het UMC en de Universiteit Groningen. “Sanquin komt mensen tegen die behoefte hebben aan zo’n opleiding en kan ze verwijzen naar IDTM. De accreditatie van de master als opleiding van de universiteit, waarschijnlijk eind dit jaar, maakt die PPS nog sterker.” Sanquin is geregeld in het veld vanwege haar adviserende activiteiten en geeft trainingen ten behoeve van kwaliteitsverbetering van de bloedbanken, in ondermeer Oeganda, Zambia en Turkije. Directeur Smid: “Ook tijdens trainingen op locatie komen wij potentiële kandidaten tegen die baat zouden hebben bij de masteropleiding van het IDTM.”

Referenties
www.idtm.org/cybergate/siteBase.asp
www.scs.sanquin.nl



Yifde-Amlak Tesfamariam Baraki

Martin Smid (Groningen, 1958) studeerde geneeskunde in Groningen en promoveerde in 1995 op onderzoek van het immuunsysteem bij hiv-negatieve hemofiliepatiënten. In 1996 werd hij medisch directeur van de Bloedbank in Enschede. Bij Sanquin was hij onder meer divisiedirecteur Midden-Nederland. Sinds 2004 is Smid manager van de Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin, managing director van Sanquin Consulting Services en sinds 2010 directeur van het Academisch Instituut voor International Development of Transfusion Medicine (IDTM).
m.smid@sanquin.nl

Jacob Wijngaard (Arum, 1944) is emeritus hoogleraar Productie-management en Logistiek aan de Rijksuniversiteit Groningen en deskundig op het gebied van voorraadbeheersing en productiebesturing. Hij studeerde wiskunde aan de VU Amsterdam en promoveerde aan de TU Eindhoven. Hij werkte aan de TU Eindhoven en bij Berenschot en kwam in 1991 naar Groningen. Wijngaard doceert aan de opleiding MMTM en was van 2007 tot 2012 bestuurslid van de stichting IDTM.
j.wijngaard@rug.nl

Yifde-Amlak Tesfamariam Baraki (Eritrea, 1958) is als directeur National Blood Transfusion Service (NBTS) verbonden aan het Ministry of Health in Eritrea. Hij studeerde geneeskunde in Addis Ababa, Ethiopië en volgde in 1997 een opleiding in management van bloedtransfusie services in Kampala, Oeganda. Baraki was in januari 2008 de eerste student van het IDTM en rondde zijn e-learning traject af in juni 2009. Van september 2009 tot maart 2010 verbleef hij in Nederland voor het laatste deel van de opleiding.

Nieuwe studie naar behandeling bloedplaatjes met pathogeenreductie



Veiliger maken van bloedproducten via pathogeenreductie staat wereldwijd in de belangstelling. De in samenwerking met Sanquin opgezette PREPAREs-studie moet duidelijk maken of pathogeeninactivatie van in plasma bewaarde bloedplaatjes met vitamine B2 en belichting met ultraviolet-B (Mirasol) de veiligheid kan vergroten voor patiënten. Aan de studie nemen behalve Nederlandse ziekenhuizen ook centra in Noorwegen en Canada deel.



Sanquin besteedt veel zorg aan de screening van donors ter voorkoming van overdracht van micro-organismen via bloedproducten. Door onder meer de inzet van moleculaire technieken is het risico om via bloedproducten besmet te raken met hepatitis B of C, HIV of HLTV I en II (human T-cell lymphotropic virus) de afgelopen jaren aanzienlijk verlaagd. De kans op een transfusiëreactie ten gevolge van een bacterieel besmet bloedplaatjesproduct is in Nederland bijvoorbeeld slechts 1 op 50.000. Toch bestaat er in Nederland en internationaal behoefte aan methoden om bloedproducten nog veiliger te maken. Een van die methoden is mogelijk de behandeling van bloedproducten met pathogeenreductie.



De Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), een samenwerkingsverband van hematologische onderzoekers in (academische) ziekenhuizen, heeft in samenwerking met Sanquin al onderzoek gedaan naar bloedplaatjes die waren bewerkt met Intercept, de pathogeenreductiemethode van het Amerikaanse bedrijf Cerus. Bij dat procedé worden ziektekiemen uitgeschakeld via een fotochemische behandeling die ervoor zorgt dat micro-organismen zich niet meer kunnen vermenigvuldigen. Deze HOVON82-studie onder 278 hemato-oncologische patiënten kon voortijdig worden gestopt omdat het eindpunt al was behaald. Wel bleek dat bij patiënten die de bewerkte bloedplaatjes kregen toegediend significant meer lichte bloedingen optraden dan bij patiënten in andere armen van deze studie. Bovendien bleek de opbrengst van de bloedplaatjestransfusies in het bloed van de patiënten significant lager. In vervolg hierop is een nieuwe studie gestart naar pathogeeninactivatie van in plasma

bewaarde bloedplaatjes met vitamine B2 en belichting met de ultraviolet-B. Deze methode is waarschijnlijk qua inactivatie van pathogenen iets minder effectief dan Intercept, maar minder schadelijk voor de kwaliteit van de bloedplaatjes. Het op basis van deze methode ontwikkelde product Mirasol van de Amerikaanse fabrikant Terumo BCT is net als Intercept alleen geschikt voor trombocyten en niet voor erythrocyten. In principe is de methode ook toepasbaar voor de behandeling van vol bloed. Dit kan dan verder worden gescheiden in plasma, een rodebloedcelconcentraat en een bloedplaatjesconcentraat, die daarmee alledrie pathogeengereduceerd zijn. De Amerikaanse FDA heeft recent toestemming gegeven voor een klinisch onderzoek naar deze behandeling.

Internationale belangstelling

Waren bij de HOVON82-studie 20% lagere opbrengsten na transfusie primair eindpunt waarbij de studie diende te worden stopgezet, in deze zogenoemde PREPAREs (Pathogen Reduction Evaluation & Predictive Analytical Rating Score) studie met Mirasol is primair eindpunt het verschil in bloedingen vergeleken met de controlegroep. "Dat de opbrengsten van met Mirasol behandelde bloedplaatjes na transfusie lager zijn dan van onbehandelde bloedplaatjes is uit andere studies al duidelijk geworden", zegt dr. Pieter van der Meer, staflid van de afdeling Transfusiegeneeskunde van Sanquin Research in Leiden en lid van de stuurgroep van de studie. "Daarom kijken we nu in de eerste plaats naar aantal en ernst van de bloedingen. We geven per slot van rekening trombocyten aan patiënten om bloedingen te voorkomen. Waarschijnlijk moeten patiënten door de mindere opbrengsten iets vaker een transfusie krijgen, maar als je daar veiliger bloedproducten voor terugkrijgt is dat een goede balans."

De PREPAREs-studie is eind 2010 begonnen in het HagaZiekenhuis in Den Haag, kort daarop gevolgd door het Leids Universitair Medisch Centrum, en inmiddels doen ook het Erasmus MC en Maastricht UMC mee. Er bleek ook internationale belangstelling voor deelname aan de studie te bestaan vanwege de gedegen

Pieter van der Meer
Paula Ypma
Okke A. Eissen

opzet ervan. Aanvankelijk zouden centra in Bern, Luzern en Sankt Gallen participeren maar dat werd afgeblazen omdat Zwitserland de behandeling van bloedproducten met Intercept verplicht stelde, waarna deze centra geen producten meer mochten maken en toedienen voor deze studie. Een centrum in Bergen in Noorwegen neemt sinds april wel deel aan PREPAREs, en ook vijf centra in Canada gaan meedoen. In totaal zullen 618 patiënten worden geïncludeerd in de studie, van wie tweederde uit Nederland. “Dat zijn ruim twee keer zoveel patiënten als bij de HOVON82-studie en dat heeft te maken met het andere primaire eindpunt. Het tellen van bloedingen is namelijk ingewikkelder dan het meten van transfusieopbrengsten”, zegt Van der Meer.

Pilotstudie

Alle bloedingen die worden geobserveerd bij de patiënt krijgen een gradering toegekend op basis van de ernst van de bloeding. Dat gebeurt in elk centrum handmatig door een aantal verschillende mensen. “Dat toekennen van graden hebben we van tevoren geoefend in een aantal ziekenhuizen via een pilotstudie om te kijken hoe je verschillende mensen uniform kunt laten oordelen over de bloedingen van een patiënt”, zegt drs. Paula Ypma, als internist-hematoloog medisch verantwoordelijk voor de deelnemende patiënten in het HagaZiekenhuis in Den Haag. “Bij die pilotstudie hebben we geleerd welke twijfelgevallen je kunt tegenkomen bij graderingen en op basis daarvan striktere criteria kunnen opstellen. We hebben enkele maanden geleden ook een computerprogramma in gebruik genomen, dat graden toekent aan de hand van een op die criteria gebaseerd algoritme. We gaan straks vergelijken in hoeverre de computerscores afwijken van handmatig toegewezen scores en hebben daarmee ook een vorm van controle.”

Voor de studie is een uitgebreid kwaliteitsstelsel ontworpen dat het mogelijk maakt om ook buitenlandse centra te laten meedoen. “Met dat systeem kunnen we controleren of alles daar wordt uitgevoerd zoals wij dat willen”, zegt Van der Meer. “In Maastricht en Rotterdam kun je makkelijk diverse keren

langs gaan, maar de gang van zaken in Canada of Noorwegen moet je op afstand goed regelen, zodat je er maar enkele malen naartoe hoeft.”

Dit keer vinden er een groot aantal interim-analyses plaats. Bij iedere nieuwe 10% patiënten wordt gekeken naar de veiligheid en effectiviteit van de procedure. “Ernstige bijwerkingen worden direct gemeld via een computersysteem, ook als ze waarschijnlijk niets met de studie te maken hebben want deze patiënten zijn zo ziek dat er heel vaak complicaties optreden”, zegt Van der Meer. “En er is een onafhankelijk Data Safety Monitoring Board die zwaar-wegende adviezen geeft over het al dan niet voortzetten van de studie.”

Hypothese

PREPAREs kent ook diverse zijstudies, waarbij bloedmonsters worden gebruikt die toch al worden afgenomen en de patiënt dus niet extra belasten. Voor één zijstudie worden bloedmonsters verzameld om te kijken of Mirasol het ontstaan van antistoffen tegen bloedplaatjes kan voorkomen. “Het normale beeld is dat een patiënt steeds iets slechter reageert op de volgende transfusie met bloedplaatjes”, zegt Ypma, die nauw betrokken is bij de zijstudies. “Onze hypothese is dat dat effect bij met Mirasol behandelde bloedplaatjes niet optreedt.” Voor een andere zijstudie worden enkele karakteristieken van monsters van de toegediende bloedplaatjes geanalyseerd. “We hopen ooit te kunnen voorspellen welke opbrengst een product zal hebben na transfusie en welke bloedingsneigingen het tot gevolg kan hebben”, zegt Van der Meer. De bereidheid om mee te werken aan de PREPAREs-studie blijkt groot, zegt medisch bioloog drs. Okke Eissen, die in het HagaZiekenhuis dagelijks aan het bed van deelnemende patiënten komt om te kijken waar ze bloedingen hebben. “Patiënten die weigeren omdat ze te veel aan hun hoofd hebben bij de eerste zware chemostaticabehandeling willen vaak bij de tweede behandeling alsnog meedoen omdat ze het belangrijk vinden dat dit onderzoek gebeurt. Ik merk ook dat patiënten het prettig vinden dat ik elke dag langskom om ze te bekijken en te vragen hoe het met ze

gaat. Ze zijn heel hulpvaardig, ondanks hun moeilijke situatie, en melden ook uit zichzelf allerlei details die van belang kunnen zijn.” De PREPAREs-studie zal naar verwachting in december 2013 voltooid zijn.

Pieter van der Meer (Drachten, 1970) is medisch bioloog en promoveerde in 2000 aan de Vrije Universiteit op het onderwerp van nieuwe ontwikkelingen in bloedcomponententechnologie. Hij bleef verbonden aan Sanquin Bloedbank, thans als senior onderzoeker bij de afdeling Product- en Procesontwikkeling van Sanquin Bloedbank. Sinds 2007 leidt hij het Conventional Components team van de BEST groep, een internationaal samenwerkingsverband van wetenschappers. Vanaf 2009 is hij in deeltijd werkzaam bij de afdeling Transfusiegeneskunde van Sanquin Research.
p.vandermeer@sanquin.nl

Paula Ypma (Brummen, 1970) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam, en begon in 1994 aan de opleiding interne geneeskunde gevolgd door opleiding in het aandachtsgebied hematologie in de Daniel den Hoed kliniek (Erasmus MC), gecombineerd met het Leyenburg ziekenhuis, alwaar zij in 2002 stafdief hematologie werd (thans Haga-Ziekenhuis). Hier is zij nu werkzaam als algemeen hematoloog en hemofiliebehandelaar. Naast klinische werkzaamheden is zij betrokken bij wetenschappelijk onderzoek onder andere bij Sanquin.
p.ypma@hagaziekenhuis.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/paula-p-ypma/20/432/0>

Okke A. Eissen (Hoogezand-Sappemeer, 1978) studeerde HLO medisch aan de Hanzehogeschool in Groningen gevolgd door een verkorte opleiding Medische Biologie aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Hij ontwikkelde en testte adjuvantia bij ImSaVac Technologies tot 2007. Daarna deed hij promotieonderzoek naar tuberculose bij het BPRC te Rijswijk en besloot na twee jaar dat dit niet was wat hij wilde. Vervolgens ging hij in 2010 klinisch onderzoek doen bij Sanquin.
o.eissen@hagaziekenhuis.nl

'Men plengsde met 't bloed op veelderleye wys'



Jan de Baen (toegeschreven)
De lijken van de gebroeders de Witt, opgehangen op het Groene Zoodje aan de Vijverberg te Den Haag, 1672
 Doek, 69,5 x 56 cm
 Amsterdam, Rijksmuseum

'Liever een gordijn geschoven voor het akeligst schouwtooneel [...]' was de reactie van een kunstcriticus in 1892 bij het aanschouwen van de nieuwe aanwinst van de Nationale Kunstgalerie, de voorganger van het Rijksmuseum. Niet verwonderlijk, want het schilderij is niet alleen van matige artistieke kwaliteit, maar verbeeldt ook een gruwelijke tafereel: de gebroeders de Witt hangen naakt, als geslachte varkens ondersteboven aan een lange staak

Ze zijn onherkenbaar, de een is onthoofd en het gezicht van de ander gaat schuil achter een brede stroom bloed, die op de groene zoden afdruipt. Kort tevoren hadden Oranjegezinde burgers hen gelyncht en vervolgens uit wraak hun tanden in hun vlees gezet en zich aan hun bloed gelaafd. Maar voor sommige aanhangers van de gebroeders werd een vinger of lapje bloed juist een zorgvuldig bewaard relik van hun politieke helden.

Toen Willem II in 1652 aan de pokken stierf en zijn zoon Willem III pas acht dagen daarna geboren werd, namen republikeinse regenten hun kans waar om de monarchiale ambities van de Oranjes een halt toe te roepen: geen stadhouder en grotere macht voor de Staten Generaal. Johan de Witt werd benoemd tot raadspensionaris en groeide uit tot de machtigste man in de Republiek. Alhoewel onder hem de Republiek het hoogtepunt van de Gouden Eeuw bereikte, bleef er aanhang voor Oranje bestaan. Bestuurlijke arrogantie en toenemende dreiging van buitenaf resulteerde eind jaren zestig in het oplopen van de binnenlandse spanningen tussen de 'Staatsen' en 'Orangisten' die zich ontladden in het rampjaar 1672. In april 1672 verklaarde Engeland de oorlog aan de Republiek, Frankrijk en de bisdommen Keulen en Münster volgden spoedig. Zonder veel weerstand kon het leger van de bisschop van Münster vanaf de oostgrens de stad Groningen bereiken. Ook het leger van Lodewijk XIV misleidde het zwakke Staatse leger en rukte op tot in Utrecht. Alleen de waterlinie kon nog net een inval in Holland voorkomen. De Nederlandse vloot verijdelde weliswaar een inval van de Engelsen vanaf zee, maar de dreiging bleef bestaan en blokkade van de havens legde de handel voor de Republiek vrijwel stil. Tot grote woede van de burgers in Holland en Zeeland bleek de Staten Generaal ook nog bereid 'ten eigen bate' grote concessies te doen aan de Franse bezetter. Luider en dreigender riepen zij om de benoeming van inmiddels 20-jarige Willem III tot legeraanvoerder en stadhouder, maar hun woede was niet getemperd toen deze wens werd vervuld en Johan de Witt aftrad als raadspensionaris. Zij zochten een zondebok voor de rampspoed en vonden deze in Johan en zijn broer Cornelis.

Onderzoek naar immunologische veroudering

Op de middag van 20 augustus 1672 kwam Johan zijn broer Cornelis ophalen uit de Gevangenpoort te Den Haag. Kort tevoren was Cornelis veroordeeld tot levenslange verbanning uit Holland na een valselijke beschuldiging dat hij betrokken was geweest bij een moordcomplot tegen Willem III. Een onstuimige menigte burgers omsingelden de Gevangenpoort.¹ Schutters, die opgeroepen waren om de orde te bewaken, keerden zich juist tegen de broers, forceerden de deur en sleepten Johan en Cornelis de kamer uit, de trap af naar buiten. Daar trof hen een dodelijke regen van klappen en kogels. De schutterij trok zich triomfantelijk terug en liet de lijken aan de volksmenigte. Nadat de kleren van het lijf waren gerukt werden de lichamen 'waar langs men 't purp're bloed zag uit hun wonden dryven' ondersteboven opgehangen aan de wip op het Groene Zoodje.² Met een waar kanibalisme gaven de tegenstanders van De Witt uiting aan hun onbegrensde haat en minachting. De voorste vinger van Johan, waarmee hij het gehate Eeuwig Edict tegen Oranje had gezworen, werd afgesneden, daarna volgden de andere vingers, neuzen, oren, tongen, tenen en geslachtsdelen. Iemand slikte een oog in: "morgen schijft ik het weer uit". Nadat de rompen door vleeschouwers waren opengespalkt, wikkelden men zich in darmen, zette de tanden in organen, of voerde het vlees aan honden. 'Men plengsde met het bloed [...] slorpten het uit de hand; die met er in te plassen, verzwoer zich dat hy noit zyn handen af zou wassen.' Aan de schaars aanwezige aanhangers van de gebroeders verkochten zij vlees en bloed.³ Deze koesterden hun martelaarsreliëken juist met zorg, waardoor de teen van Cornelis en de tong van Johan nu in het Haags Historisch Museum te zien zijn.

Een contract met het Franse bedrijf Immunobank biedt Sanquin mogelijkheden voor onderzoek naar immunologische veroudering. Immunobank isoleert lymfocyten om mogelijke afweerdefecten op oudere leeftijd te kunnen behandelen. Sanquin gaat voor Immunobank bij gezonde personen bloed afnemen, uit deze donaties de lymfocyten isoleren of de lymfocyten via cytaferese afnemen en deze opslaan.

"Wij zijn benaderd vanwege onze expertise", vertelt René van Lier, lid van de Raad van Bestuur van Sanquin, "we moesten er wel even over nadenken, maar waren al snel enthousiast over de mogelijkheden die dit contract biedt voor onderzoek naar veroudering. Het lijkt een beetje futuristisch, maar de ontwikkelingen in de medische wereld en celtherapie gaan zo snel, dat we nu niet goed kunnen bedenken wat we over 25 jaar met lymfocyten kunnen doen."

Ingewikkelde logistiek

Daphne Thijssen, projectleider Cellulaire Therapieën bij Sanquin Research, stelde een projectgroep samen met alle benodigde mensen om het traject goed te laten verlopen. "De logistiek van het project is tamelijk gecompliceerd." Sanquin zal alle klanten van Immunobank keuren volgens de richtlijnen van Sanquin. Dat zijn dezelfde veiligheidsmaatregelen die Sanquin in acht neemt voor donors en die van belang zijn voor zowel de veiligheid van het product als de veiligheid van de faciliteiten. Thijssen: "Omdat we met Franse artsen te maken hebben die onze keuring moeten uitvoeren, moesten al onze richtlijnen in het Frans worden vertaald. De Franse donor meldt zich in Frankrijk aan bij Immunobank dat hij zijn lymfocyten wil laten opslaan. De donor wordt dan door een door Immunobank aangewezen arts gekeurd. Deze Franse artsen hebben de uitgebreide richtlijnen van Sanquin gekregen en de bij de keuring behorende buisjes. Als de virustesten negatief zijn en Sanquin de donor heeft goedgekeurd, wordt de donor uitgenodigd voor de afname in Amsterdam. Hier vindt dan de tweede keuring plaats." De 500.000 miljoen – 2 miljard afgenomen lymfocyten worden

daarna bewerkt en in vloeibare stikstof van -196°C opgeslagen door het Stamcellab. De afname wordt in acht afzonderlijke porties opgeslagen, nu nog alleen voor de behandeling van afweerdefecten. Thijssen: "We weten nu nog niet waarvoor we de donaties in de toekomst ook zouden kunnen gebruiken, voor het maken van een celtherapeutisch product ter behandeling van kanker bijvoorbeeld. In dat geval zou je liever niet met een mix van leukocyten starten maar met alleen de monocytten of de T-cellen. We zullen daarom onderzoek moeten doen naar selectie van cellen, waarbij je bijvoorbeeld kan kiezen om monocytten of andere typen cellen apart op te slaan zonder dat je tijdens de selectie de andere cellen verliest. Voortschrijdend inzicht zal bepalen hoe de cellen in de toekomst opgeslagen zullen worden, als mix of als selecties." De donor betaalt voor tien jaar opslag. Na tien jaar moet hij beslissen of hij de termijn wil verlengen met tien jaar. Als de donor besluit dit niet te doen, worden de cellen vernietigd of komen ze beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek.

Wetenschappelijk onderzoek

Immunobank heeft in Frankrijk voldoende investeerders om een dergelijk groot project te starten en heeft een wetenschappelijke adviesraad ingesteld, waarvan René van Lier lid van is. Jaarlijks kan een researchproject worden ingediend om aan veroudering van het immuunsysteem te werken. "Dat past binnen de toekomstvisie van Sanquin voor de toepassing van cellulaire therapieën. Ondanks dat het een commerciële activiteit is en Sanquin een not-for-profit organisatie is, past het toch bij ons vanwege de mogelijkheden die het biedt voor het voortbestaan en de uitbreiding van het Stamcellab met de productie van, en onderzoek naar nieuwe cellulaire therapieën. En bovendien ... we kunnen het. Wij doen het op een legitieme wijze, we verlenen een dienst met toekomstmogelijkheden voor research. We kunnen geen duur experimenteel klinisch gerelateerd onderzoek doen zonder steun via dit soort kanalen."

Inmiddels heeft de CEO van Immunobank als eerste zijn lymfocyten gedoneerd en zo zijn aandeelhouders laten zien dat het project loopt.

1 De Rotterdamse tegelbakker en dichter Joachim Oudaen (-1692), aanhanger van De Witt, was ooggetuige van de gebeurtenis en heeft zijn observaties vastgelegd in het toneelstuk *Haagsche broeder-moord of dolle blydschap* (www.dbnl.org)

2 Een vast podium waarop lijfstraffen en gerechtelijke executies werden uitgevoerd, belegd met graszoden om het bloed te absorberen, hoek Plaats - Lange Vijverberg.

3 Oudaen (zie nt 1) kocht de voorste vinger van Johan voor twee schellingen, een kannetje bier en drie stuivers voor de brandewijn waar ze in gelegd waren (WH Vroom, *Het wonderlid van Jan de Witt en andere vaderlandse reliëken*, 1997, p.15).

Proefschrift Jean-Louis Kerkhoffs



Jean-Louis Kerkhoffs
16 mei 2012

'Efficacy of platelet transfusions'
Promotoren: Prof. dr. A Brand en
prof. dr. H.C.J. Eikenboom
Co-promotor: dr. P. Wijermans
Universiteit van Leiden

Volgens de huidige richtlijnen worden patiënten met een trombocytopenie als gevolg van beenmergsuppressie ondersteund met plaatjesconcentraten ter preventie en behandeling van bloedingen. In de laatste drie decennia hebben plaatjesconcentraten veranderingen ondergaan met leukoreductie in de tachtiger jaren van de vorige eeuw, plasmareductie en de toepassing van synthetische bewaarmedia in de negentiger jaren en het gebruik van pathogeenreductie in het eerste decennium van deze eeuw. Pretransfusie kwaliteitstesten tonen significante verschillen gedurende de bewaarperiode, echter geen van deze testen voorspelt de klinische effectiviteit. Er wordt een hypothese geponoerd dat wellicht een combinatie van testen resulterend in een punten-schaal een alternatief vormt om

klinische effectiviteit te voorspellen. Dit proefschrift is vooral gebaseerd op twee gerandomiseerde studies die de klinische effectiviteit onderzochten van bewaarmedia en pathogeenreductie, en in essentie een afname van klinische effectiviteit maar ook een afname van nadelige transfusiereacties laten zien. Transfusiefalen bleek zeer frequent voor te komen en belangrijker nog vooral zonet volledig te worden verklaard door klinische factoren en geassocieerd te zijn met bloeden en verminderde overleving van patiënten. De tweede studie, de moeilijkheid van het meten en graderen van bloedingen, resulteerde in het verrichten van een voorstudie die liet zien dat, ondanks plaatjestransfusies, bloedingen in de overgrote meerderheid (87%!) van de patiënten optraden. Vergelijkbare studies van andere onderzoekers als ook deze observaties leiden tot het 'overdenken' van het mechanisme van bloeden en de rol van plaatjestransfusies. Omdat de ontwikkeling van nieuwe plaatjesproducten verder gaat, werd in 2011 met een derde studie gestart, die conventionele in plasma bewaarde plaatjes vergelijkt met riboflavine-UVB behandelde plaatjes met bloeden als primaire uitkomstmaat. Daarnaast fungeert deze studie als platform voor verschillende zijstudies. Een beter begrip over de achtergrond van bloedingen, trombocytopenie en het optreden van transfusiefalen zal uiteindelijk leiden tot verbeteringen in de ondersteunende zorg en overleving van de patiënt, het gemeenschappelijke doel voor alle behandelaren.

Proefschrift Peter Scheffer



Peter Scheffer
22 mei 2012

'Noninvasive fetal genotyping of paternally inherited alleles'
Promotoren:
Prof. dr. C.E. van der Schoot en
prof. dr. G.H.A. Visser
Co-promotoren:
Dr. M. de Haas en
dr. G.C.M.L. Page-Christiaens
Universiteit van Amsterdam

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoek naar de klinische toepassingen van cel-vrij foetaal DNA geïsoleerd uit moederlijk bloed. Cel-vrij foetaal DNA is afkomstig van apoptotische (door gereguleerde celdood gestorven) syncytiotrophoblastcellen van de placenta en kan reeds vanaf vijf weken zwangerschap worden gedetecteerd in het bloed van de zwangere vrouw. Omdat de genetische opmaak van de placenta in de regel een weerspiegeling is van die van de ongeboren foetus (beide ontstaan uit dezelfde bevruchte eicel), biedt cel-vrij foetaal DNA de mogelijkheid de genetische opmaak van de foetus te achterhalen door middel van

een eenvoudige bloedafname bij de moeder. Deze vorm van zogenaamde niet-invasieve foetale genotypering – in tegenstelling tot invasieve foetale genotypering, zoals een vruchtwaterpunctie of vlokkentest, die elk een klein (ca. 1%) risico op een miskraam dragen – wordt echter gecompliceerd door het feit dat het cel-vrij foetaal DNA slechts in gefragmenteerde stukjes aanwezig is in de moederlijke circulatie en bovendien slechts ongeveer 5% van al het cel-vrij DNA in het moederlijke bloed betreft. De overige 95% van het cel-vrij DNA is afkomstig van de moeder zelf. Isolatie van cel-vrij DNA uit moederlijk bloed levert dus een mengsel van foetaal en matернаal DNA op. Enkel die gedetecteerde DNA-sequenties in dit mengsel waarvan bekend is dat de moeder deze zelf niet bezit, kunnen dus met zekerheid aan de ongeboren foetus worden toegeschreven. Dit zijn per definitie DNA-sequenties die de foetus van zijn vader heeft overgeërfd of mutaties die spontaan zijn ontstaan. Wij onderzochten de performance van de niet-invasieve foetale genotypering van paternaal overgeërfde allelen in de dagelijkse klinische praktijk. De resultaten van de onderzoeken laten zien dat niet-invasieve foetale genotypering van paternaal overgeërfde allelen zeer betrouwbaar is in de alledaagse klinisch-diagnostische praktijk. Invasieve procedures enkel om het foetale geslacht of bloedgroep te bepalen behoren inmiddels tot het verleden. Foetale rhesus-D-screeningsprogramma's zijn de realiteit. Cel-vrij DNA heeft de toekomst.

www.proefschriften.sanquin.nl

ISEH congres

De ISEH, de Society for Hematology and Stem Cells, houdt haar jaarlijkse wetenschappelijke bijeenkomst van 23-26 augustus 2012 in Amsterdam. Dat is een uitgelezen kans om door een groot aantal internationaal vermaarde wetenschappers op de hoogte te worden gebracht van de laatste ontwikkelingen op het gebied van bloedstamcellen en bloedvorming. Daarnaast wordt een groot aantal sprekers geselecteerd uit de abstracts die zijn ingediend.

De ontwikkeling van hematopoietische stamcellen tijdens embryogenese en vanuit embryonale stamcellen, de biologie van hematopoietische stamcellen en voorlopercellen in de verschillende bloedcellijnen, gentranscriptie, epigenetica en mRNA translatie, maar ook transplantatie (regeneratieve geneeskunde) en mechanismen in leukemie komen aan bod.

De Nederlandse organsatoren zijn Gerald de Haan (UMCG, Groningen) en Elaine Dzierzak (Erasmus MC, Rotterdam). Het congres is relatief kleinschalig, en er zijn veel mogelijkheden voor deelnemers en sprekers om met elkaar in gesprek te komen. Er zijn speciale bijeenkomsten voor startende wetenschappers waarin carriëretips worden gegeven en onderzoeksresultaten uitgewisseld kunnen worden (lunch met de professor). Omdat stamcelonderzoek belangrijk is voor Sanquin, draagt Sanquin bij in de kosten voor vier sprekers. We moedigen iedereen aan deel te nemen aan dit congres: registreer je en doe mee!

www.iseh.org

Bloed blijft veilig zonder mannensex

Mannen die seks hebben met mannen (MSM) hebben een verhoogd risico op bloedoverdraagbare infecties. Daarom accepteert Sanquin deze mannen niet als bloeddonor. Homobeweging en politiek zijn kritisch over dit beleid. Sanquin krijgt regelmatig de vraag waarom MSM geen bloed mogen geven. Soms is de aanleiding dat een land in Europa levenslange afkeuring vervangt door afkeuring voor een periode tussen 1 en 10 jaar. Of er is commotie in de politiek. Dit voorjaar nam de Tweede Kamer een motie aan, waarin de minister van Volksgezondheid werd gevraagd het keuringsbeleid aan te passen. De minister heeft aangegeven dat zij het beleid van Sanquin steunt. Wel zullen de mogelijkheden worden verkend MSM onder bepaalde voorwaarden bloed te laten doneren zonder dat de veiligheid van ontvangers in het geding komt. Ook het nog verwachte advies van de Raad van Europa zal in beraad worden genomen. Een groep Europese topdeskundigen buigt zich over dit onderwerp. Vanuit een deel van de homobeweging wordt aangedrongen op verruiming, omdat men zich gediscrimineerd voelt. De Raad van Europa onderzoekt of de veiligheid van bloed voor transfusie te veel onder druk komt te staan als MSM worden toegelaten voor donatie. Sanquin vindt deze opstelling van de minister van VWS verstandig. Uit de HIV-monitor blijkt dat bij MSM jaarlijks ruim 100 keer zo vaak de diagnose HIV wordt gesteld dan bij mannen met heteroseksuele contacten. Sanquin kijkt niet naar geaardheid, maar naar risicogedrag en de invloed op de bloedveiligheid.

'Dit snapt bijna niemand', een uitgave met patiëntenverhalen

Bloed- en plasmaproducten worden bij meer dan honderd verschillende aandoeningen ingezet, om symptomen te verminderen of zo mogelijk een ziekte te genezen. Of het nou om rode cellen, trombocyten, plasma of uit plasma verkregen geneesmiddelen gaat, uiteindelijk is het bestemd voor de patiënt. Geïnspireerd door het werk van en met de patiëntenverenigingen heeft Sanquin de persoonlijke verhalen van verschillende patiënten laten vastleggen door journaliste Angela Rijnen. Het betreft de persoonlijke verhalen van patiënten en/of mantelzorgers van patiënten met zeldzame bloedziekten of andere ziekten waarbij behandeling met bloed- en plasmaproducten aan de orde is. Wat betekent het als je ziek bent? En wat hebben patiënten moeten doorstaan voordat zij gediagnosticeerd zijn? 17 persoonlijke verhalen over 12 verschillende ziektebeelden. Ook de patiëntenverenigingen die de belangen van deze mensen behartigen komen aan het woord. Deze patiëntenverenigingen hebben de totstandkoming van dit boek mogelijk gemaakt.

Sanquin vindt de betrokkenheid van deze organisaties bij de bloedvoorziening belangrijk. Daarom proberen we zo transparant en open mogelijk te zijn over onze activiteiten. Tijdens een rondetafelbijeenkomst voor patiëntenverenigingen die 12 april jl. voor de derde maal plaatsvond, werd het eerste exemplaar van het boekje overhandigd door voorzitter van de Raad van Bestuur Theo Buunen.

U kunt het boekje 'Dit snapt bijna niemand' aanvragen via: marketing@sanquin.nl

Exposities Galerie Joghem

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

Juli/augustus
Wera Davidson
September
Astrid Oudheusden

www.exposities.sanquin.nl

Antoinet Dijksterhuis Behandelbare aandoening met 100% resultaat



Antoinet Dijksterhuis
Henk Visch
Op schoot in Amersfoort, 2003
Brons, 185 x 144 cm
Stadsring, hoek Arnhemsestraat en Grote Haag

Het doel van onze vereniging is informatie en voorlichting geven en bekendheid van Immuun trombocytopenie (ITP) vergroten. Wij organiseren lotgenotencontacten en behartigen de belangen van ITP-patiënten”, zegt Antoinet Dijksterhuis, die sinds 2003 secretaris is van de vereniging. Dijksterhuis verdeelt haar tijd over twee patiëntenverenigingen, ze werkt ook bij de Diabetes-vereniging Nederland (DVN). Dijksterhuis deed de opleiding middelbare en hogere tuinbouwschool en heeft gewerkt als bloemiste. Een van haar kinderen kreeg in 2000 ITP en zo heeft ze zich op de belangenbehartiging van patiënten met ITP gestort. ITP is een ziekte die zich kenmerkt door een verhoogde neiging tot bloeden. Bij ITP maakt het lichaam antistoffen tegen de eigen bloedplaatjes aan. Hierdoor worden ze afgebroken en ontstaat er een tekort aan bloedplaatjes. Er zijn 3000-5000 patiënten in Nederland. “De patiëntengroep ITP was vroeger onderdeel van de NVHP, maar dat is een heel andere aandoening, want ITP is, in tegenstelling tot hemofilie, een verworven aandoening. In 2003 hebben we besloten om zelfstandig te worden. De NVHP heeft ons daarbij goed geholpen.” De vereniging heeft inmiddels bijna 500 leden. De laatste twee tot drie jaar heeft de vereniging een professionaliseringsslag gemaakt, zowel naar het buitenland als naar artsen. De vereniging heeft geen betaalde krachten, maar huurt wel mensen in. “Bij onze dochter is de diagnose ITP heel snel gesteld en we zijn heel goed begeleid. Ik heb me er ook nooit echt druk over gemaakt, want bij kinderen leidt ITP zelden tot de chronische vorm, ze groeien er over heen. Kinderen worden vaak niet behandeld, soms wel even met Prednison en immunoglobulinen bij acute gevallen als er bloedingen zijn. Bij volwassenen is het een ander verhaal, omdat de bloedingsneiging veel groter is. Wat ons motiveert is dat de ernst van de aandoening heel verschillend is. Er komen toch een paar patiënten per jaar te overlijden. Een mogelijke behandeling van chronische ITP na corticosteroiden is ook verwijdering van de milt. “Dat helpt bij 3 van de 4 patiënten. Als dat niet helpt worden patiënten behandeld met Trombopoëetine (TPO), het hormoon dat zorgt voor de stimulering van de aanmaak van

bloedplaatjes en afbraak tegengaat. Dat is een belastende behandeling, waarvan niet bekend is wat het op termijn doet.” De vereniging heeft een Medische Adviesraad (MAR) die veel contact met artsen heeft. Leendert Porcelijn, werkzaam bij Sanquin, was lange tijd lid van het bestuur en is nu samen met Sanquin-collega Jaap Jan Zwaginga, een van de leden van de MAR. Artsen benaderen de vereniging ook om consensus voor de behandeling vast te stellen. Twee keer per jaar organiseert de vereniging een contactdag voor lotgenoten, waarvoor sprekers worden uitgenodigd. “Daarnaast zijn wij een vraagbaak voor patiënten. De vereniging geeft diverse folders uit, zowel algemeen als speciaal voor kinderen en over miltverwijdering. Op de website is veel informatie te vinden, binnenkort komt er een speciale website voor kinderen en vier keer per jaar verschijnt een tijdschrift met achtergrondinformatie.” De vereniging ontvangt financiële steun van het CIBG en van sponsors, waarvan Sanquin er een is. “Helaas worden wij ook dit jaar getroffen door verlaging van de subsidie, waardoor de contributie omhoog zal moeten gaan.” Onderzoek is belangrijk bij ITP. “Wij willen graag invloed uitoefenen op onderzoek. Bij het UMCU doet Marrie Bruin onderzoek naar kinderen met acute ITP om te voorkomen dat ze de chronische variant krijgen. Daarvoor moet binnen 48 uur de diagnose worden gesteld én behandeling met IVIG worden ingezet. Wij zijn via onze MAR nauw bij dit onderzoek betrokken.” De vereniging heeft veel internationale contacten. Men gaat ook op bezoek bij de Engelse zusterorganisatie, bezoekt congressen en nodigt buitenlandse sprekers uit. “De Nederlandse patiëntenvereniging loopt wel voorop bij ITP. Zo krijgen tieners dit jaar de beschikking over eigen leeftijdgerichte informatie aangaande ITP. Buitenlandse verenigingen nemen dergelijke initiatieven vaak over. Wij willen bereiken dat ITP een behandelbare aandoening wordt met 100% resultaat. In verband met de bezuinigingen zoeken wij samenwerking met andere patiëntenverenigingen. Je moet er wel voor waken dat een vereniging niet te groot wordt zodat je niet meer individueel bezig kunt zijn.”

www.itp-pv.nl