

# 413

2

**Actueel**

3

**Bloedbeeld**

4

**Nieuwe editie Vademecum Diagnostisch onderzoek**

In oktober verscheen de negende editie van het Vademecum met achtergrondinformatie over de onderzoeken

6

**Transfusieproduct voor ongeboren baby's**

Voor ongeboren kinderen heeft Sanquin een speciaal product voor intra-uteriene transfusies

8

**Veranderingen zijn altijd moeilijk**

De werkgroep Techniek en Logistiek van de Landelijke Gebruikersraad (LGR) van Sanquin adviseert over verbeter- en veranderprocessen in de keten

10

**Recente publicaties**

**Fotografie Nico Bick**

19

**Broedplaats: Paul Parren**

20

**Tolerantie-inducerende Dendritisch Cellen**

Aanpak om therapeutische toepassing van DS's te stroomlijnen

21

**Robotstraat DNA-diagnostiek**

22

**Onderzoek naar CARD9 deficiëntie geeft meer inzicht in granulocytengedrag**

Zeldzame deficiëntie veroorzaakt schimmelinfecties omdat de witte bloedcellen onvoldoende in staat zijn om gisten en schimmels dood te maken

23

**Boek over hemofilie: Een zeldzame ziekte – je leeft ermee**

24

**Kunstablood: Oskar Kokoschka**

25

**Proefschriften**

27

**Nieuws en agenda**

28

**Profiel**

Renée Vossen, voorzitter Landelijke Gebruikersraad

Bloed is leven

# Bloedbeeld

## Europese subsidie voor donorgeneeskunde

In 2010 hebben Sanquin Bloedvoorziening en de Nederlandse Vereniging voor Donorgeneeskunde (NVDG) een aanvraag ingediend voor de erkenning van donorgeneeskunde als nieuw medisch vakgebied. De verwachting is dat er een erkenning is in 2014. Het nieuwe vak donorgeneeskunde is breder en diepgaander dan de huidige senior donorartsopleiding en omvat ook donatie van cellen, weefsels en organen. Dit idee is innovatief en Sanquin en de NVDG hebben hiermee een primeur. Alhoewel de medische zorg voor donors van bloed, weefsels en organen veel gemeenschappelijk heeft zijn de opleidingen divers, zijn per land of organisatie verschillend of bestaan helemaal niet. Omdat een dergelijke brede donorartsopleiding nergens bestaat heeft Sanquin een subsidie aangevraagd bij de Europese Unie om een Europees curriculum te ontwikkelen. In juli jl. heeft Sanquin bericht gekregen dat de subsidie wordt verstrekt. Vanaf oktober 2013 zijn we met veel Europese partners van start gegaan met dit driejarig project onder de naam 'Donor Health Care (DoHeCa)' om de opleiding te ontwikkelen. Ook voor het Europese traject gaat het om donatie van bloed, weefsels en organen. Deze Europese subsidie sluit goed aan bij het Nederlandse traject omdat veel onderdelen gemeenschappelijk zijn. Zo kan er een Europees leerboek ontwikkeld worden dat ook voor Nederland het onderwijsmateriaal zal zijn.

## Gekweekt bloed voor patiënten

Sanquin Bloedvoorziening gaat de techniek om bloed te kweken uit stamcellen verder ontwikkelen. Patiënten die regelmatig een bloedtransfusie krijgen – bijvoorbeeld wegens chronische bloedarmoede – kunnen antistoffen ontwikkelen tegen donorbloed. Daardoor worden ze afhankelijk van passende combinaties van bloedgroepantigenen en die zijn vaak zeldzaam. Dit kan voor levensbedreigende situaties zorgen. Door bloedcellen te kweken uit stamcellen, kan Sanquin 'bloed op maat' leveren. Dit onderzoeksproject wordt gefinancierd door een subsidie van ZonMw. In de eerste fase van het project wordt onderzocht of gekweekte cellen functioneel en robuust zijn en of gekweekt bloed veilig is voor patiënten. Sanquin heeft al een methode ontwikkeld om op kleine schaal rode bloedcellen te kweken vanuit stamcellen in bloed. Deze methode wordt opgeschaald en over circa twee jaar worden er klinische studies gestart met minitransfusies met gekweekte erythrocyten bij vrijwilligers. Door specifieke lichaamscellen van deze donors opnieuw te programmeren, kunnen stamcellen (iPS cellen) worden verkregen. Deze cellen worden gebruikt om rode bloedcellen uit te kweken. Het voordeel van deze methode is een potentieel oneindige bron van gekweekte rode bloedcellen. Als de eerste twee fasen succesvol zijn, komt het kweekbloed op termijn beschikbaar voor patiënten. Gekweekt bloed zal donorbloed nooit vervangen. Het is een complementair product dat ingezet kan worden wanneer het nodig is voor een beperkte groep patiënten.

## Unitdirecteur Productie Bloedbank

Per 1 januari 2014 wordt dr. Daniëlle Horbach benoemd als unitdirecteur Productie Bloedbank bij Sanquin. Zij volgt hiermee Jan Peter Jansen van Galen op die eind 2013 met vervroegd pensioen gaat. Daniëlle Horbach studeerde scheikunde, afstudeerrichting biochemie, aan de Universiteit van Utrecht, waar zij in 1998 promoveerde. Daarna vervulde zij diverse managementfuncties bij (internationale) (bio)farmaceutische bedrijven, zoals Centocor en Avantium. In haar laatste functie werkte zij als Director Production bij Teva Pharmachemie. De combinatie van productieverantwoordelijkheid binnen een sterk maatschappelijk georiënteerde organisatie trok haar zeer aan. "Met mijn kennis en ervaring binnen de wetenschap en de farmaceutische industrie kan ik een bijdrage leveren aan de verdere ontwikkeling van Sanquin Bloedbank. De verschillen tussen commerciële farmaceutische bedrijven en Sanquin Bloedbank zijn minder groot dan gedacht wordt. Ook bij de Bloedbank staan kwaliteit en veiligheid voor de patiënt centraal en moet er kostenefficiënt en verantwoord worden gewerkt. Het verschil zit hem met name in de maatschappelijke relevantie van de producten. Dit is een extra verantwoording en daarmee een extra uitdaging." Horbach vindt het belangrijk om op korte termijn het bedrijf, de mensen en de processen te leren kennen. "Ik zie het als mijn taak om samen met de teams te zorgen voor de continue ontwikkeling van Sanquin Bloedbank gericht op een gezonde toekomst."

Bloedbeeld is een uitgave van Sanquin Bloedvoorziening. Het blad verschijnt 4 maal per jaar in een oplage van 21.000 stuks. Bloedbeeld wordt toegezonden aan medisch specialisten, klinisch chemici, ziekenhuisapothekers, ziekenhuizen en onderzoeksinstituten in Nederland en aan medewerkers van Sanquin. Verder ontvangen landelijke advies- en beleidsorganen op het gebied van de gezondheidszorg het blad, evenals de rijksoverheid en persmedia.

### Redactie

Anneke de Regt (hoofdredacteur), Masja de Haas, Marian van Kraaij, Christine Kramer, Marieke van Lindern, Dirk Roos, Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk, Hans Zaaier en Jaap Jan Zwaginga

### Medewerkers

Peter van den Burg, Peter van Eede, Maarten Evenblij, Richard van Hien, Frank van Kolschooten, Pieter Lomans, Noor van Leeuwen en Angela Rijnen

### Fotografie

Ed Nieuwenhuys, Ineke Oostveen en Nico Bick (fotokatern)

### Ontwerp

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

### Redactie-adres

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

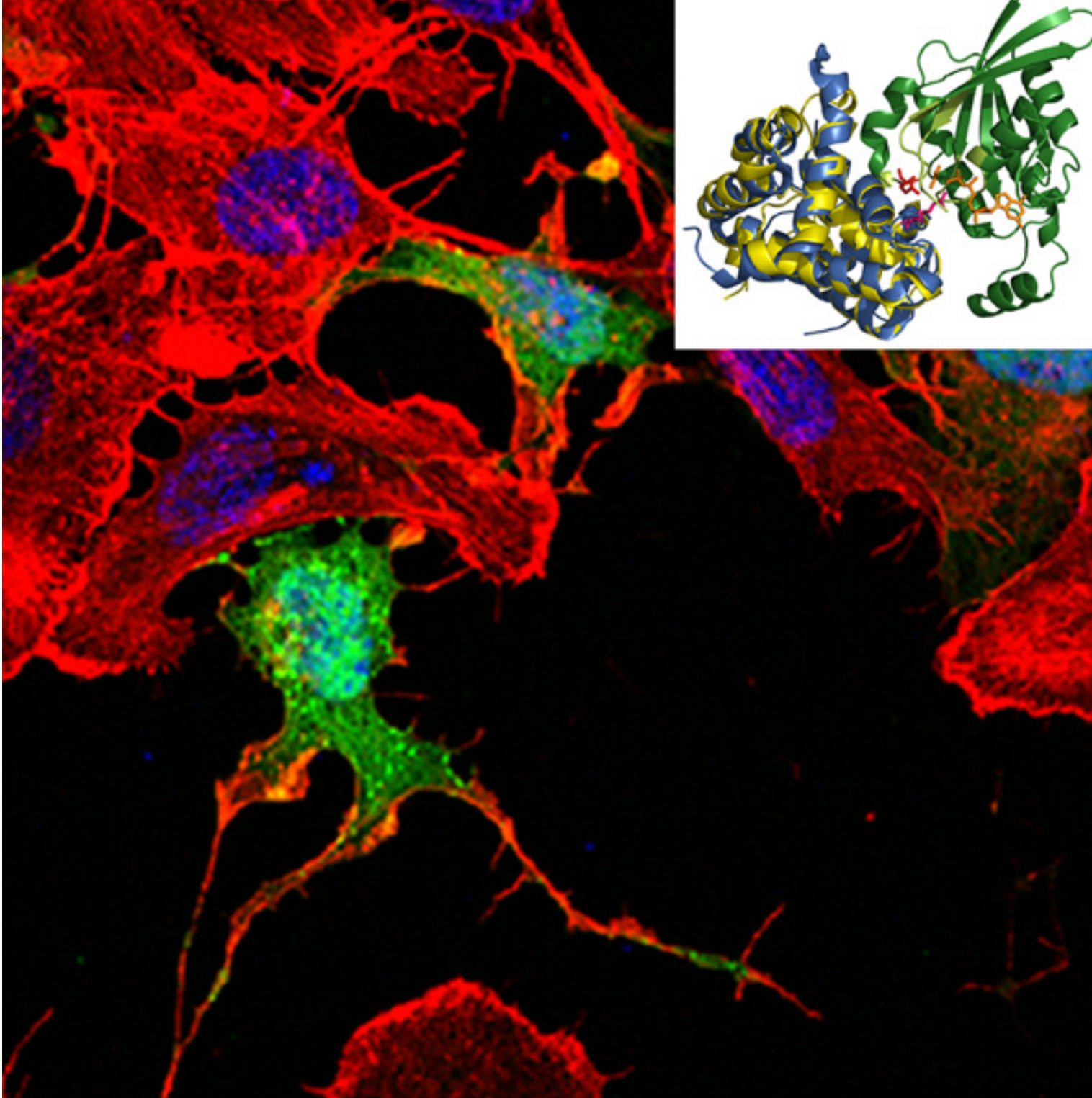
### Abonnementen

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

©Bloedbeeld

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

ISSN 1572-803X



#### Het beeld

Minor histocompatibility antigenen zijn een deel van grotere eiwitten, zoals Histocompatibility Antigen-1 (HA1). Rechtsboven: Het HA1 eiwit bestaat uit spiraalvormige domeinen (blauwgeel) en maakt contact met Rac1 (groen), een eiwit dat het celskelet organiseert. Groot beeld: Actine is onderdeel van het celskelet en is rood aangekleurd. De celkern is blauw. Als de cellen een actief HA1 eiwit bevatten (groen gekleurd) verdwijnen de rode actinebundels en zien we samengetrokken cellen met lange uitlopers.

#### De boodschap

Het humane 'minor Histocompatibility Antigen-1' is een transplantatie-antigeen dat de afstoting van organen of cellen van een donor door de immuuncellen van de

ontvanger, de patiënt, kan veroorzaken. Het HA1 eiwit remt de activiteit van Rac1, waardoor de cellen niet meer kunnen hechten aan matrix eiwitten, en zich niet kunnen verplaatsen.

#### Het onderzoek

De afdeling Moleculaire Celbiologie wil begrijpen hoe cellen zich kunnen verplaatsen. Collega's in Leiden onderzoeken de rol van eiwitten die voor afstoting van organen zorgen. Toen het onderzoek samen bleek te vallen zijn de groepen gaan samenwerken.

de Kreuk BJ, Schaefer A, Anthony EC, Tol S, Fernandez-Borja M, Geerts D, Pool J, Hambach L, Goulmy E, Hordijk PL. The Human Minor Histocompatibility Antigen-1 is a RhoGAP. *PLoS One* 2013; 8(9):e73962.

## Nieuwe editie Vademecum Diagnostisch onderzoek



**Ruud Smeenk** (Voorburg, 1953) studeerde biochemie en immunologie aan de Rijksuniversiteit Leiden. Hij promoveerde in 1982 op antistoffen bij de autoimmuunziekte SLE. In 1982 werd hij postdoc bij het toenmalige CLB op de afdeling Auto-immuunziekten, met als specialisatie autoimmunitet bij reuma. In die functie begeleidde hij vele promovendi bij hun onderzoek. Na een verdere specialisatie tot medisch-immunoloog is hij sinds 1996 manager marketing en informatie bij de divisie Diagnostiek van Sanquin.

[r.smeenk@sanquin.nl](mailto:r.smeenk@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/ruud-smeenk/7/138/a89/](https://nl.linkedin.com/pub/ruud-smeenk/7/138/a89/)

Onlangs verscheen alweer de negende editie van het *Vademecum Diagnostisch onderzoek*, met uitgebreide achtergrondinformatie over de diverse onderzoeken die de divisie Diagnostiek uitvoert. De papieren versie blijkt nog altijd in een grote behoefte te voorzien bij de relaties van Sanquin.

Eindredacteur Ruud Smeenk bladert tevreden door de zojuist verschenen nieuwe editie van het *Vademecum Diagnostisch onderzoek*. Smeenk, manager marketing en informatie bij de divisie Diagnostiek, is met hulp van de inhoudelijke experts van de divisie bijna een jaar druk geweest met het weer up-to-date te maken van het boek. “De vorige editie was van 2008 en de ontwikkelingen gaan razendsnel op sommige terreinen, zeker bij DNA-technologieën.”

Het *Vademecum* bestaat al sinds 1977, Smeenk heeft alle negen edities in de kast staan. “Het was een initiatief van Cees Aaij en Peter Prins van het toenmalige Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst. Zij hadden bedacht dat het handig was om ziekenhuizen in de vorm van een vademecum te laten zien wat wij doen aan tests en onderzoeken. In de eerste edities stonden de bepalingen die wij hier deden centraal, in de latere edities is de achtergrondinformatie over ziektebeelden uitgangspunt geworden. Maar het *Vademecum* bevat nog steeds een alfabetisch overzicht van wat Sanquin te bieden heeft aan tests en onderzoeken, met verwijzingen naar de bijbehorende klinische vraagstukken en gegevens van contactpersonen.”

Het boek omvat veertien hoofdstukken, met onderwerpen variërend van zwangerschapsimmunisatie, vaderschaps- en familieonderzoek, tot afweerstoornissen en virusdiagnostiek, om er enkele te noemen. De experts hebben alle hoofdstukken aangevuld met de meest recente wetenschappelijke informatie. Verdwenen is alleen het hoofdstuk over allergieën. “Allergietests kunnen de ziekenhuizen tegenwoordig meestal zelf doen omdat de industrie betaalbare apparaten heeft ontwikkeld voor hun labs”, zegt Smeenk.

“Wij moeten voortdurend blijven innoveren met onze tests, want op zeker moment maakt de industrie ons werk overbodig door auto-



Linda Ijsselstein

mativering. Maar sommige tests gaan al heel lang mee. Onze oudste test, de anti-DNA (immunofluorescentie)-test, bestaat al 38 jaar.”

Nieuw is een hoofdstuk over diagnostiek op maat, een nieuwe service van Sanquin. “Daarin leggen we uit hoe Sanquin op basis van suggesties uit het land nieuwe tests kan ontwikkelen voor professionals in de zorg, onderzoekers, diagnosticaleveranciers en farmaceutische bedrijven”, zegt Smeenk.

### Cryptische foto's

Elk hoofdstuk in het *Vademecum* bevat een foto van de Amsterdamse fotograaf Peter Marcuse, die al twintig jaar meewerkt aan het boek. In de vorige edities ging het om cryptische zwart-wit foto's geïnspireerd door het onderwerp van het desbetreffende hoofdstuk. Marcuse maakte ook nu weer een rondgang langs de diverse laboratoria om ideeën op te doen. Zijn foto's zijn dit keer voor het eerst in kleur.

Bij de vorige editie bestond de verwachting dat de opmars van digitale informatievormen de papieren versie uiteindelijk overbodig zou maken. “Maar een inventarisatie van de relatiebeheerders van Sanquin maakte duidelijk dat er toch behoefte was aan een papieren versie”, vertelt Smeenk. Naast de papieren en de online versie op de website van Sanquin is er nu ook een Epub voor tablet of e-reader. Smeenk: “Er komt waarschijnlijk ook een app van het *Vademecum*, maar dat zal nog even





Natasja Dors

duren omdat de huidige teksten daarvoor sterk moeten worden ingekort en er zijn ook andere aanpassingen nodig met het oog op de toegankelijkheid.”

### Drie keer makkelijker

Het boek van 288 pagina's, gedrukt in een oplage van 8500, is intussen gratis verspreid onder relaties van Sanquin. Klinisch chemicus in opleiding Linda IJsselstijn van het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam gebruikte tot nu toe alleen de online versie van het *Vademecum*. “Ik zoek altijd de tabelletjes op van de antistoffen bij autoimmuunziekten. Het is handig om te zien hoe vaak bepaalde antistoffen voorkomen bij gezonde personen, want artsen vergeten vaak dat die ook antistoffen kunnen hebben. Laatst hadden we een casus met een pasgeborene met te weinig trombocyten. Toen heb ik opgezocht hoe het ook alweer zat met trombocytopenie, welke trombocyten je moet geven en in welke volgorde. Nu ik de papieren versie in handen heb gehad zie ik dat dat soort zaken daarin drie keer makkelijker zijn op te zoeken dan online.”

Kinderarts/hematoloog Natasja Dors van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven gebruikt het *Vademecum* als ze achtergrondinformatie wil bij onderzoeken die ze aanvraagt bij Sanquin. “Wij laten de geavanceerdere onderzoeken doen bij Sanquin, bijvoorbeeld voor hereditaire sferocytose en andere hemolytische anemieën, en ook alle onderzoeken voor

autoimmuun trombocytopenie. Die vraag ik vaak gewoon aan zonder in het *Vademecum* te kijken, maar als ik onderwijs moet geven of me afvraag welke buisjes ik ook alweer precies moet gebruiken of welke tests Sanquin doet, dan pak ik het boek er altijd even bij. Ik ben steeds meer gebruik gaan maken van de online versie, maar nu ik het nieuwe boek weer even heb doorgebladerd zie ik dat daar toch meer achtergrondinformatie in staat dan je op de site leest, omdat je daar vaak niet doorklikt. In de papieren versie is het allemaal heel overzichtelijk bij elkaar gezet.” Arts klinische chemie Karin Pagano Mirani van het Franciscus Ziekenhuis in Roosendaal gebruikt het *Vademecum* al meer dan twintig jaar. “Ik heb het altijd binnen handbereik in mijn boekenkast staan. Ik gebruik het af en toe als ik tests aanvraag bij Sanquin. Voor zaken die ik goed beheers heb ik het niet echt nodig, maar er zijn zaken waarvan je niet meer precies weet hoe het zit en daarvoor is het een erg goed naslagwerk door de helderheid en bondigheid. Voor mijn werk zijn vooral de hoofdstukken over het complementsysteem, over het HLA-systeem en over autoimmuun trombocytopenie/granulocytopenie van belang. Het hoofdstuk over hemolytische anemieën sla ik ook wel eens op, maar als ik dat echt goed wil weten moet ik er ook omvangrijker boeken bij halen. Het *Vademecum* is een mooie ondersteuning van de tests die Sanquin aanbiedt. Het is goed dat er weer een nieuwe versie is gekomen op papier, want dat vind ik als arts van de oude stempel toch het prettigst lezen.”

Belangstellenden kunnen een exemplaar bestellen via de website van Sanquin, maar ook rechtstreeks via het secretariaat van de divisie Diagnostiek, tel. 020-5123479 of [diagnostiek@sanquin.nl](mailto:diagnostiek@sanquin.nl)

*Vademecum*, online versie: [www.sanquin.nl/vademecum](http://www.sanquin.nl/vademecum)

Algemene informatie over Diagnostiek:

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

Actuele informatie over alle testen:

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



Karin Pagano Mirani

Linda IJsselstijn (Rotterdam, 1982) studeerde biomedische technologie aan de TU Eindhoven. Van 2007-2011 deed zij onderzoek aan het Erasmus MC naar serum bio-markers voor dementie, waarop zij dit jaar promoveerde. Sinds 2011 volgt ze de opleiding tot klinisch chemicus in het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam.

[ijsselstijn@maasstadziekenhuis.nl](mailto:ijsselstijn@maasstadziekenhuis.nl)

[nl.linkedin.com/pub/linda-ijsselstijn/2b/645/b8a](https://nl.linkedin.com/pub/linda-ijsselstijn/2b/645/b8a)

Natasja Dors (Den Haag, 1971) studeerde bewegingswetenschappen en geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Van 2000-2006 volgde zij de opleiding tot kinderarts in het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag en bij het LUMC. Van 2006 tot 2009 was zij kinderarts fellow kinderhematologie in het Emma Kinderziekenhuis/AMC. Dors is sinds 2009 kinderarts hematoloog/oncoloog in het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven. Zij is hoofdredacteur van het net verschenen online werkboek kinderhematologie ([www.werkboekkinderhematologie.nl](http://www.werkboekkinderhematologie.nl)), waar ook Sanquin (onder leiding van Masja de Haas) aan heeft meegewerkt. Daarin zijn ook stukken van het *Vademecum* verwerkt. [natasja.dors@catharina-ziekenhuis.nl](mailto:natasja.dors@catharina-ziekenhuis.nl) [nl.linkedin.com/pub/natasja-dors/4a/8b9/a49/](https://nl.linkedin.com/pub/natasja-dors/4a/8b9/a49/)

Karin Pagano Mirani (Rotterdam, 1954) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Ze promoveerde in 1983 aan die universiteit op triglyceride metabolisme. Van 1984-1988 volgde ze de opleiding tot arts klinische chemie in het Sophia Ziekenhuis te Zwolle (tegenwoordig onderdeel van de Isala-klinieken). Na een korte waarnemingsperiode bij het SSDZ in Delft (Reinier de Graaf Ziekenhuis) werkte zij van 1989 tot 2002 in het Beatrix Ziekenhuis in Gorinchem en vanaf 2002 werkt zij in het Franciscus Ziekenhuis in Roosendaal. [coosdijk@fzr.nl](mailto:coosdijk@fzr.nl)

## Transfusieproduct voor ongeboren baby's



**Sommige patiënten hebben een transfusie nodig met zeer specifieke eigenschappen wat betreft de aanwezige antistoffen. Voor hen staat een zeer selecte groep donors klaar, die bereid is direct bloed te geven als dat noodzakelijk is. Dat geldt zeker bij ongeboren baby's die in de baarmoeder transfusies krijgen. Daarvoor is slechts een heel kleine hoeveelheid zeer vers bloed nodig, bijvoorbeeld van dezelfde donor. Een dergelijk product heeft Sanquin nu in ontwikkeling.**

Bij ongeveer 30 zwangerschappen per jaar heeft de baby een bloedtransfusie nodig in de baarmoeder. Het LUMC Leiden verricht al ruim 40 jaar zulke intra-uteriene bloedtransfusies. Dick Oepkes is er hoogleraar Foetale Therapie. "Voor ons is belangrijk dat de therapie veilig is voor het ongeboren kind. Dat stelt extra eisen aan het donorbloed. Natuurlijk allereerst aan de immunologische selectie van de donor. De transfusie mag ook geen infecties veroorzaken. Donors worden extra gescreend op CMV en Parvo B19. Het bloed wordt daarnaast bestraald om eventuele witte bloedcellen te inactiveren. De donatie moet ook heel vers zijn, want elke transfusie betekent een kleine kans dat de foetus overlijdt."



### Zo min mogelijk transfusies

Het gros van de baby's die in de baarmoeder een transfusie krijgt, lijdt onder de afbraak van zijn bloedcellen door afweerstoffen van de moeder tegen het bloed van haar eigen kind. Dat kan gebeuren als het bloed van de baby lijkt op dat van de vader en niet overeenkomt met dat van de moeder. De bloedcellen van de baby dragen dan antigenen waartegen de moeder antistoffen maakt of heeft. Die antistoffen kunnen door de placenta heendringen en kunnen het foetale bloed afbreken. Daardoor moet het zich ontwikkelende hart harder werken, kan de groei van de baby vertragen en kan het kind zelfs overlijden.

Het meest bekende probleem ontstaat als de moeder antistoffen maakt tegen de rhesus-D factor op de bloedcellen van de baby, die daardoor worden afgebroken. Andere antistoffen veroorzaken vergelijkbare problemen.

Vervanging van het foetale bloed door bloed dat wel samengaat met dat van de moeder voorkomt die problemen. Daarvoor zijn gemiddeld drie transfusies nodig, soms wel acht. Oepkes: "Deze moeders maken blijkbaar vrij gemakkelijk antistoffen. Dus waarschijnlijk ook tegen allerlei factoren in het donorbloed. Voor de transfusies wil je zo veel mogelijk dezelfde donor gebruiken zodat de moeder zo min mogelijk verschillende typen antistoffen maakt. Daarvan kan ze later – bij een volgende zwangerschap of als ze zelf een bloedtransfusie zou krijgen – last krijgen."

### 100 in plaats van 500 milliliter

De intra-uteriene donatie moet snel beschikbaar kunnen komen, want de afbraak van foetaal bloed is vaak onvoorspelbaar en moet acuut worden behandeld. Ook moet het bloed van de donor niet door antistoffen van de moeder worden afgebroken, dus is een nauwkeurige match nodig. Het donorvolume hoeft slechts gering te zijn. Normaal geeft een donor een halve liter bloed, voor een intra-uteriene transfusie volstaan meestal slechts enkele tientallen milliliters. Tot nu toe waren het afnemen van weinig bloed en het maken van een klein bloedproduct een logistiek probleem, omdat het productieproces gericht is op donaties van 500 milliliter. Daar komen Dirk de Korte, manager Product- en Procesontwikkeling Bloedtransfusietechnologie, en Jaap Jan Zwaginga, hoogleraar Klinische Transfusiegeneskunde bij het LUMC, in beeld. Zwaginga: "Een aantal jaren geleden zijn Henk Schonewille en John Scharenberg van de afdeling Klinische Transfusieresearch van Sanquin in Leiden een project voor kleine donaties begonnen, maar het is een tijd blijven liggen. In de zomer van 2012 is het weer opgepakt en zijn de laatste stappen naar een product gezet. Dat zal eind 2013 beschikbaar komen en, als het wordt goedgekeurd door de Medische Adviesraad, onder experimentele condities in Leiden worden toegepast."

De Korte: "Hoe kun je een bloedzak met maar 100 of 200 milliliter donorbloed vergelijkbaar verwerken als een zak met 500 milliliter bloed en 70 milliliter ontstollingsmiddel? Als truc vullen we de donatie tot een



Dirk de Korte  
Jaap Jan Zwaginga  
Dick Oepkes

halve liter aan met fysiologisch zout, filtreren we met een volbloedfilter en verminderen we, na centrifugeren, het volume tot 40 of 85 milliliter. Dat kunnen we nu met dezelfde veiligheidsnormen en specificaties als donaties van 500 milliliter. Dat heeft onze analist Ido Bontekoe helemaal uitgezocht.”

### Betere transfusie-eigenschappen

Hoe verser het bloed is, hoe beter de cellen zijn en hoe minder kalium uit de cellen vrijkomt, dat slecht is voor de ongeboren vrucht. De Korte: “De kwaliteit van het product is nu zo goed dat een ‘s middags afgenomen donatie overnacht bewaard kan worden, zodat deze tot rust komt. In Amsterdam wordt de donatie de volgende ochtend verder opgewerkt en aan het ziekenhuis geleverd. Binnen een uur kunnen we het geconcentreerde product in handen hebben. Met deze logistiek kunnen we ook donors uit andere regio’s dan Amsterdam selecteren.” Het nieuwe product heeft dezelfde of zelfs betere transfusie-eigenschappen dan het oude product van 500 milliliter, waarvan driekwart werd weggegooid. Bovendien wekt het bij de moeder minder nieuwe antistoffen op omdat met minder verschillende donors kan worden volstaan. Alleen als de baby meer dan 4 of 5 transfusies nodig heeft, zijn twee verschillende donors nodig. Voor situaties die niet kunnen wachten tot de volgende dag blijft overigens het oude product beschikbaar voor een eerste transfusie. Die donors verdienen wel specifieke aandacht. De voor de intra-uteriene transfusie geselecteerde (mannelijke) donor levert geen standaard 500 milliliter (eens in de acht weken), maar hem wordt gevraagd enkele keren 100 of 200 milliliter te doneren, vaak kort op elkaar. Mag dat volgens de wet, kan het wel vanwege de gezondheid van de donor en wil deze wel enkele keren terugkomen binnen korte tijd? “Het is een nieuw product, dat op een andere manier wordt gemaakt en ingrijpende consequenties heeft voor de donor”, zegt Petra van Krimpen, binnen Sanquin verantwoordelijk voor de kwaliteit en het voldoen aan de wetgeving van transfusieproducten. “In de wet staat dat een donor die 500 milliliter heeft gegeven, niet opnieuw

opgeroepen mag worden binnen 56 dagen. Wij willen misschien elke week 100 milliliter van hem. Wij gaan ervan uit dat vijf keer een donatie van 100 milliliter hetzelfde is als één keer een halve liter. Ik zal de Gezondheidsinspectie een onderbouwde interpretatie van de wet geven, waaruit blijkt dat het kan. Natuurlijk zullen wij deze donors wel surveilleren.”

### Eerder klaar

Aan de donors, zal het niet liggen, verwacht Tanneke Marijt-van der Kreek, stafarts Medische Donorzaken. “We roepen wel vaker specifieke donors op voor speciale patiëntengroepen. De ervaring is dat ze dat graag doen. Donors krijgen geen informatie over voor wie hun bloed is bestemd, maar wel dat het om een ongeboren kind gaat. Die uitleg is nodig, omdat we natuurlijk van tevoren zeker willen weten dat de donor in een korte periode in de gelegenheid is een aantal keren bloed te geven.” Marijt-van der Kreek verwacht dat deze donors zeer gemotiveerd zullen zijn. Deze wijze van bloeddonatie is onbekend in de literatuur, maar men gaat ervan uit dat 4 of 5 kleine donaties niet ongezonder of minder veilig zijn dan één grote, mits de 500 milliliter per acht weken niet wordt overschreden. “We denken dat het Hb-gehalte misschien zelfs eerder herstelt, omdat een verlaging van het aantal rode bloedcellen – zoals na een donatie – het beenmerg stimuleert nieuwe bloedcellen te maken. Dat is nog speculatie, daarom zullen we het Hb-gehalte van deze donors nauwkeurig volgen. Er is verder geen verschil met een normale bloeddonatie, de donor is alleen eerder klaar. We zullen de ervaringen van de donor meenemen voor een eventuele verbetering van deze afname voor intra-uteriene doeleinden.”

**Dick Oepkes** (Nieuwe Niedorp, 1960) studeerde geneeskunde in Utrecht, promoveerde in Leiden (de rol van echoscopie bij foetale bloedarmoede, 1993). Oepkes specialiseerde zich in 1999 tot gynaecoloog, deed een tweejarig fellowship in Canada en werd in 2001 lid van de vaste staf van de afdeling Verloskunde van het LUMC Leiden. In 2012 werd hij hoogleraar Foetale Therapie en hoofd van de sectie Foetale Geneeskunde.  
[d.oepkes@lumc.nl](mailto:d.oepkes@lumc.nl)

**Jaap Jan Zwaginga** (Den Haag, 1960) studeerde geneeskunde in Gent en Utrecht en is internist, hematoloog, transfusiespecialist en hoogleraar Klinische Transfusiegeneeskunde aan het LUMC Leiden. Daar is Zwaginga hoofd van het Bloedtransfusielaboratorium bij de afdeling Immunohematologie & Bloedtransfusie (IHB). In 2001 kwam Zwaginga als staf lid bij Sanquin, sinds 2009 werkt hij bij de afdeling Klinische Transfusieresearch.  
[j.j.zwaginga@lumc.nl](mailto:j.j.zwaginga@lumc.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/jan-zwaginga-jaap/a/284/467](https://nl.linkedin.com/pub/jan-zwaginga-jaap/a/284/467)

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

**Petra van Krimpen** (Hilversum, 1958) studeerde farmacie aan de Universiteit van Amsterdam, werd in 1984 apotheker. Zij promoveerde in 1989 aan de Universiteit Utrecht en werkte acht jaar bij Unilever in het kwaliteitsmanagement. In 1996 kwam Van Krimpen naar de Bloedbank Amsterdam, en later Sanquin, als kwaliteitsmanager. Sinds 2009 werkt zij bij de Bloed- en Weefselbank. Als apotheker is zij de ‘verantwoordelijke persoon’ voor de kwaliteit van Sanquins bloedproducten.  
[p.vankrimpen@sanquin.nl](mailto:p.vankrimpen@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/petra-van-krimpen/4/792/b41](https://nl.linkedin.com/pub/petra-van-krimpen/4/792/b41)

**Tanneke Marijt-Van der Kreek** (Alkmaar, 1956) studeerde geneeskunde in Leiden en kwam in 1981 bij de Bloedbank en het latere Sanquin als (senior) donorarts. Zij was een aantal jaren hoofd donorartsen, eerst in Leiden-Haaglanden en sinds 2002 in de regio Zuidwest. Sinds 2013 is zij stafarts Medische Donorzaken bij Sanquin.  
[t.marijt@sanquin.nl](mailto:t.marijt@sanquin.nl)

## Veranderingen zijn altijd moeilijk

### Werkgroep Techniek en LGR



Jan Peter Jansen van Galen  
Pleun van Toledo  
Cisca Hudig

**Bloedvoorziening is bij uitstek een kwestie van ketensamenwerking. De werkgroep Techniek en Logistiek van de Landelijke Gebruikersraad (LGR) van Sanquin Bloedvoorziening adviseert over verbeter- en veranderprocessen in de keten. Dit jaar besteedde de werkgroep onder meer veel aandacht aan de reductie van het aantal bloeduitgiftecentra.**

Ziekenhuizen en de meest bij de transfusieketen betrokken beroepsverenigingen zijn vertegenwoordigd in de LGR. De LGR adviseert de Raad van Bestuur van Sanquin Bloedvoorziening over belangrijke beslissingen die onder meer te maken hebben met logistieke processen en de dienstverlening. De werkgroep Techniek en Logistiek (T&L) van de LGR, waarin op persoonlijke titel onder meer klinisch chemici van ziekenhuizen actief zijn, bereidt op verzoek onderwerpen voor.

Eén onderwerp bepaalde de agenda van de werkgroep T&L het afgelopen jaar sterk, aldus de voorzitter, Jan Peter Jansen van Galen. Jansen van Galen, die deze maand afscheid neemt als unitdirecteur Productie bij Sanquin: “De minister van VWS heeft ons de opdracht gegeven een kostenbesparing van zes procent te realiseren in een aantal jaren. Vermindering van uitgiftepunten moet dat helpen realiseren. Dat is een ingrijpend gebeuren.”

#### Hotspotziekenhuizen

Aanvankelijk bestond het idee om door sluiting en herschikking van uitgiftecentra in het oosten en zuidoosten landelijk op negen uitgiftecentra te komen in plaats van elf. “Dat leidde tot onrust in de ziekenhuizen aldaar”, aldus Jansen van Galen. “In Oost-Nederland zijn afstanden tussen uitgiftepunten en ziekenhuizen relatief groot.”

De voorgenomen vermindering van het aantal uitgiftecentra kwam via de LGR op de agenda van de werkgroep T&L. “Het uitgangspunt was dat de dienstverlening geen hinder mocht ondervinden van de sluitingen”, vertelt lid van de werkgroep Cisca Hudig, klinisch chemicus in het Haga-Ziekenhuis. “Als werkgroep T&L proberen

wij op een zo objectief mogelijke manier naar zulke dingen te kijken. We vonden dat je bijvoorbeeld moest weten wat die dienstverlening dan precies inhield en aan de hand van welke handvatten je kunt toetsen hoe je uitgiftecentra het beste over het land verdeelt. We hebben de LGR geadviseerd dat te laten uitzoeken door een bedrijf met kennis van logistieke netwerken. De firma Ortec is daarvoor in de arm genomen. Als werkgroep is ons verzocht vooraf een aantal uitgangspunten of criteria te formuleren.” Zo kwamen de begrippen hotspotproducten en hotspotziekenhuizen op tafel. Hudig: “Bepaalde ziekenhuizen gebruiken veel bijzondere bloedproducten die je niet op voorraad kunt nemen. Denk aan ziekenhuizen met een traumacentrum of een Neonatale Intensive Care, centra voor thoraxchirurgie of (hemato)-oncologie, of ziekenhuizen die intra-uterine transfusies of orgaantransplantaties verrichten. Deze hotspotziekenhuizen hebben relatief vaak kort houdbare bloedproducten nodig die het liefst binnen een halfuur moeten kunnen worden geleverd.” Het liefst. Want in Nederland is met het ministerie van VWS in 1998 afgesproken dat ziekenhuizen binnen een uur over een gereed product moeten kunnen beschikken.

#### Spannend

De firma Ortec, die onder meer veel ervaring heeft met bevoorrading van benzinstations en supermarkten, adviseerde vervolgens het aantal uitgiftecentra tot zeven te reduceren. Volgens dat plan verdwijnen de centra in Utrecht, Leiden en Dordrecht. Die in Zwolle en Enschede sluiten ten behoeve van een nieuw te bouwen uitgiftecentrum in Deventer. Twee universitair medische centra – het UMC Utrecht en het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) – raken het uitgiftecentrum naast hun deur kwijt. Een pijnlijk verlies voor die centra, erkent Jansen van Galen. “Wij menen evenwel dat UMC Utrecht en LUMC vanuit Amsterdam, en dat het LUMC eventueel ook vanuit Rotterdam, binnen dertig tot veertig minuten geleverd kunnen worden, als het moet met zwaailicht. Voor beide ziekenhuizen heeft Ortec in kaart gebracht welke producten ze gebruiken en hoe met aangepaste bestel-



methoden tegemoet te komen is aan de behoeften van deze ziekenhuizen.”

“Er kwam iets anders uit dan we vooraf verwacht hadden”, aldus Cisca Hudig. “Dat er rondom Utrecht geen uitgiftepunt meer zal zijn en dat er in Zuidwest Nederland twee centra sluiten – Leiden en Dordrecht – gaf veel discussie in de LGR. Ook in mijn eigen regio heeft het effecten.” Dat het anders had moeten wil Hudig niet zeggen. “Zijn de data die Ortec heeft gebruikt representatief, daarover gaat de discussie. De tijd zal leren of dat zo is. Veranderingen zijn altijd moeilijk.” Beide UMC's krijgen te maken met een langere levertijd dan waar ze aan gewend waren, zegt Pleun van Toledo. Van Toledo is manager Uitgifte en Klantenservice bij Sanquin, is verantwoordelijk voor alle uitgiftecentra en is lid van de werkgroep T&L. “Daar praten we nu over, we proberen daar een weg in te vinden, want de bevoorrading dóe je voor de ziekenhuizen en dat moet in goed overleg gebeuren. Bij die hotspotziekenhuizen zien we het liefst dat binnen ongeveer dertig minuten geleverd kan worden; niet voor niets gebruiken zij hotspotproducten. Er kunnen bijzondere operaties zijn, er gebeuren ongeplande dingen, soms is veel bloed nodig en het is wel eens spannend of het bloed op tijd binnenkomt. Aan de andere kant: dertig minuten levertijd moet ergens van betaald worden, terwijl we juist moeten bezuinigen en het bloedverbruik al drie jaar met vier tot vijf procent terugloopt. We moeten de hele bloedketen, van donatie door de donors tot de bewerking tot bloedproducten bij Sanquin en de levering aan de ziekenhuizen, financieel binnen de perken houden en toch met honderd procent zekerheid kunnen leveren.”

#### Uniformering

Van Toledo erkent dat de reductie van het aantal uitgiftepunten de werkgroep danig heeft beziggehouden en dat nog steeds doet. “Het heeft grote impact op sommige ziekenhuizen. Maar er zijn daarnaast andere onderwerpen met impact. Zo willen we als Sanquin de etikettering van de bloedproducten uniformeren, zodat de producten tussen de regio's uitwisselbaar zijn. In Regio Noordwest

gebruiken ziekenhuizen niet het standaard-etiket van tien bij tien centimeter dat overal elders in het land gebruikt wordt, maar een groter etiket met extra labels om bijvoorbeeld in dossiers te plakken. Die etikettering maakt deel uit van allerlei werkprocessen in die ziekenhuizen.”

“Eind 2014 worden alle bloedproducten op twee productiesites gemaakt”, verklaart Jan Peter Jansen van Galen de wens tot uniformering. “Het zou nogal makkelijk zijn als we stellen: we gaan het overal zó doen. Aan de andere kant: in de rest van het land hebben alle ziekenhuizen een manier van werken ontwikkeld voor gebruik van het 10x10 etiket. We hebben het voorgelegd aan de LGR en het voorstel van de werkgroep T&L is toch om het landelijk in te voeren. Twee ziekenhuizen hebben daar nog moeite mee. De werkgroep gaat hen ondersteunen en laten zien hoe ze het werken met dat etiket in andere delen van het land hebben opgelost.”

#### Informatievoorziening

Met sterke onderlinge afhankelijkheden is communicatie van essentieel belang. Naast de contacten die relatiebeheerders, regio-vertegenwoordigers en de artsen van de Unit Transfusie Geneeskunde onderhouden is het belangrijk dat ziekenhuizen weten wat hun vertegenwoordiger, de LGR, bespreekt en adviseert en dat ze input kunnen geven. “De informatievoorziening is regionaal georganiseerd, via regionale gebruikersraden”, vertelt Jan Peter Jansen van Galen. “De vergaderingen verschilden in opzet en tijdstip. De aansluiting op de vergaderingen van de LGR was niet altijd optimaal om vragen mee te kunnen nemen en informatie uit de LGR tijdig te verschaffen. De werkgroep T&L heeft voorgesteld de vergaderingen voor de verschillende regio's in eenzelfde periode te plannen, onder verantwoordelijkheid van een regionale voorzitter en ondersteund door de relatiebeheerders. Die nieuwe werkwijze gaat in 2014 van start.”

En wat, dankzij de adviezen van de werkgroep en de LGR, in 2014 ook gaat veranderen is informatievoorziening over het gebruik van bloedproducten via Bloedkatern. Naast een jaarlijks overzicht op papier, komt Bloed-

katern met ingang van 2014 viermaal per jaar uit als bewerkbaar Excelbestand, te downloaden van een afgeschermd plaats op de Sanquin-website.

**Jan Peter Jansen van Galen** (Oosterbeek, 1950) studeerde Farmacie aan de Universiteit Utrecht en bedrijfskunde aan Nyenrode. Hij werkte bij het Duits-Amerikaanse isotoopenbedrijf Byk Mallinckrodt BV, de European Pharmacopeia Commission en bij Solvay Pharmaceuticals BV. Sinds 1999 werkt hij bij Sanquin, achtereenvolgens als directeur Bloedbank Limburg-Maastricht, Groningen en sinds 2010 als directeur Unit Productie.

[j.jansenvangalen@sanquin.nl](mailto:j.jansenvangalen@sanquin.nl)

[nl.linkedin.com/pub/jan-peter-jansen-van-galen/6/bba/b55](https://nl.linkedin.com/pub/jan-peter-jansen-van-galen/6/bba/b55)

**Pleun van Toledo** (Rotterdam, 1961) volgde de opleiding tot klinisch-chemisch analist op de Hogeschool Rotterdam. Bij de toenmalige bloedbank Rotterdam werkte hij als hoofd Bloedbewerking. In 2002 werd hij bij Sanquin Manager Productie van de bloedbank regio Zuidwest. Sinds september 2012 is hij manager Uitgifte en Klantenservice bij Sanquin Bloedbank. Hij is lid van de werkgroep Techniek en Logistiek van de LGR.

[p.vantoledo@sanquin.nl](mailto:p.vantoledo@sanquin.nl)

**Cisca Hudig** (Anderson (V.S.), 1967) is klinisch chemicus in het HagaZiekenhuis/Labwest. Ze studeerde biofarmaceutische wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Na haar promotie in 1997 aan de Universiteit van Amsterdam specialiseerde zij zich in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam tot klinisch chemicus. Ze was tot eind 2012 voorzitter van het regionaal bloedtransfusieoverleg Leiden-Haaglanden en lid van de LGR.

[f.hudig@hagaziekenhuis.nl](mailto:f.hudig@hagaziekenhuis.nl)

[nl.linkedin.com/pub/cisca-hudig/20/a6/9a2/](https://nl.linkedin.com/pub/cisca-hudig/20/a6/9a2/)

## Recente publicaties

Er zijn weer veel interessante publicaties van onderzoekers van Sanquin verschenen. Een kleine selectie wordt hier toegelicht.

### Homeostase van hematopoïetische stam- en voorlopercellen

Klamer SE, Kuijk CG, Hordijk PL, van der Schoot CE, von Lindern M, van Hennik PB, Voermans C. *BIGH3 modulates adhesion and migration of hematopoietic stem and progenitor cells*. *Cell Adh Migr* 2013; 7(5). [Epub ahead of print]

Celadhesie en -migratie zijn van belang in veel biologische processen, onder meer in ontwikkeling, immuunrepons en wondheling. Ook rijping van hematopoïetische stam- en voorlopercellen in beenmergniches en homing naar het beenmerg na transplantatie zijn afhankelijk van een juiste regulering van adhesie en migratie. Er is nog niet veel bekend over de functie van het extracellulaire matrixeiwit BIGH3 in het beenmerg. Expressie van BIGH3 is hoog in mesenchymale stromale cellen en vrij laag in hematopoïetische stam- en voorlopercellen. Sofieke Klamer en collega's van de afdelingen Hematopoïese, Moleculaire Celbiologie en Experimentele Immunohematologie stelden vast dat BIGH3 overexpressie in hematopoïetische stam- en voorlopercellen adhesie en migratie vermindert, net als PMA-geïnduceerde RAC1 en ERK activatie. Opregulatie van BIGH3 in regeneratief beenmerg kan bijdragen aan homeostase van hematopoïetische stam- en voorlopercellen door verminderde adhesie en door een veranderde GTPase balans hiervan, waardoor homing en mobilisatie van hematopoïetische stam- en voorlopercellen wordt gereguleerd.

### Nieuw inzicht in de rol van het C1 domein in Factor VIII biologie

Bloem E, van den Biggelaar M, Wroblewska A, Voorberg J, Faber JH, Kjalke M, Stennicke HR, Mertens K, Meijer AB. *Factor VIII C1 domain spikes 2092-2093 and 2158-2159 comprise regions that modulate cofactor function and cellular uptake*. *J Biol Chem* 2013; 288(41):29670-9.

Het C1 domein van factor VIII lijkt te binden aan onder meer fosfolipiden, Von Willebrand factor en LRP. Eerder is al beschreven dat

de humane antistof KM33 deze interacties blokkeert, net als opname door cellen die LRP tot expressie brengen. Massaspectrometrisch onderzoek van Esther Bloem en collega's van de afdeling Plasma Eiwitten in samenwerking met onderzoekers van de afdeling Farmacie van de Universiteit Utrecht en Novo Nordisk toont aan dat KM33 bindt aan specifieke regio's (1092-2091 en 2158-2159) van het C1 domein. Geglycosyleerd FVIII-R2159N laat gereduceerde endocytose zien, en verminderde binding aan fosfolipidmembranen met lage fosfatidylserine (PS) inhoud. Dit wijst erop dat beide C1 regio's factor VIII membraanbinding moduleren via een PS afhankelijk mechanisme. Het preciese mechanisme voor opname van Factor VIII door LRP-dragende cellen, waarbij beide C domeinen betrokken zouden kunnen zijn, moet nader worden onderzocht.

### Regulatie van TNF $\alpha$ geïnduceerde ontsteking in endotheel door het GTPase RhoB

Kroon J, Tol S, van Amstel S, Elias JA, Fernandez-Borja M. *The small GTPase RhoB regulates TNF $\alpha$  signaling in endothelial cells*. *PLoS One* 2013; 8(9):e75031.

Tijdens de immunologische reactie tegen pathogenen induceert het cytokine TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) de expressie van ontstekingsmoleculen door het endotheel. Deze moleculen bevorderen de beweging van bloedcellen uit de circulatie naar geïnfeceteerde weefsels. Jeffrey Kroon en collega-onderzoekers van de afdeling Moleculaire Celbiologie hebben gevonden dat het GTPase RhoB snel in concentratie toeneemt na stimulatie van humane endotheelcellen met TNF $\alpha$ . Ook bleek dat RhoB de functie van de TNF-receptor regelt. Bovendien werd gevonden dat RhoB de intracellulaire route aanstuurt die de TNF-receptor doorloopt na binding en opname van TNF $\alpha$ . Concluderend laat dit onderzoek zien dat RhoB een nieuwe regulator van endotheelontsteking is. Dit opent de mogelijkheid om het uitschakelen van RhoB te gebruiken als nieuwe strategie voor de behandeling van chronische ontstekingsziekten.

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

## In koelen bloede

Bloed is doorgaans onzichtbaar. Zelfs als we bloed willen zien, iemand het bloed onder de nagels vandaan halen of iemands bloed wel kunnen drinken neemt bloed in het bewustzijn een ondergeschikte plaats in. Deze warmbloedige emoties staan echter in sterk contrast met het onderkoelde, klinische aspect en de analytische en technologische complexiteit die het verzamelen en bewerken van bloed voor medische en farmaceutische doeleinden met zich meebrengt.

Door de aard van die werkzaamheden is Sanquin ogenschijnlijk voor het grootste gedeelte verborgen voor het publiek. Ogenschijnlijk, want met mijn fotowerk voor Bloedbeeld richt ik de blik op objecten die zo vertrouwd zijn dat ze hier nauwelijks meer worden opgemerkt. Desalniettemin zijn deze objecten bij Sanquin en daardoor voor iedereen wiens bloed zichtbaar is geworden, onmisbaar: de koelkasten en vriesinstallaties voor onder andere het bewaren van bloed en bloedproducten. Mijn werk zal een veelheid aan verschijningsvormen in beeld brengen, waarvan in de functionaliteit een zekere schoonheid schuilgaat. De methodische werkwijze die ik hanteer sluit echter uit dat deze esthetische aspecten kunnen worden opgevat als sentiment; door de generieke zienswijze ga ik automatisch voorbij aan de anekdote of in het oog springende details. De koelbloedige zakelijkheid van mijn strategie dwingt – paradoxaal genoeg – een betrokkenheid af doordat het fotowerk een representatief gezicht krijgt en daardoor als zodanig rechtstreeks tot het publiek zal spreken. Desondanks zal bloed ook hier onzichtbaar blijven.

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



+3°C







-24°C/+5°C





-35°C









-80°C



-80°C

## Paul Parren

# “Bij Genmab kon ik een verschil maken”



Paul Parren

**Huidige functie**

Wetenschappelijk directeur Genmab

**Promotiejahr**

1992

**Titel proefschrift**

*Recombinant monoclonal antibodies to CD3*

**Promotores**

Prof. dr. L.A. Aarden

Prof. dr. R.C. Aalberse

**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.**

Paul Parren (Roermond, 1963) studeerde biologie in Amsterdam, waar hij in eerste instantie de afstudeerrichting chemische biologie koos. Bij een bijvak elektronenmicroscopie hoorde hij van een medestudent over een college Immunologie. “Het klonk interessant, dus ik schreef me in. We kregen met z’n tweeën college van Lucien Aarden op het CLB. Ik vond het enorm inspirerend en na afloop heb ik er gelijk een bijvak gedaan waarin ik isotypenvarianten van antistoffen ging maken. Na mijn hoofdvak Moleculaire Biologie bij het NKI had ik de keus uit drie promotieplekken en koos voor het CLB vanwege het interessante werk en de aantrekkelijke onderzoekssfeer.”

**Wat heeft Sanquin betekend voor je carrière?**

“De samenwerking binnen het CLB was prettig. Je kon makkelijk bij andere afdelingen binnenlopen. Mijn promotie-onderzoek ging over het maken van recombinante antistoffen, maar dat bleek iets moeilijker dan we gedacht hadden. Halverwege het tweede/derde jaar waren er nog geen resultaten. Ik ben nog een week naar het lab van George Köhler in Freiburg geweest om te kijken hoe ze het daar deden, maar dat leverde niet gelijk wat op. We spraken over stoppen, maar ik kreeg het systeem eindelijk toch aan de praat. Daarna haalden we het ene mooie resultaat na het andere. Het was echt pionieren. Mijn werk is overgenomen door Janine Schuurman, nu een van mijn collega’s.”

**Hoe is je loopbaan na Sanquin verlopen?**

Parren is altijd in het onderzoek aan antistoffen gebleven. “Het leven hangt van toevalligheden aan elkaar. Zonder het college van Lucien was ik nooit in dit vak terechtgekomen.” Na zijn promotie vertrok hij in 1992 naar de Verenigde Staten voor de ervaring en de taal. “Eerst heb ik daar in het bedrijfsleven gewerkt bij Baxter in Florida die recombinante antistoffen maakte voor diagnostisch gebruik.

Daar heb ik heel veel geleerd. Daarna kreeg ik de mogelijkheid om als postdoc bij Dennis Burton van het Scripps Research Institute in La Jolla, Californië te gaan werken. Scripps is een geweldig instituut en er gebeurt van alles, er was altijd wel iemand die ergens verstand van had. Het liep allemaal goed en ik kreeg de gelegenheid om eigen beurzen aan te vragen en een eigen groep op te bouwen. Uiteindelijk was ik Associate Professor. Toen was er eigenlijk geen reden meer om terug naar Nederland te gaan. We werkten aan het maken van humane antistoffen tegen verschillende virussen zoals HIV. Helaas was het binnen Scripps moeilijk om onderzoek te vertalen naar de kliniek.”

**Wat doe je nu?**

“In 2001 werd ik benaderd door Jan van de Winkel of ik bij Genmab wilde komen werken. Bij Genmab doen we basale en toegepaste research voor de ontwikkeling van antistoffen voor toepassing bij de mens. De link naar de kliniek en de patiënt sprak me enorm aan. Hier kon ik daadwerkelijk een verschil maken. Inmiddels ben ik wetenschappelijk directeur.” Genmab is officieel een Deens bedrijf met vestigingen in Nederland en de V.S. “We hebben ons eerste geneesmiddel, Arzerra, geregistreerd, voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie. Naast Arzerra zijn er een groot aantal andere antistoffen in ontwikkeling zoals een geneesmiddel tegen de ziekte van Kahler en een antistof-drug conjugaat voor oncologische toepassingen. De ontwikkeling van een product kan wel tien jaar duren. Het is een lange weg waar veel getalenteerde mensen aan moeten bijdragen. Een bedrijfsmatige omgeving waarin alle neuzen dezelfde richting uitstaan is hiervoor uitermate geschikt.”

**Heb je in je werk nog te maken met Sanquin?**

“We hebben in samenwerking met Rob Aalberse en Theo Rispen onderzoek aan IgG4 antistoffen gedaan. Dit heeft een groot aantal uitstekende publicaties opgeleverd. Op basis van dit werk hebben we een nieuw bispecifieke antistoffenplatform met allerlei spannende toepassingen ontwikkeld, waar je in de toekomst zeker meer over zal horen.”



# Tolerantie-inducerende Dendritische Cellen

**Dendritische Cellen (DC's) bewaken ons lichaam tegen binnendringende micro-organismen, helpen bij het opruimen van verouderd lichaamsmateriaal en zijn betrokken bij het doden van tumorcellen. Maar naast het opwekken van een immunologische actie tegen dit materiaal zijn DC's ook betrokken bij het temperen van deze reactie en het voorkomen van actie tegen weefsel dat moet worden gespaard. De subset van DC's die de immunoreactie in toom houdt wordt 'tolerantie-inducerende DC's' genoemd. Er is hoop dat deze cellen ook therapeutisch gebruikt kunnen worden, bijvoorbeeld bij orgaantransplantatie en auto-immuunziekten zoals diabetes type-1, MS en reuma. Onlangs kwamen immunologen uit verschillende landen bij elkaar om deze aanpak te stroomlijnen. Sanquin was betrokken bij dit initiatief.**

Anja ten Brinke, stafid van de research-afdeling Immunopathologie, vertelt: "Eigenlijk werkt iedereen in dit veld op eigen houtje, zonder overleg met anderen, ondanks dat ze soortgelijke ideeën en problemen hebben. Daarom hebben wij samen met prof. Cees van Kooten uit Leiden het initiatief genomen om die mensen eens bij elkaar te brengen. We hebben geld gevraagd en gekregen van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en we hebben de voornaamste spelers in dit veld uitgenodigd om naar Amsterdam te komen. Dat KNAW symposium vond plaats op 16 en 17 oktober 2013 en had als titel 'Lessons learned from immune regulation; towards tolerance-inducing cellular therapies'. Er waren vijftien sprekers, van wie dertien uit het buitenland. Iedereen die we uitgenodigd hadden heeft direct ja gezegd, zo groot was de behoefte aan interactie en gezamenlijk toekomstig onderzoek."

**Hoe verloopt zo'n therapie nu eigenlijk?**  
Ten Brinke: "De DC's breken celmateriaal af en presenteren dat op hun oppervlak aan T cellen. Als het vreemd materiaal betreft worden de T cellen geactiveerd, resulterend in afbraak van dat materiaal, maar als het eigen materiaal is worden de T cellen

aangezet tot dempen van deze reactie, of voorkomen daarvan. We kunnen we DC's verkrijgen door monocytten uit iemands bloed te halen en die in het laboratorium te laten ontwikkelen tot DC's. Daarna kunnen we die cellen 'opvoeden' tot immuun-activerende of tolerantie-inducerende DC's. Dat opvoeden gebeurt door ze samen te kweken met lichaamsvreemd materiaal dat opgeruimd moet worden onder kweekcondities die een ontstekingsreactie nabootsen, of juist met lichaamseigen materiaal dat beschermd moet worden onder condities waarin immuunreacties worden onderdrukt. Daarna kunnen we de DC's teruggeven aan de patiënt, waarna de uitvoerende T cellen in de patiënt zelf gevormd worden, of we kunnen dat laatste proces ook nog in het lab laten plaats vinden en dan de T cellen teruggeven aan de patiënt. Op het KNAW congres kwamen beide mogelijkheden uitgebreid ter sprake."

## Wat is het voordeel van zo'n therapie?

"Deze tolerantie-inducerende therapie is antigeen-specifiek, in tegenstelling tot algemene immunosuppressie. Er zijn dus veel minder bijwerkingen te verwachten, zoals infecties met bacteriën of virussen, omdat de rest van het immuunapparaat nog gewoon kan werken. Op het symposium werden voorbeelden besproken van de aanpak bij reuma door samen kweken van DC's met synoviaalvocht om de T cellen te leren dat ze de gewrichtsweefsels met rust moeten laten. Bij MS wordt geëxperimenteerd met peptides uit de zenuwschicht om de DC's op te voeden. En bij auto-immuun diabetes probeert men met tolerogene DC's en regulatoire T cellen de verdere afbraak van Langerhans eilandjes, die insuline maken, te voorkomen."

## Waar wordt nu aan gewerkt?

"Er zijn nog veel onopgeloste vragen. Zoals: blijven de DC's wel tolerogeen? Aan het eind van een kweek testen we de cellen met verschillende activatoren om te zien of ze daar nog net zo op reageren als daarvoor. Ook brengen we ze samen met T-cellen om te zien of er wel regulatoire T cellen gevormd worden, die bijvoorbeeld een gemengde

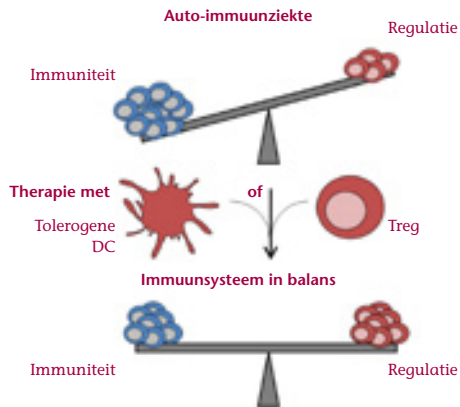


**Anja ten Brinke** (Vriezenveen, 1974) studeerde medische biologie in Utrecht. Ze promoveerde in 2002 op een proefschrift over longsurfactant bij de faculteit Biochemie en Celbiologie in Utrecht. Daarna werd ze onderzoeker bij de afdeling Immunopathologie van Sanquin en sinds 2008 is ze groepsleider Dendritische Cellen op het grensvlak van fundamenteel en toegepaste research. [a.tenbrinke@sanquin.nl](mailto:a.tenbrinke@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/anja-ten-brinke/10/21b/837>

**Daphne Thijssen-Timmer** (Leidschendam, 1975) is projectleider Cellulaire Therapieën bij het Laboratorium voor Celtherapie van Sanquin Research. Recentelijk is ze ook aangesteld als projectleider Weesfelbank NL binnen Sanquin. Thijssen studeerde Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Ze promoveerde in 2004 aan de Universiteit van Amsterdam bij de vakgroep Endocrinologie van het AMC. Sinds 2004 heeft ze gewerkt als post-doc en later groepsleider bij Sanquin op het gebied van de hematopoiese. [d.thijssen@sanquin.nl](mailto:d.thijssen@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/daphne-thijssen-timmer/8/b71/6b6>



## Robotstraat DNA-diagnostiek



Bij auto-immuunziekten en transplantatie is de immuniteit en de regulatie ten aanzien van een antigeen uit balans, en doorgeslagen richting te veel immuniteit. Behandeling met tolerantie-inducerende cellulaire therapieën zoals tolerantie-inducerende dendritische cellen (tolerogene DC) of regulatoire T cellen (Treg) kunnen deze balans herstellen.

lymfocytenreactie kunnen onderdrukken. Maar we weten eigenlijk niet of dit wel een goede test is om de *in vivo* situatie te beoordelen. Alle klinische trials tot nu toe zijn veilig gebleken, dus er zijn geen activerende cellen gevormd.”

### Hoe nu verder?

“We hebben gezamenlijk subsidie aangevraagd bij de EU en toegewezen gekregen voor een zogenaamd COST programma. Dat is bedoeld voor netwerkopbouw, interactie en harmonisatie. Zo kunnen we mensen uitwisselen voor het leren van technieken, congressen beleggen voor uitwisselen van resultaten en ideeën, en regels formuleren voor de vereisten waar deze therapieën aan moeten voldoen. Bijvoorbeeld: zijn muizen-testen nuttig in dit verband? We gaan ook protocollen voor het testen van veiligheid en functie van de cellulaire producten vóór behandeling en immunomonitoring van de effecten van de therapie na behandeling standaardiseren. Bij niertransplantaties zijn ze al een heel eind in dit opzicht, maar bij andere doelgroepen moet nog veel gebeuren.”

In het Laboratorium voor Celtherapie vertelt Daphne Thijssen-Timmer, stafid, dat daar

sinds lange tijd gewerkt wordt aan het kweken van mesenchymale stromale cellen uit gezond beenmerg, voor toediening aan patiënten die een acute Graft-versus-host ziekte hebben gekregen na een allogene stamceltransplantatie. Dit zorgt voor het dempen van de immuunrespons die zich in dit geval gericht heeft tegen de lichaamscellen van de patiënt. Daarnaast is samen met prof. Carl Figdor en prof. Jolanda de Vries uit Nijmegen gewerkt aan het opkweken van activerende DC's, bedoeld voor therapie bij melanomapatiënten. Hiervoor is een gesloten systeem ontwikkeld waarmee grote hoeveelheden DC's gegenereerd kunnen worden die beladen kunnen worden met bijvoorbeeld synthetische melanomapeptides. Wellicht gaat dit systeem in de toekomst gebruikt worden voor levering aan de kliniek. Met het opkweken van tolerogene DC's in grote systemen heeft Sanquin nog geen ervaring, maar Thijssen ziet geen problemen. “Wij hebben de kennis, de ervaring en de faciliteiten, dus wij zijn er klaar voor.”



Sinds augustus 2013 heeft Sanquin een volledige robotstraat, vanaf de DNA-isolatie tot en met de resultaatanalyse, geïmplementeerd in de moleculair-biologische werkprocessen van het laboratorium HLA diagnostiek. De ingebruikname van deze robotstraat, onderdeel van het Moleculair Platform van Sanquin, volgde na een zeer intensieve validatie.

Met de robotisering van de bepalingen is een belangrijke stap gezet in het efficiënt uitvoeren van moleculaire diagnostiek. Ook andere moleculaire bepalingen kunnen opgenomen worden in het programma dat door deze robotstraat wordt uitgevoerd.

De robotstraat bestaat uit een gerobotiseerde DNA/RNA extractie, DNA kwantificeringsmodule, Pré- en Post PCR pipetteerstappen een HLA Luminex/hybridiseersysteem en DNA sequencers. De Middleware software waarmee de robots worden aangestuurd staat in contact met het eigen Laboratorium Management Informatie Systeem van Sanquin (CLIS). Omdat de processtroom automatisch verloopt, is de sample tracking volledig geborgd en is er dus tevens een belangrijke kwaliteitsslag geslagen. Tot slot wordt ook geregistreerd waar het monster wordt opgeslagen, zodat het voor vervolgbepalingen eenvoudig terug te pakken is. De automatiseringsoplossing die Sanquin heeft gekozen biedt een grote flexibiliteit die, indien gewenst, het mogelijk maakt ook nieuwe diagnostische bepalingen of op maat gesneden diagnostiek in de toekomst te kunnen implementeren.

## Diagnostiek

# Onderzoek naar CARD9 deficiëntie geeft meer inzicht in granulocyten-gedrag



Roel Gazendam  
Taco Kuijpers

Arts-onderzoeker Roel Gazendam en klinisch immunoloog Taco Kuijpers publiceerden recentelijk in *Blood* een artikel over de zeldzame CARD9-deficiëntie. Mutaties in het CARD9 gen zorgen ervoor dat granulocyten *Candida albicans* en aanverwante gisten en schimmels niet meer kunnen doden, waardoor patiënten een chronische hersenvliesontsteking kunnen ontwikkelen.

“CARD9-deficiëntie is een zeldzaam ziektebeeld”, zegt Roel Gazendam, onderzoeker bij Sanquin en bezig met promotieonderzoek bij kinderarts-infectioloog/immunoloog Taco Kuijpers. “Eind 2009 werd in de medische literatuur deze ziekte voor het eerst beschreven in een Iraanse familie. Ons recente artikel in *Blood* in 2013 gaat over een patiënt uit een andere familie.”

## Schimmelinfectie hersenen

Patiënten met CARD9-deficiëntie komen in het ziekenhuis terecht met een hersenvliesontsteking (meningitis) veroorzaakt door een *Candida albicans* schimmel. Gazendam: “Opmerkelijk genoeg ontstaat de meningitis uitsluitend door een *Candida*-infectie. We zien bij deze afweerstoornis geen infecties met andere invasieve opportunistische schimmels zoals *Aspergillus*. Dat betekent dat de CARD9-deficiëntie een hele specifieke afwijking is, die ons op detailniveau veel kan leren over de manier waarop ons afweersysteem functioneert. Dat is belangrijk aangezien *Candida* infecties steeds vaker voorkomen ten gevolge van een groter aantal en meer intensievere (oncologische) behandelingen in en buiten het ziekenhuis.” Het CARD9 gen ligt op chromosoom 9. De aandoening is autosomaal recessief, dus moeten vader en moeder allebei een fout in het CARD9 gen hebben dat ze doorgeven aan hun kind. Deze fouten leiden tot te weinig of geen vorming van het CARD9 eiwit, dat een rol speelt in de aangeboren afweer. Gazendam: “In de eerste publicatie werd gesteld dat T-cellen bij een defect in CARD9 niet goed meer functioneren. In ons onderzoek komen we tot een andere conclusie. Volgens ons gaat het niet om de T-cellen, maar ontstaan de echte problemen juist in de granulocyten.

De granulocyten herkennen de *Candida* wel, en kunnen ze ook goed opnemen. Maar het doden van de *Candida* – de ‘killing’ – blijft achterwege. Daar ligt volgens ons het probleem.”

## Levenslange behandeling

Hierdoor verandert ook het antwoord op de vraag naar de juiste behandeling. Gazendam, die zowel arts is als onderzoeker: “We hebben onderzocht of we op de een of andere manier die granulocyten kunnen versterken, of we de ‘killing’ op een of andere manier kunnen terugbrengen in de cel. Dat is niet gelukt, maar we hebben door al die testen wel een veel beter beeld van de CARD9 deficiëntie gekregen. Daardoor kunnen we in elk geval de diagnose nu beter en sneller stellen.” De behandeling bestaat in eerste instantie uit het toedienen van medicijnen tegen schimmels en gisten. “Slaat de behandeling aan, dan moet het kind waarschijnlijk voor langere tijd op een preventieve dosis worden gezet”, zegt Kuijpers, die in het AMC hoofd is van de afdeling Kinderhematologie, -immunologie & -infectieziekten. “Zijn de klachten zo ernstig dat na het stoppen van de medicatie meteen een recidief ontstaat, dan lijkt levenslange behandeling nodig. Met de kans dat op termijn resistentie ontstaat en alleen nog middelen met ernstige bijwerkingen beschikbaar zijn. Voor deze patiënten is een beenmergtransplantatie een optie.”

## Duivels dilemma

Dat brengt behandelaars in een lastig parket. Een beenmergtransplantatie is niet zonder risico's, dus wordt die liefst zo lang mogelijk uitgesteld. Zeker als het relatief goed gaat met de patiënt. Aan de andere kant vermindert (te) lang wachten de kans op een succesvolle transplantatie. “Het is een duivels dilemma”, zegt Kuijpers. “Hoe slechter het kind, hoe minder kans op een goede uitkomst. Maar hoe beter het kind, hoe minder noodzakelijk de ingreep. Het is aan de transplantateur om binnen die marge het beste tijdstip voor een eventuele beenmergtransplantatie te bepalen.” Er lijkt nog een andere optie mogelijk, die wel vaker wordt ingezet bij kinderen met een

## Een zeldzame ziekte – je leeft ermee

neutropenie, met niet-werkende of afwezige granulocyten en een levensbedreigende schimmelinfectie: transfusies van granulocyten. Maar ook al lijkt een transfusie met granulocyten een voor de hand liggende mogelijkheid, voor de patiënten met een CARD9-deficiëntie is het geen reële optie. Gazendam: “Bij sommige patiënten met neutropenie is een granulocytentransfusie soms perfect en levensreddend. Maar CARD9-deficiënte patiënten hebben een door de schimmelinfectie veroorzaakte hersenvliesontsteking. Hersenen worden extra beschermd door een moeilijk te nemen bloed-hersensbarrière. Ook de granulocyten gaan daar minder gemakkelijk doorheen. Gebeurt dat wel, dan bestaat de kans dat ze juist een extra ontstekingsreactie uitlokken, waardoor een ernstig, fulminant beeld van de hersenvliesontsteking optreedt. Dat is het laatste wat je wilt in een dergelijke situatie.”

### Referentie

Drewniak A, Gazendam RP, Tool AT, van Houdt M, Jansen MH, van Hamme JL, van Leeuwen EM, Roos D, Scalais E, de Beaufort C, Janssen H, van den Berg TK, Kuijpers TW. Invasive fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. *Blood* 2013; 121(13):2385-92.

**Roel Gazendam** (Amsterdam, 1983) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Sinds 2011 is hij werkzaam als promovendus bij de afdeling Bloedcel Research van Sanquin Research onder leiding van Taco Kuijpers. [r.gazendam@sanquin.nl](mailto:r.gazendam@sanquin.nl)  
[nl.linkedin.com/pub/roel-gazendam/48/12/211/](https://nl.linkedin.com/pub/roel-gazendam/48/12/211/)

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

**Sanquin Bloedvoorziening heeft een boek uitgegeven over de aandoening hemofilie. Dit boek is een leidraad voor patiënten met zeldzame aandoeningen. Cees Smit (hemofiliepatiënt en tot 1998 coördinator bij de NVHP) en Annemarie de Knecht-van Eekelen (auteur van publicaties over medisch-biologische onderwerpen) schreven dit boek op verzoek van Sanquin.**

In het boek wordt onder meer de behandeling van hemofilie beschreven en de rol die dit speelt in de discussie rondom kostenvermindering in de gezondheidszorg. De schrijvers en Sanquin willen met het boek een lans breken voor patiënten met zeldzame aandoeningen en hun behandeling.

Hemofilie is een aangeboren ziekte waarbij de bloedstolling onvoldoende functioneert. In Nederland leiden zo'n 1600 patiënten aan hemofilie. Sanquin maakt uit plasma van bloeddonors onder andere geneesmiddelen voor hemofiliepatiënten. In het boek komen patiënten in verschillende stadia van hun ziekte aan het woord. Daarnaast zijn enkele experts geïnterviewd, waaronder Frank Miedema, decaan en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht, Jolanda Huizer, secretaris van de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen en Frank Leebeek, hoogleraar en internist-hematoloog bij het Erasmus MC.

### Inzicht in verbeteren situatie patiënten

Het boek geeft de ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie weer en biedt patiënten met andere zeldzame aandoeningen inzicht in de mogelijkheden om hun situatie zelf te verbeteren. Zo kan onder andere een sterke patiëntenvereniging bijdragen aan de rol van patiënten in de discussie tussen behandelaars en de zorgverzekering. Ruud Zoethout, manager Marketing van Sanquin Plasmaproducten: “Na jaren onderzoek naar de zeldzame aandoening hemofilie wilden we de geleerde lessen documenteren, zodat patiënten met andere zeldzame ziekten hiermee hun voordeel kunnen doen. In onze ogen verdienen alle patiënten, hoe veel of weinig voor-



komend hun aandoening ook is, gepaste behandeling ondanks de bezuinigingen in de zorg.”

### Eerste exemplaar

Frank Miedema overhandigde het eerste exemplaar van het boek aan Cees Smit en Annemarie de Knecht-van Eekelen tijdens een rondetafelbijeenkomst met bestuursleden van patiëntenverenigingen waarvan de patiënten met geneesmiddelen uit bloed worden behandeld.

### Referentie

Een zeldzame ziekte, je leeft ermee. Hemofilie als voorbeeld: lessen uit het verleden, opties voor de toekomst. [www.sanquin.nl/producten-diensten/plasmaproducten/patientenorganisaties/](http://www.sanquin.nl/producten-diensten/plasmaproducten/patientenorganisaties/)



## Bloedrood



Oskar Kokoschka  
*Pietà*, 1908  
 Lithografie, 125 x 81 cm  
 Museum der Moderne, Salzburg

Grote opschudding in Wenen in de zomer van 1909. De burgerij werd opgeschrikt door een angstaanjagend, rauwe voorstelling op een affiche dat verspreid in de stad was opgehangen. Afgebeeld was een spookachtige, lijkleke vrouw met in haar armen hangend een van top tot teen bloedrode man, het is alsof hij zojuist is gevild. Zowel de zon als de maan staan hoog aan de hemel. Het schokkende effect wordt versterkt door de sterke contouren, hoekige vormen en brede penseelstreken in contrasterende kleuren. Ook de nadrukkelijke lompe, vette belettering benadrukt de ruwheid van het beeld. Het betrof het affiche dat de Oostenrijkse schilder-schrijver Oskar Kokoschka een jaar voorafgaand aan de première had ontworpen voor zijn theaterstuk *Mörder, Hoffnung der Frauen* ('Moordenaar, hoop der vrouwen')<sup>1</sup>.

Het choquerende beeld had wel zijn uitwerking, de kaarten voor de première waren binnen korte tijd uitverkocht. En het toneelstuk verwekte nog meer opschudding dan het affiche. De halfnaakte spelers waren door de kunstenaar met verf op hun lichaam beschilderd en liepen schreeuwend en krijsend over het toneel, begeleid door schrille fluittonen en spannend tromgeroffel en belicht door snel wisselend licht in schelle kleuren. In de chaotische voorstelling vol bloed en geweld speelden teksten een volledig ondergeschikte rol. Al duurde het stuk hooguit een kwartier, Kokoschka had al gauw zijn doel bereikt om zijn publiek 'uit haar lethargie te wekken'<sup>2</sup>. Halverwege de uitvoering begon een gedeelte van het publiek met de voeten te trappelen, boe te roepen en met stoelen te gooien. Er ontstond een handgemeen tussen fans en 'vijanden' en uiteindelijk moest de politie tussenbeide komen. Althans zo beschrijft Kokoschka het zelf in zijn autobiografie. Krantenrecensies spreken van een enthousiaste ontvangst van het theaterstuk. Hoe het ook zij, de 23-jarige Kokoschka werd wel door persoonlijk ingrijpen van de minister van Cultuur van de kunstnijverheidsschool gestuurd.

Het thema van het toneelstuk vormde de eeuwige strijd tussen man en vrouw die op

## Proefschrift Melania Balzarolo

leven en dood wordt uitgevochten. Ook wilde Kokoschka ermee de heersende 19e eeuwse seksuele taboes doorbreken. Achter de glitter en walsmuziek verborg zich in zijn ogen in Wenen een benauwende samenleving, zeker op dit gebied. In de sleutelscène wil de man de vrouw brandmerken met zijn teken. Als hij bevel geeft het gloeiende ijzer op haar huid te plaatsen springt zij met een mes op de man af, verwondt hem in zijn zijde en zet hem hevig bloedend in een kooi gevangen. Maar zij verliest de sleutel, zij sterft en de man overwint.

Door zelf de afbeelding op het affiche *Pietà* te noemen verwijst Kokoschka direct naar de christelijke beeldcultuur, naar Maria met de dode Christus op haar schoot nadat zijn gemartelde lichaam van het kruis is afgenomen. Maar het is een parodie hierop, want in het toneelstuk vindt juist de vrouw de dood en overleeft de bloedig verwonde, levenloos gewaande man. Het nadrukkelijke kleurcontrast rood-wit verwijst naar de strijd tussen leven en dood. In zijn autobiografie schrijft Kokoschka: "De man is bloedrood, dat is de levenskleur, maar hij ligt dood in de schoot van een vrouw die wit is; dat is de doodskleur." De kijker wordt misleid.

Kokoschka schilderde niet wat hij daadwerkelijk zag maar wat hij beleefde bij wat hij zag. Hij schaarde zich bij de expressionisten, jonge kunstenaars die rebelleerden tegen de heersende kunstvormen van die tijd, zoals impressionisme en Jugendstil. Met krachtige kleuren, overdreven, geaccentueerde vormen en slordige brede penseelstreken gaven zij uitdrukking aan hun hartstochten en huiver. Zij beoogden de waarnemers van hun werk ook zelf te verleiden van beschouwen naar beleven. Zowel in zijn affiche als in zijn toneelstuk is Kokoschka daar, ook letterlijk met verve in geslaagd. En net als bloed symboliseert bloedrood, ook hier, zowel moordend geweld als leven.

<sup>1</sup> Het affiche is thans te zien op de tentoonstelling 'Oskar Kokoschka: Mensen en beesten' in Museum Boijmans Van Beuningen te Rotterdam, t/m 19 januari 2014.

<sup>2</sup> Oskar Kokoschka, *Mein Leben*, 1971, p. 64-69.



**Melania Balzarolo**

4 september 2013

*On the TRAIL of innate immune responses. Plasmacytoid Dendritic Cells and beyond*

Promotor: Prof. dr. J.P. Medema

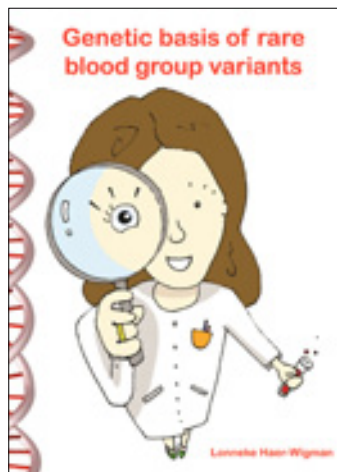
Co-promotor: dr. M.C. Wolkers  
Universiteit van Amsterdam

Ons aangeboren afweersysteem is nodig om ziekteverwekkers die ons lichaam binnendringen te herkennen. Vervolgens kunnen de afweercellen stoffen produceren om de infectie in toom te houden. In dit proefschrift werd onderzocht hoe specifieke afweercellen – de zogenaamde plasmacytoïde dendritische cellen – zich ontwikkelen, en hoe de productie van één van hun afweerstoffen – TRAIL – is gereguleerd. TRAIL is een molecuul dat ervoor zorgt dat geïnfecteerde cellen dood gaan. Tevens is bestudeerd hoe verschillen in het genomisch materiaal (het DNA) tussen gastheer en bacteriën worden herkend door de aangeboren afweercellen.

Balzarolo heeft ontrafeld hoe in plasmacytoïde dendritische

cellen na herkenning van pathogeenstructuren het afweermolecuul TRAIL wordt aangemaakt, en zij heeft gedefinieerd welke moleculen en transcriptiefactoren hierbij betrokken zijn. Ze heeft ontdekt dat de expressie van TRAIL via verschillende signalen wordt aangezet, en dat de signalen gezamenlijk voor de meest optimale expressie van TRAIL zorgen. Door deze goed afgestelde en gereguleerde manier van TRAIL-productie kan waarschijnlijk worden bepaald op welk moment en op welke plek in het lichaam TRAIL op de afweercellen tot expressie komt. Soortgelijke bevindingen zijn ook gedaan voor een andere soort afweercel, de Natural Killer cel. Afsluitend heeft de onderzoekster laten zien dat bacterie-specifieke methylering van DNA voor herkenning door afweercellen zorgt.

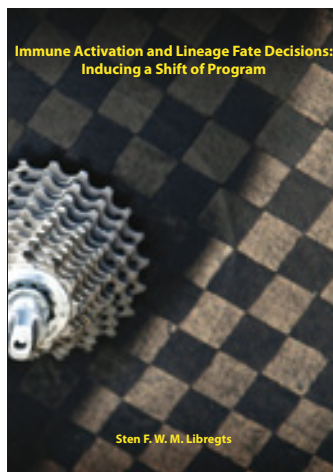
Het beter begrijpen van de ontwikkeling en functie van afweercellen zou kunnen helpen bij het ontwikkelen en optimaliseren van therapeutische en vaccinatiestrategieën voor infecties en kanker.

**Proefschrift****Lonneke Haer-Wigman****Lonneke Haer-Wigman****3 december 2013***Genetic basis of rare blood group variants***Promotor: Prof. dr. C.E. van der Schoot****Co-promotor: dr. M. de Haas  
Universiteit van Amsterdam**

Voor mensen die massaal bloedverlies hebben door een ongeluk of operatie en mensen met constitutionele bloedarmoede door een defect in de bloedaanmaak kan een transfusie met rode bloedcellen levensreddend zijn. Maar donorbloed kan niet simpelweg aan iedere patiënt die een bloedtransfusie moet ondergaan worden toegediend. Indien een ontvanger van een bloedtransfusie antistoffen heeft tegen een bloedgroepantigeen dat aanwezig is op de rode bloedcellen van de donor, zal het immuunsysteem van de ontvanger alle rode bloedcellen van de donor vernietigen, wat kan leiden tot een hemolytische transfusiereactie met soms een fatale afloop. Daarom is het van belang om compatibele rode bloedcellen te transfunderen.

Op dit moment wordt de bloedgroepantigeenstatus van patiënten en donors bepaald via serologie, maar dit is niet altijd mogelijk of het is onhandig. Het voorspellen van de aan- of afwezigheid van een bloedgroepantigeen door middel van genotyperen zou de serologie kunnen vervangen. Maar om de bloedgroepantigeenstatus correct te kunnen voorspellen moet de genetische basis van de bloedgroep bekend zijn en moet het effect van genetische variatie van bloedgroepallelen bekend zijn.

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben de onderzoekers bepaald dat negativiteit voor de Vel bloedgroep wordt veroorzaakt door een deletie in het SMIM1 gen. Tevens is het kwantitatieve en kwalitatieve effect van genetische variatie op de antigeenexpressie van de RhD, Kidd, JRA, LAN en Vel bloedgroepsystemen bepaald. Daarnaast is bepaald dat de ontwikkelde bloedgroepgenotyperingsassay, de bloed-MLPA, de aan- en afwezigheid van bijna alle klinisch belangrijke bloedgroepantigenen nauwkeurig en betrouwbaar kan voorspellen. Wanneer genotypering van bloedgroepantigenen de gouden standaard boven serologie wordt, kunnen rode bloedcellen beter op een patiënt afgestemd worden, waardoor immunisatie tegen bloedgroepantigenen wordt voorkomen. Als gevolg daarvan zullen er minder (fatale) hemolytische transfusiereacties plaatsvinden.

**Proefschrift Sten Libregts****Sten Libregts****26 september 2013***Immune Activation and Lineage Fate Decisions: Inducing a Shift of Program***Promotor: Prof. dr. R.A.W. van Lier****Co-promotor: dr. M.A. Nolte  
Universiteit van Amsterdam**

Recent onderzoek laat zien dat geactiveerde immuuncellen niet alleen naar infectieuze haarden migreren, maar dat ook een klein gedeelte van deze cellen zich naar het beenmerg begeeft. Omdat zij in het beenmerg afhankelijk zijn van dezelfde retentiefactoren als die van hematopoïetische stammen voorlopercellen (HSPCs), worden zij vaak aangetroffen op plaatsen die rijk zijn aan deze voorlopercellen. HSPCs verzorgen de constante aanwas van nieuwe rode en witte bloedcellen (hematopoïese). Aangezien recentelijk is aangetoond dat HSPCs een variëteit aan receptoren tot expressie brengen voor pathogeenherkenning en pro-inflammatoire moleculen, wordt gedacht dat geactiveerde im-

muuncellen interacties kunnen aangaan met het hematopoïetisch systeem om zo feedback te geven en de output van HSPCs aan te passen aan de behoeften van het lichaam. In dit proefschrift wordt aangetoond dat interacties tussen het co-stimulatoire molecuul CD27, dat tot expressie komt op HSPCs, en CD70, dat tot expressie komt op geactiveerde immuuncellen, direct het hematopoïetisch proces kan beïnvloeden doordat het de lineagekeuze in T cellen kan sturen. Daarnaast wordt aangetoond dat het pro-inflammatoire cytokine IFN- $\gamma$ , dat in grote hoeveelheden wordt uitgescheiden door geactiveerde lymfocyten, de aanmaak van nieuwe rode bloedcellen in het beenmerg remt doordat het de expressie van de myeloïde transcriptiefactor PU.1 in HSPCs induceert. Hierdoor worden meer myeloïde cellen geproduceerd en wordt erythropoïese geremd. Verder wordt beschreven dat IFN- $\gamma$  voor celdood zorgt in erythroïde voorlopercellen doordat het de expressie van het pro-apoptotische eiwit Noxa induceert. De hier beschreven effecten zijn echter grotendeels afhankelijk van de omgeving waarin HSPCs zich bevinden, aangezien CD27-triggering op embryonale HSPCs geen effect heeft op hematopoïese en IFN- $\gamma$  geen remmend effect heeft op erythropoïese in de milt. Deze verschillen worden hoogstwaarschijnlijk verklaard door de signalen die afgegeven worden door andere cellen die aanwezig zijn in de micro-omgeving (niche) van HSPCs.



## Proefschrift Anne van Dongen



## Anne van Dongen

9 december 2013

*Retention of new blood donors. Implications for interventions*

Promotor:

Prof. dr. S.C.S. Abraham en prof. dr. R.A.C. Ruiten

Co-promotor:

Dr. I.J.T. Veldhuizen

Universiteit van Maastricht

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een onderzoeksproject gericht op het behoud van bloeddonors. Het blijkt dat 13% van de vrijwillig gestopte donors aangeeft uit te vallen vanwege fysieke reacties, 10% vanwege naaldreacties en 14% vanwege moeilijkheden bij het inplannen van een donatie. De meerderheid geeft wel aan een gemiddeld tot hoge intentie te hebben om opnieuw te gaan doneren. Cognitieve attitude en self-efficacy waren het sterkst gecorreleerd met de intentie om weer te gaan doneren.

Van de donors die een fysieke reactie krijgt bij hun eerste donatie komt 9% niet terug voor een tweede donatie. Flauwvallen heeft een negatief effect op de

terugkeer bij zowel mannen als vrouwen, terwijl naaldreacties de terugkeer niet beïnvloeden. Mannen die vermoeidheid ervaren na de donatie komen minder vaak terug, terwijl bij vrouwen de ervaren stress de kans op een volgende donatie vermindert.

Het besluit om de eerste keer bloed te doneren blijkt te worden beïnvloed wordt door intentie, het aantal donaties dat de donor in het verleden heeft gedaan, vasovagale reacties en planning. Intentie en planning beïnvloeden de beslissing om de tweede keer te gaan doneren, terwijl het besluit om de derde keer bloed te geven alleen beïnvloed wordt door planning. Het verbeteren van planningsvaardigheden bij donors zou daarom een goede, langetermijn investering zijn.

In de laatste studie proberen onderzoekers vast te stellen of het sturen van een vragenlijst naar bloeddonors donatiegedrag beïnvloedt. Zij concluderen dat het sturen en invullen van een vragenlijst geen gedragsverandering veroorzaakt, maar dat er wel een duidelijk verschil in donatiegedrag is tussen mensen die een vragenlijst invullen en zij die dat niet doen. Donors die bereid zijn een vragenlijst in te vullen over bloeddonatie zijn ook bereid om vaker bloed te doneren.

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

Sanquinavonden  
seizoen 2013/2014

15 januari 2014

Leukemie en allogene stamceltransplantatie

19 maart 2014

Therapeutische antistoffen: intraveneus immunoglobuline en biologicals

16 april 2014

IHD-casuïstiek-avond

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

## Exposities Galerie Joghem

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

Januari

Geen expositie

Februari

10 jaar fotografie Bloedbeeld

Maart

Elisa Pesapane

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

## Renée Vossen

# We hebben het in Nederland goed voor elkaar



Renée Vossen  
Joseph Cals  
Cocon, 2009  
Brons, 1800 kg  
Orbis Medisch Centrum

“De Landelijke Gebruikersraad (LGR) van Sanquin is een goed platform waarin de ziekenhuizen en Sanquin samenwerken tot optimalisatie van bloedproducten en logistiek, waarmee we in de bloedtransfusieketen een hoog kwaliteits- en serviceniveau kunnen behouden en verbeteren”, zegt Renée Vossen. Vossen is op 7 november jl. benoemd tot voorzitter van de LGR van Sanquin. Zij volgt hiermee Ad Castel op die sinds 2005 voorzitter van de LGR was. De LGR adviseert de Raad van Bestuur van Sanquin over beleid inzake de nationale voorziening van bloed en bloedproducten, met name de logistiek en dienstverlening. Renée Vossen studeerde Scheikunde in Utrecht en koos voor de richting biochemie. Door een bijvak hematologie kreeg ze belangstelling voor bloed. Na haar promotieonderzoek in Maastricht deed ze 1,5 jaar fundamenteel onderzoek in het onderzoekscentrum van de bloedbank in Milwaukee, Verenigde Staten. Terug in Nederland werkte ze als postdoc op de afdelingen Biochemie en Medische Microbiologie aan de Universiteit en academisch ziekenhuis van Maastricht. Na 2,5 jaar maakte ze de overstap naar de klinische chemie. Sinds 2001 werkt ze als klinisch chemicus in het Orbis Medisch Centrum in Sittard.

“Sanquin staat centraal in de bloedvoorziening en zorgt in samenwerking met de ziekenhuizen voor levering van bloedproducten van hoge kwaliteit voor onze patiënten. We hebben het in Nederland goed voor elkaar, met een bloedtransfusie op hoog niveau. Daarin speelt de communicatie tussen klant en leverancier een cruciale rol. Als Sanquin iets wil veranderen in de keten heeft dat consequenties voor beide partijen. We zijn het niet altijd direct met elkaar eens en er wordt soms stevig gediscussieerd in de LGR. Een belangrijk item is de door VWS opgelegde reorganisatie bij Sanquin waardoor een substantieel aantal uitgiftepunten zal worden gesloten. Sanquin streeft ernaar dat de klant daarvan geen last mag hebben, maar dat werkt in de praktijk toch anders. Daarom heeft de LGR geadviseerd om tijd uit te trekken voor degelijk onderzoek naar de effecten van mogelijke sluiting en naar maatwerk voor betreffende ziekenhuizen, met tussentijdse

evaluatie in de LGR.”

“Mijn voorganger Ad Castel heeft de LGR goed vormgegeven. Hij is een uitstekende gesprekspartner die zaken goed met de partijen weet af te stemmen. Hij heeft veel kennis van zaken en kan goed voorzitten en samenvatten, een echte intermediair. Voorheen lagen Sanquin en de gebruikers verder uit elkaar. Castel heeft er o.a. toe bijgedragen dat Sanquin plannen over veranderingen met de LGR bespreekt”

“Toen ik werd benaderd of ik belangstelling had om Castel op te volgen had ik enige bedenktijd nodig, ik werd erdoor verrast. Maar de rol van de LGR vind ik erg belangrijk en daar wil ik me graag voor inzetten. Speerpunt voor mij is de verbetering van de communicatie tussen de LGR en de regionale gebruikersraden. Wij moeten elkaar scherp houden. Ook streven wij ernaar de betrokkenheid van medisch specialisten bij de LGR te vergroten. De LGR is wel een grote club, maar de belangen zijn ook groot. En we moeten bijblijven met nieuwe inzichten uit onderzoek. Een ander punt is de CBO richtlijn Bloedtransfusie, die in 2011 een update heeft gekregen. Als LGR moeten wij blijven monitoren dat deze richtlijn up-to-date blijft. Dat is niet eenvoudig omdat er zo veel verschillende vakgebieden bij betrokken zijn. Een mogelijkheid is om de richtlijn per deel te actualiseren. Deze richtlijn is goed geïmplementeerd in de ziekenhuislaboratoria en wordt als bron van informatie ook steeds belangrijker in de kliniek.”

In de regio Zuidoost bestaat een zeer actieve regionale gebruikersraad. “Wij zitten ver van de Randstad af en zijn altijd gewend geweest om dingen zelf te organiseren. Om het bloedtransfusie-onderwijs dichterbij de analisten te brengen hebben we in Zuidoost het Kennisplatform Transfusiegeneskunde opgericht.” “Ik merk in de LGR dat een gemengde samenstelling belangrijk is. Toen ik in de klinische chemie ging werken waren het bijna alleen mannen die leiding gaven, nu is dat wel anders. Ik vind het een goede ontwikkeling dat meer vrouwen dit oppakken. Die tendens zie je overal in de geneeskunde. Dat geeft een andere sfeer, andere interactie en andere cultuur.”