



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Verbinden in de keten

Haas, M. de

### Citation

Haas, M. de. (2016). *Verbinden in de keten*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/51571>

Version: Not Applicable (or Unknown)  
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)  
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/51571>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. M. de Haas

## Verbinden in de keten



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Verbinden in de keten

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. M. de Haas**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van de  
Translationele Immunohematologie  
aan de Universiteit Leiden  
vanwege Sanquin Bloedvoorziening  
op vrijdag 3 juni 2016.



**Universiteit  
Leiden**



*Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, leden van de Raad van Bestuur van Sanquin, leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel “Translatie Immunohematologie”, dames en heren,*

Graag heet ik u welkom bij het uitspreken van deze rede, waarin ik een aantal facetten van het werkveld van de immunohematologie zal bespreken. De immunohematologie omvat laboratoriumonderzoek gericht op het opsporen van een afweerreactie die door het immuunsysteem gestart kan worden na contact met lichaamsvreemde bloedcellen. Het immuunsysteem is zeer adequaat ingericht om het lichaam binnendringende bacteriën en virussen tijdig te herkennen en onschadelijk te maken. Ook na een bloedtransfusie kan het immuunsysteem structuren die aanwezig zijn op de celwand van de toegediende erythrocyten, als ‘vreemd’ herkennen en overgaan tot de vorming van antistoffen tegen specifieke kenmerken van de donorerythrocyten. Deze kenmerken noemen we bloedgroepen. Indien antistoffen gevormd zijn, is het noodzakelijk deze correct te karakteriseren om in te kunnen schatten of ze de gezondheid van de patiënt of het ongeboren kind schade kunnen berokkenen. De binding van antistoffen aan bloedcellen is namelijk een eerste stap naar snelle afbraak van het bloed. De tweede stap is het vangen van de met antistoffen-beladen bloedcellen door witte bloedcellen in de milt of de lever, die de erythrocyten vervolgens als het ware opeten en vernietigen. De binding van de antistoffen kan ook leiden tot stapsgewijze activatie van de eiwitten van het complementsysteem, die in het bloedplasma aanwezig zijn. Volledige activatie van de complementcascade kan leiden tot het in de bloedbaan kapot gaan van erythrocyten. Een snelle afbraak van erythrocyten door antistoffen en/of complementactivatie uit zich als koorts, en tot een zogeheten transfusiële reactie met potentieel ernstige ziekteverschijnselen, als het hemoglobine eiwit uit de erythrocyten vrijkomt en neerslaat in de organen. Bij het laboratoriumonderzoek dat voorafgaat aan een bloedtransfusie is alles er dan ook op gericht om met de toediening van het donorbloed het optreden van een transfusiële reactie te voorkomen. De vorming

van erythrocytenantistoffen kan ook gebeuren tijdens een zwangerschap, als er contact optreedt tussen het bloed van de moeder en haar kind. Tijdens de zwangerschap kunnen antistoffen van de moeder via de placenta ook de bloedbaan van het kind bereiken en leiden tot afbraak van het bloed, waardoor al tijdens de zwangerschap ernstige bloedarmoede bij de baby kan ontstaan. Ook vroeg in de zwangerschap wordt daarom getest op de aanwezigheid van erythrocytenantistoffen.

Ik spreek tot nu steeds in de termen van ‘dit kan gebeuren’, want in veel gevallen verloopt een bloedtransfusie of een zwangerschap zonder het probleem van antistofvorming of zonder een ernstige reactie als gevolg van de antistofvorming. Onderzoek en vraagstellingen op het gebied van de twee nu genoemde facetten van de immunohematologische diagnostiek, namelijk ten eerste het optimaal en doelmatig, herkennen en voorkomen van schadelijke reacties tegen donorbloed en ten tweede het gericht voorkomen en tijdig opsporen van levensbedreigende reacties van het immuunsysteem van de moeder tegen het bloed van het ongeboren kind tijdens de zwangerschap, wil ik met u in deze rede bespreken. Een en ander laat zich het best illustreren door een verhaal uit de dagelijkse praktijk.

### **Een voorbeeld uit de dagelijkse praktijk van het immunohematologisch laboratorium**

*Midden in de nacht van een vrijdag op zaterdag werd ik gebeld door een analist van ons referentielaboratorium immunohematologische diagnostiek: “Jij hebt toch achterwacht? Ik heb een probleem. Ik ben aan het werk voor mevrouw A. Haar serum is sterk reactief met alle testerythrocyten uit de panels, ik vind maar een zwakkere reactie met testerythrocyt. Hoe zal ik verder gaan? En... er is zojuist gebeld door het ziekenhuis dat er dringend bloed nodig is”. Een aantal van u begrijpt nu natuurlijk meteen dat het hier een complex serologisch probleem betreft; ‘alle testerythrocyten reageren immers positief’. Daarnaast is duidelijk dat er onder een stevige tijdsdruk een oplossing gevonden moest worden. Een telefoontje naar de dienstdoend klinisch chemicus van het ziekenhuis waar mevrouw was opgenomen*

leerde mij dat het hier een patiënte betrof die eerder op dag een miskraam had gehad en nu een operatieve ingreep, een curettage, moest ondergaan. Het hemoglobine gehalte was dalend en bedroeg nu 4 mmol/L. Er werd meer bloedverlies verwacht. Het hemoglobine gehalte van het bloed is een maat voor de aan-of afwezigheid van bloedarmoede. Een hemoglobine gehalte van rond de 4 is zeer laag, maar kan in het algemeen door een jonge vrouw goed verdragen worden. Een bijkomend probleem was dat mevrouw aan sikkelcelziekte leed. Bij de aandoening sikkelcelziekte kunnen de eigen erythrocyten de gebruikelijke ronde, biconcave, flexibele vorm verliezen en sikkelvormig worden, hetgeen tot verstopping van kleine bloedvaten kan leiden. Een pijnlijk proces met schade aan de organen tot gevolg. Dit noemt men een sikkelcelcrise. Een paar weken voor het huidige onderzoek was mevrouw eveneens in het ziekenhuis opgenomen geweest, toen met een sikkelcelcrise. In het kader van de behandeling had zij toen, probleemloos, een bloedtransfusie ontvangen om zo de relatieve hoeveelheid sikkelcellen te verkleinen.

Bij het laboratoriumonderzoek dat voorafgaat aan een bloedtransfusie wordt eerst de ABO- bloedgroep van de patiënt bepaald. Velen van u zullen de eigen bloedgroep kennen en dus weten of zij bloedgroep A, B, O of AB zijn. Velen van u zullen ook weten of zij RhD-positief of RhD-negatief getypeerd zijn. ABO en RhD zijn immers de belangrijkste bloedgroepen waar we rondom een transfusie rekening mee houden. We houden rekening met de ABO-bloedgroep omdat iedereen antistoffen in het bloed heeft, gericht tegen het bij hem of haar ontbrekende A of B kenmerk. Dit anti-A en/of anti-B heeft het immuunsysteem al vroeg in het leven gevormd als reactie op vergelijkbare structuren voorkomend op bacteriën die aanwezig zijn in de darm. Bij een zogenaamde ABO-incompatibele transfusie zullen deze natuurlijk voorkomende antistoffen direct aan de toegediende erythrocyten binden en een ernstige transfusiereactie veroorzaken waarbij de erythrocyten in de bloedbaan kapot kunnen gaan. Als je RhD-negatief bent, betekent dit dat op de erythrocytencelmembraan de gehele eiwitstructuur RhD mist.

Bij blootstelling aan RhD-positief bloed zal het immuunsysteem het verschil met de eigen RhD-negatieve erythrocyten vrij gemakkelijk herkennen en in ongeveer de helft van de gevallen bij een zogenaamde RhD-incompatibele transfusie antistoffen vormen.<sup>1</sup>

Naast ABO en RhD zijn er nog 35 andere bloedgroepsystemen en honderden subtypen, bij elkaar zijn er iets meer dan 400 verschillende subtypen.<sup>2</sup> Bloedgroepen worden gedragen door verschillend type structuren, waaronder suikers, eiwitten of lipiden die verankerd zijn in de buitenmembraan van de erythrocyt en zo een functie vervullen voor de erythrocyt. Door toevallige mutaties in het DNA kan spontaan een nieuwe bloedgroep ontstaan. Voor een aantal bloedgroepen is aanemelijk dat selectiedruk tijdens de evolutie het voortbestaan van zo een nieuwe bloedgroep heeft bevorderd. Dit geldt bijvoorbeeld voor de Duffy-bloedgroep die gelegen is op een eiwit dat een receptorfunctie heeft voor bepaalde stoffen uit het bloed. Echter, ook bepaalde malariaparasieten maken gebruik van het Duffy-eiwit om de erythrocyten te infecteren. Een bepaald type mutatie in het gen dat voor het Duffy-eiwit codeert voorkomt de expressie van het Duffy-eiwit op de erythrocyten. In malariagebieden in Afrika heeft deze mutatie in het DNA voor de negroïde inwoners het voordeel gehad dat je malaria kon overleven. We kennen in Nederland bij de blanke, Kaukasische populatie binnen de Duffy-bloedgroep de Fy(a) en Fy(b) vorm. Door het ontbreken van het volledige Duffy-eiwit bij veel negroïde patiënten zijn zij Fy(a-b-). Als deze patiënten in een Nederlands ziekenhuis bloed krijgen, dan zal dat doorgaans van een blanke donor afkomstig zijn en positief zijn voor het Duffy-eiwit. Het Duffy-eiwit komt niet alleen voor op de erythrocyten, maar ook op sommige weefselcellen en bij de negroïde patiënten dan vaak in de Fy(b) vorm. Dus het immuunsysteem van een patiënt met de typering Fy(a-b-) op de erythrocyten zal de Fy(a)-bloedgroep als vreemd herkennen, maar niet de Fy(b)-bloedgroep. Waarschijnlijk bestaat er ook een verschil in de vorm die het Duffy-eiwit tijdens de verankering in de celmembraan kan aannemen, waardoor een zogenaamd conformatie-epitop gevormd wordt, dat ook als

‘vreemd’ herkend kan worden door het immuunsysteem en aanleiding kan zijn tot de vorming van anti-Fy3. Het anti-Fy3 kan aan alle Duffy-eiwitten van erythrocyten binden en zo een ernstige transfusiële reactie geven.<sup>3</sup>

### Terug naar onze patiënte

Bij het eerdere laboratoriumonderzoek voorafgaand aan haar vorige bloedtransfusie waren geen erythrocytenantistoffen aantoonbaar. Echter, uit haar gegevens bleek dat zij in het verleden wel ooit antistoffen had gevormd na eerdere transfusies. Voor de kenners onder u: tegen RhE, Fy(a), Jk(b) en klinisch niet relevante antistoffen van het type HTLA. Blijkbaar was de concentratie van deze antistoffen ten tijde van de transfusie onder de detectiegrens gedaald. Als een erythrocytenantistof tegen een bepaald type bloedgroepkenmerk eenmaal gevormd is, zal bij hernieuwd contact met het betreffende bloedgroepkenmerk het immunologisch geheugen tot gevolg hebben dat razendsnel opnieuw antistoffen worden geproduceerd. Hierdoor kan na enkele dagen een hevige uitgestelde transfusiële reactie plaatsvinden. Tegenwoordig wordt de aanwezigheid van erythrocytenantistoffen, na toestemming van de patiënt, geregistreerd in een landelijke database; TRIX. Dit staat voor Transfusie Register Irregulaire Erythrocytenantistoffen en X-proef problemen. Wereldwijd is dit een unieke situatie, die mogelijk is gemaakt door gezamenlijk optrekken van een groep betrokken klinisch chemici en Sanquin. Raadplegen van de TRIX-database verhoogt de patiëntveiligheid rondom een bloedtransfusie. Ook voor onze patiënt werd door het raadplegen van de TRIX-database een transfusie gegeven met correct geselecteerd donorbloed. Desondanks heeft deze bloedtransfusie de vorming van erythrocytenantistoffen gestimuleerd. Een aantal van u zal al begrepen hebben dat het hier een mevrouw van negroïde afkomst betreft, omdat er ook sprake is van sikkelcelziekte. Ook het sikkelen van erythrocyten beschermt bij infectie met malaria parasieten en heeft zo evolutionair gezien in Afrika een voordeel gehad.

### Nogmaals terug naar onze patiënte

*Inmiddels was het midden in de nacht geworden. Doorgaans kan je als achterwacht voor de IHD laboratoria na een kort overleg weer rustig verder slapen, in gedachten bij de analist op het lab die de puzzel aan het oplossen is. Maar in dit geval, waarin je de kliniek moet informeren dat het hier een bijzonder complex serologisch probleem betreft en dat het waarschijnlijk niet mogelijk zal zijn om donorbloed met negatieve kruisproeven te selecteren is het toch lastig de slaap weer te vatten. De bloedgroepstypering van mevrouw A. was Fy(a-b-) en er leek bij onze patiënte sprake te zijn van erythrocytenantistoffen met de specificiteit anti-Fy(3) en daarnaast waren er ander type antistoffen, die lastig te specificeren waren. Door de complexiteit was het onwaarschijnlijk dat we dit probleem al snel volledig zouden kunnen oplossen. Mevrouw was redelijk stabiel. Inmiddels waren we wel al in de ochtend van de volgende dag aangeland....*

In Nederland is donorbloed dat negatief is voor de Duffy-bloedgroep is zeldzaam; immers alleen donoren van negroïde afkomst zullen deze typering hebben. De kans dat er een donoreenheid ergens in het land op voorraad is, is dan ook erg klein. Om in spoedgevallen over bloed met deze bijzondere bloedgroepstypering te beschikken, is een voorraad ingevroren bloedproducten aanwezig bij Sanquin. De transfusieartsen van Sanquin Bloedbank zoeken bij dit soort aanvragen in zowel de verse, als de bevroren voorraad en in het donorbestand naar geschikte eenheden. *Op grond van de aangetoonde antistoffen leken er initieel voor onze patiënte eenheden in de bevroren voorraad aanwezig te zijn. Echter, er bleken toch ook antistoffen aanwezig die reactiviteit vertoonden met deze donorerythrocyten. Zolang de specificiteit van deze antistoffen niet was vastgesteld kon niet ingeschat worden of en hoe gevaarlijk deze antistoffen waren. In het ziekenhuis is tot het laatste moment gewacht of donorbloed beschikbaar kwam. Ondertussen verslechterde de toestand van de patiënte. In de namiddag werd dan ook besloten om de curettage zonder beschikbaar donorbloed uit te voeren. Het bloedverlies bij de ingreep bedroeg ongeveer een halve liter. Gelukkig herstelde patiënte na de ingreep voorspoedig. Inmiddels had het laboratoriumonderzoek aangetoond dat er nog een type*

*antistoffen gevormd was; te weten van het type anti-Do(a); een type antistof dat een ernstige transfusiereactie kan veroorzaken.*

Anti-Do(a) antistoffen worden niet vaak gevormd en vrijwel alleen als er al eerder erythrocytenantistoffen tegen andere bloedgroepantigenen gevormd zijn. Er bestaan geen reagentia om patiënten of donors voor de Dombrock-bloedgroepen te typeren. Genetisch zijn de verschillende Dombrock-typeringen wel te onderscheiden en met DNA-testen kunnen donors getypeerd worden. Inmiddels zijn er voor onze patiënte minstens tien donors geschikt bevonden, zodat bij een toekomstige transfusienoodzaak er eerder donorbloed beschikbaar zal zijn.

Uit deze patiëntencasus volgen een aantal vragen:

1. Was de vorming van erythrocyten antistoffen te voorkomen geweest?
2. Op welke wijze kan optimaal in getypeerd donorbloed voorzien worden?

6

In de richtlijn Bloedtransfusie wordt sinds 2011 aanbevolen dat voor een bloedtransfusie aan patiënten met sikkelcelziekte donorbloed geselecteerd wordt dat niet alleen compatibel is met de ABO-bloedgroep en de RhD-typering van de patiënt maar ook compatibel is voor het RhCcEe-fenotype, de Fy(a)-typering en zo mogelijk de Jk(b)-en Ss-typering.<sup>4</sup> Het doel van dit transfusiebeleid is om te voorkomen dat antistoffen tegen deze bloedgroepen gevormd worden. Een van de veronderstellingen hierbij is, is dat een patiënt met de typering Fy(a-b-) eerst anti-Fy(a) vormt en pas na meerdere transfusies anti-Fy(3), waarbij men mogelijk door de vorming van anti-Fy(a) te voorkomen, ook de vorming van anti-Fy(3) voorkomt. U hoort mij spreken over 'de veronderstelling hierbij is' en dat in combinatie met een in een richtlijn vastgelegd transfusiebeleid. Inderdaad is het zo dat veel aanbevelingen in de richtlijn gebaseerd zijn op de kennis van experts en niet altijd op via wetenschappelijk onderzoek verkregen kennis. Een deel van het onderzoek dat in deze kennis gaat voorzien zal ik kort toelichten.

### **Onderzoek binnen de transfusiegeneskunde: basis voor nieuw beleid en behandeling**

Vaak zijn slechts minimale verschillen op DNA niveau verantwoordelijk voor het ontstaan van de te onderscheiden bloedgroepkenmerken. De verschillen tussen de bloedgroepentypen zoals die op de membraan van de erythrocyten aanwezig zijn, zijn dan ook gering. Bij iedere bloedtransfusie is er een kans op het opwekken van alloantistoffen gericht tegen een bloedgroepantigeen, maar deze kans is sterk afhankelijk van het verschil tussen de bloedgroepantigeenprofiel van de donor en de patiënt, en een veelheid van factoren die nog niet allemaal inzichtelijk gemaakt zijn, maar waarbij de onderliggende ziekte en van de patiënt, en de behandeling die de patiënt ondergaat en individueel bepaalde, genetische factoren, zeker een rol spelen. Naar het risico op antistofvorming na transfusie en keuzes in transfusiebeleid is door prof. Brand en dr. Schonewille hier in Leiden al veel onderzoek gedaan. De afgelopen jaren is onder leiding van prof. Van der Bom, prof. Zwaginga en dr. Middelburg vanuit het Jon J van Rood centrum voor transfusiegeneskundig onderzoek, oftewel het Center for Clinical Transfusion Research, een samenwerkingsverband tussen het LUMC en Sanquin, de zogeheten R'fact studie opgezet, die als doel heeft om klinische, omgevings- en genetische factoren vast te stellen die, voor een patiënt die een bloedtransfusie krijgt, het risico op vorming van erythrocytenantistoffen bepalen vast te stellen. De R'fact studie is een samenwerkingsverband met zes ziekenhuizen. Hierdoor kunnen met een dataverzameling afkomstig van duizenden getransfundeerde patiënten onderzoeksvragen beantwoord kunnen worden. Recent heeft Dorothea Evers op basis van de R'fact dataset vastgesteld dat indien een bloedtransfusie uitgevoerd zou worden met voor Rh, K en Jk(a) bloedgroepantigenen gematchte erythrocytenconcentraten, dit tot een sterke verlaging van het aantal gevormde erythrocytenantistoffen zou leiden en mogelijk tot en verdere daling van transfusiereacties.<sup>5</sup> Dit beleid vereist dat zowel de patiënt getypeerd wordt voor een aantal bloedgroepkenmerken als ook de beschikbaarheid van voldoende getypeerd donorbloed. In Nederland doet de richtlijn Bloedtransfusie aanbevelingen

voor specifieke patiëntengroepen. Dit zijn patiënten die regelmatig bloedtransfusie nodig hebben, te weten patiënten met sikkelcelziekte, thalassemie of myelodysplastisch syndroom; patiënten met een, deels verondersteld, hoger risico op erytrocytenantistofvorming; te weten patiënten met autoimmuunhemolytische anemie of de groep die al een eerdere antistof gevormd heeft en vrouwen jonger dan 45 jaar; om problemen tijdens de zwangerschap te voorkomen.

Nederland is het enige land in de wereld waar binnen de transfusieketen voor zoveel verschillende ontvangers van bloedproducten een zo uitgebreid preventief matchingsbeleid gehanteerd wordt. Dit kan alleen als aan de basis van de transfusieketen een uitgebreid getypeerd donorbestand staat. In Nederland is Sanquin de enige organisatie die is aangewezen, op grond van de Wet inzake bloedvoorziening, om zorg te dragen voor de behoefte aan bloed en bloedproducten. Op verzoek van de landelijke gebruikersraad van Sanquin is in 2004 gestart met het typeren van donors voor 22 bloedgroepkenmerken.<sup>6</sup> De soms zeer uitgebreide typering wordt op het etiket van het erytrocytenconcentraat vermeld. In het ziekenhuislaboratorium is zo eenvoudig uit de eigen voorraad een passende eenheid te selecteren. Dit is wereldwijd een unieke situatie. Het uitgetypeerde donorbestand maakt zowel een preventief matchingsbeleid als het bij aangetoonde antistoffen adequaat selecteren van passende eenheden en zonder vertraging uitvoeren van een patiëntveilige transfusie mogelijk.

Een belangrijke vraag is hoe je komt tot een donorbestand, met van iedere donor voldoende typeringsgegevens en dat voldoende divers van samenstelling is en tot slot, waarbij er altijd voldoende donoreenheden direct beschikbaar zijn voor transfusie. Deze vragen zijn onderdeel van de BloodMatch studie die door een samenwerkingsverband van onderzoekers binnen Sanquin is ingericht.<sup>7</sup> Naar verwachting levert BloodMatch een modelsysteem op dat inpasbaar is in de transfusieketen in andere Europese landen.

Voor een aantal patiënten per jaar blijft het ook na zorgvuldig onderzoek niet mogelijk om compatibele erytrocyten te selec-

teren. Een oplossing zou zijn om vanuit de eigen bloedvoorlopercellen van de patiënt het eigen bloed in het laboratorium te kweken. Idealiter zouden ook met behulp van DNA-technieken gemodificeerde voorlopercellen voor dit doel gebruikt kunnen worden, waarbij wisselend structuren wel of niet op de celmembraan tot expressie gebracht kunnen worden. Binnen Sanquin Research werken dr. Von Lindern en dr. Van den Akker aan het kweken van dit 'kunstbloed'; misschien een oplossing voor enkele patiënten, of, afhankelijk van de kosten en mogelijkheden in de toekomst een meer gangbaar bloedproduct. Het ultieme doel dat daarnaast nagestreefd dient te worden is het doen verminderen of zelfs laten uitdoven van deze ongewenste immunoreacties tegen bloedgroepkenmerken. Onderzoek in muizenmodellen laat hiertoe mogelijkheden zien, maar de toepassing van dit type immunotherapie in de mens is er nog niet.<sup>8</sup>

### **Typeren in de transfusieketen**

Op dit moment wordt zowel de bloedgroepypering van de patiënt en de donor via een serologische typering met de erytrocyten uit het bloed vastgesteld. Sinds 2000 werken wij aan het samenstellen van een zogenaamde bloedgroepchip, om met DNA een genotypering uit te voeren, die zeer nauwkeurig een uitgebreid profiel aan bloedgroepkenmerken voorspelt.<sup>9</sup> Voor een ABO-bloedgroepypering volstaat een voorspelling niet en blijft typering met erytrocyten noodzakelijk. Een groot voordeel van genotypering is dat voor alle systemen waarvan de moleculaire achtergrond bekend is een genotypering gedaan kan worden, waarbij tegelijkertijd voor erytrocytenbloedgroepen ook voor bloedgroepen van ander type bloedcellen, zoals bloedplaatjes, getypeerd kan worden. In het geval van onze patiënte was dan in een eerder stadium al bekend geweest welke donors negatief getypeerd waren voor het Do(a)-antigeen. De introductie van nieuwe technieken vraagt aan de ene kant toetsing van de waarde met betrekking tot gezondheidswinst verkregen door de toepassing van de nieuwe techniek en aan de andere kant een afweging in de kosten die het gebruik van de nieuwe techniek met zich meebrengt in relatie tot de kosten

die door de toepassing voorkomen worden. Indien antistofvorming grotendeels voorkomen kan worden, dan is selecteren van donorbloed eenvoudig en in ieder ziekenhuis mogelijk. Laboratoriumdiagnostiekkosten blijven zo beperkt. Ook blijft het dan mogelijk om alle logistiek rondom de bloedtransfusie in het eigen ziekenhuis te laten plaatsvinden. In deze tijden waarbij een herschikking plaatsvindt van laboratoriumdiagnostiek door het samengaan van ziekenhuislaboratoria, levert dat een bijdrage aan de reductie in laboratorium kosten op. Beschikbaarheid van een uitgebreid bloedgroepprofiel verandert daarnaast ook de insteek van het laboratoriumonderzoek van de vraag: “Welk type antistoffen heeft de patiënt gemaakt?” naar “Welk type antistoffen kan de patiënt op basis van zijn of haar bloedgroepenprofiel maken?”. Dit verhoogt de efficiency in het oplossen van de immunohematologische vraagstukken en vereenvoudigt het risicomanagement rondom de selectie van donorbloed. De groep patiënten met sikkelcelziekte en thalassemie heeft een hoog risico op antistofvorming; het routinematig bepalen van een beperkt bloedgroepantigeenprofiel is al een aanbeveling in de richtlijn Bloedtransfusie. Idealiter zou het standaard compleet uityperen voor de grootst mogelijk set van bloedgroepkenmerken voor deze patiënten inge-richt worden om zo maximale winst te behalen. Hoewel genotyping een goede tool is, lijkt de ontwikkeling van typeren op eiwitniveau, met massa spectrometrie, vanuit het oogpunt van het immunohematologisch laboratorium een techniek die te verkiezen is boven de voorspelling die genotyping biedt.

### **Immunohematologische kennisoverdracht in de keten**

Zoals het geschetste probleem bij de patiënte ook laat zien is er in complexe gevallen kennis nodig van de risico's die kleven aan de verschillende keuzes die gemaakt kunnen worden bij de selectie van het donorbloed: “Welke type antistof is gevormd? Zal dit type antistof tot een schadelijke transfusiereactie leiden?” Sinds het moment dat de eerste bloedtransfusies gegeven zijn, en dat was in Nederland op 30 april 1930 in Rotterdam onder leiding van dr. H.C.J.M. van Dijk, heeft de ontwikkeling van reagentia, geautomatiseerde bepalingen via bloedgroepse-

rologierobots en typeringssoftware, het steeds eenvoudiger gemaakt om het laboratoriumonderzoek voorafgaand aan een bloedtransfusie correct te verrichten. Hierbij blijft voldoende immunohematologische kennis een voorwaarde om op het juiste moment, en daarmee bedoel ik zonder onnodige vertraging, een transfusie veilig doorgang te laten vinden. Veilig: door onverwachte reacties bij het laboratoriumonderzoek te verklaren via het vaststellen van de oorzaak van de reacties en niet door zondermeer gebruik te maken van een minder gevoelige laboratoriumtechniek die de gewenste negatieve testresultaten geeft. En zonder onnodige vertraging: door niet-relevante antistoffen te benoemen en vervolgens deze niet te betrekken in het transfusieadvies, waardoor eenheden direct beschikbaar zijn. Of, in geval van autoantistoffen, risico's af te wegen en te minimaliseren via enerzijds het snel en correct bepalen of het warmte- dan wel koude-autoantistoffen betreft, zodat de dokter de juiste therapie kan starten en anderzijds via de selectie van donorbloed met een passende typing; zodat in afwachting van de uitkomst van het uitgebreide laboratoriumonderzoek een transfusie direct kan volgen, bijvoorbeeld bij een dreigend hartinfarct door de zuurstofschuld. In dit soort complexe gevallen is een goede communicatie tussen kliniek, laboratorium en referentielaboratorium een vereiste. Eenvoudige en directe toegang tot specialistische kennis op het gebied van de immunohematologie als ondersteuning van de dagelijkse praktijk hoop ik vanuit deze leerstoel verder uit te kunnen bouwen. Goed IHD-onderwijs en advisering zijn immers een voorwaarde om alle schakels in de transfusieketen op IHD-gebied te verbinden.

### **Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene; translatie-onneel onderzoek in de praktijk**

Toch nog weer even terug naar onze patiënte. Stel dat de zwangerschap wel gecontinueerd was, dan hadden de erythrocytenantistoffen via de placenta ook de bloedbaan van het ongeboren kind bereikt. Had dat geleid tot ziekte bij het kind? Het zogeheten OPZI onderzoek, wat staat voor Onderzoek en Preventie van Zwangerschapsimmunisatie dat dr. Koelewijn in

de periode van 2002 tot 2005 vanuit ons laboratorium in Amsterdam heeft uitgevoerd<sup>10</sup> en de internationale literatuurgegevens, hebben laten zien dat het type antistoffen dat in het bloed van mevrouw was vastgesteld, met uitzondering van de anti-RhE, waarschijnlijk geen problemen zou hebben opgeleverd tijdens de zwangerschap, maar bij de pasgeboren baby wel tot geelzucht zouden hebben kunnen leiden waarvoor fotherapie noodzakelijk zou kunnen zijn. Het OPZI-onderzoek heeft aangetoond dat antistoffen die gericht zijn tegen alle type Rh- of tegen Kell-bloedgroepen ernstige ziekte kunnen veroorzaken. Dit type antistoffen kan al tijdens de zwangerschap afbraak van de erythrocyten van de ongeboren baby veroorzaken, waarvoor bloedtransfusies aan de ongeboren baby gegeven moeten worden. Na de geboorte kan de afbraak van erythrocyten zo fulminant verlopen dat de pasgeborene geelzucht krijgt door de opslag van het onverwerkte hemoglobine dat als bilirubine in de huid, maar ook in de hersenkernen van de baby neer kan slaan. Dit laatste kan neurologische schade geven, kernicterus genoemd. Door middel van wisseltransfusies kan het bloed van de baby gezuiverd worden en vers bloed toegediend worden. Dit wisselbloed zal zo gekozen worden dat het negatief is voor het bloedgroepantigeen waartegen de antistoffen van de moeder gericht zijn en zal dus niet verder afgebroken worden. Dit beeld van afbraak van erythrocyten van een ongeboren of pasgeboren baby door antistoffen die van de moeder afkomstig zijn noemt men hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene, afgekort tot HZFP, maar is bij u misschien beter bekend als “rhesusziekte of rhesusbabies”. Als een zwangere vrouw RhD-antistoffen gevormd heeft, dan is er zo’n 30% kans dat de baby ernstig ziek wordt en zonder tijdige behandeling kan overlijden. In 1969 is men in Nederland gestart met een preventieprogramma om te voorkomen dat een zwangere vrouw RhD antistoffen zal vormen. Ter preventie wordt zowel tijdens de zwangerschap als na de bevalling een injectie met anti-RhD antistoffen, kort gezegd anti-D, toegediend. Het anti-D in de injectie wordt verkregen uit plasmadonaties van donors die zelf ooit anti-D gevormd hebben. De anti-D antistoffen zullen binden aan eventueel in de bloedbaan

van de moeder terechtgekomen erythrocyten van haar kind. Als een vrouw zwanger is van een baby, die net als zij ook RhD-negatief is, dan is de anti-D injectie natuurlijk niet nodig. Sinds 1997 is bekend dat tijdens de zwangerschap DNA in het bloedplasma van de moeder aanwezig is, dat afkomstig is van cellen van de placenta en dus gebruikt kan worden als bron voor genotypering van kenmerken van het kind. Prof. Van der Schoot heeft in 1998 laten zien dat dit DNA gebruikt kan worden om te bepalen of de baby RhD-positief is.<sup>11</sup> Na verschillende studies is vervolgens een *RHD*-genotyperingstest ontwikkeld, die voldeed om in 2011 in het landelijke preventieprogramma geïmplementeerd te worden met als doel om voorafgaand aan de toediening van anti-D eerst te bepalen of een RhD-negatieve zwangere vrouw zwanger is van een RhD-positief kind. Op deze wijze wordt het anti-D zowel tijdens de zwangerschap als na de geboorte gericht toegediend. En hoeven 12.000 vrouwen per jaar niet onnodig een anti-D injectie te krijgen. Een vorm van precisiegeneeskunde! De introductie van de *RHD*-genotyperingstest is voor een periode van een jaar begeleid met een zorgvuldig monitoringsproces door een gemengd team met vertegenwoordiging vanuit het RIVM, de instantie die verantwoordelijk is voor de coördinatie van het landelijk screeningsprogramma bij zwangere vrouwen, te weten dr. Abbink en dr. Hirschberg; vanuit TNO, dr. Van der Ploeg, voor de beoordeling van de performance van de test en vanuit de ziekenhuislaboratoria dr. Hackeng, klinisch chemicus in het Antoniusziekenhuis in Nieuwegein. Op deze wijze zijn continue zowel fout-negatieve uitslagen, waarbij abusievelijk geen anti-D profylaxe aan de zwangere vrouw wordt toegediend, en ook fout-positieve uitslagen zeer zorgvuldig uitgezocht.<sup>12</sup> Inmiddels zijn, onder andere door Florentine Thurik, de eerste onderzoeksresultaten gepubliceerd. Ik kijk nog altijd met veel plezier terug op de periode voorafgaand en volgend op de introductie van de RhD-genotyperingstest in juli 2011. Een periode waarin heel veel, zeer betrokken mensen het mogelijk hebben gemaakt om deze belangrijke test in het screeningsprogramma bij zwangere vrouwen te introduceren. Iedere laboratoriumtest en ieder proces kent een kans op fou-

ten. Inmiddels is binnen de Research van Sanquin, onder leiding van dr. Veldhuisen, een extra controletest ontwikkeld, zodat het aantal fout-negatieve uitslagen geminimaliseerd wordt. Het mooie van lang werken binnen een vakgebied is dat je de vertaalslag van nieuwe kennis uit de research tot een toepassing in de dagelijkse praktijk kan helpen waarmaken. De *RHD*-genotyperingstest is een schoolvoorbeeld van translationeel onderzoek! Lang werken binnen ons vakgebied betekent dat je ook geconfronteerd wordt met gevolgen die uit een foute testuitslag voortgekomen zijn. Als door een fout-negatieve testuitslag een RhD-negatieve vrouw geen injectie met anti-D antistoffen krijgt toegediend is er een kans van zo'n 10% dat zij zelf anti-D antistoffen gaat vormen. In een volgende zwangerschap zal met laboratoriumdiagnostiek beoordeeld worden of er een hoog-risico bestaat op een ernstige vorm van HZFP, de eerder genoemde 'rhesusziekte'. Eén van de testen die wij daarvoor op het lab uitvoeren is de zogeheten antistof-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteitstest, of met de Engelstalige afkorting ADCC-test genoemd. Deze test is ontwikkeld onder leiding van prof. Engelfriet, toenmalig hoofd van de afdeling Immunohematologie.<sup>13</sup> Samen met prof. Ouwehand heeft hij de test geïntroduceerd, die als groot voordeel heeft zowel gerust te stellen: bij een ADCC-testresultaat onder de 10% is er slechts zeer geringe kans op hemolytische ziekte bij de baby; als te alarmeren: bij waarden boven de 50% dient klinisch vervolgdagnostiek plaats te vinden. De klinische diagnostiek en behandeling met intra-uteriene transfusies bij zwangerschappen met een hoog risico op HZFP, gebeuren hier in Leiden bij de afdeling perinatologie, onder leiding van prof. Oepkes. Het is bijzonder dat de complexe bioassay die de ADCC-test is, zo lang al in gebruik is. Al tijdens mijn promotieonderzoek stelde prof. Von dem Borne voor om te onderzoeken of wij in het laboratorium met DNA-technieken niet losse antistof-receptoren zouden kunnen produceren om de directe binding van deze receptoren aan het anti-D op de erythrocyten te kunnen nabootsen. Inmiddels is dr. Vidarsson heel ver met de ontwikkeling van een laboratoriumchip met vastgehechte zogeheten IgG-Fc-receptoren en wordt dit idee daadwerkelijk in de praktijk ge-

toetst. Daarnaast heeft dr. Vidarsson in een samenwerkingsverband met prof. Wuhler verbonden aan het LUMC, ontdekt dat de samenstelling van de suikergroepen die gekoppeld zijn aan het Fc-gedeelte van anti-D de interactie met antistof-Fc-receptoren zeer sterk beïnvloedt.<sup>14</sup> Of het vaststellen van het type versuikering van antistoffen van toegevoegde waarde is voor de patiëntendiagnostiek, is iets dat middels een prospectief onderzoek de komende tijd vastgesteld dient te worden. Niet alleen op het gebied van de laboratoriumdiagnostiek, maar ook op het gebied van therapeutische interventies, lijken er mogelijkheden om de behandeling van babies met HZFP te verbeteren; ofwel door ernstige ziekteverschijnselen te voorkomen ofwel door de behandeling die aan de kinderen na de geboorte gegeven wordt te verbeteren. Ik vind het een mooie uitdaging om samen met de collega's van het CCTR, en de collega's prof. Oepkes en dr. Lopriore klinisch onderzoek te starten om verbetering in diagnostiek en behandeling aan deze bijzondere groep patiënten mogelijk te maken. Een tweede uitdaging die er ligt is om nut en noodzaak van een screeningsprogramma in kaart te brengen dat gezondheidsschade voorkomt die antistoffen gericht tegen bloedplaatjes van het ongeboren kind kunnen aanrichten. Deze antistoffen kunnen de bloedplaatjes van het ongeboren kind afbreken en zo leiden tot een ernstige bloedingsneiging bij het ongeboren kind, met in het ergste geval een hersenbloeding tot gevolg. Onderzoek dat nu opgezet gaat worden is erop gericht om meer kennis te verkrijgen in de mogelijkheden dit ziektebeeld tijdig met geschikte laboratoriumtesten op te sporen en gericht en effectief te behandelen. Deze studie heet de HIP-studie en dat staat voor HPA-typering in Pregnancy, oftewel HPA-typering in de zwangerschap. HPA is een afkorting voor Humaan Plaatjes Antigeen; een bloedgroep van bloedplaatjes. Het betreft hier de belangrijkste bloedgroep van het bloedplaatje, namelijk HPA-1a, een bloedgroep die in 1959 door prof. Van Loghem van het toenmalig CLB te Amsterdam als het Zw(a) antigeen voor het eerst werd gekarakteriseerd. In die tijd, zo rond 1956, werden ook antistoffen tegen witte bloedcellen vastgesteld. Een gegeven dat mede heeft geleid tot de ontdekking van het HLA-systeem

door prof. Van Rood in 1967, alhier in Leiden. De HLA-type-ring speelt een rol bij de vorming van HPA-1a-antistoffen. Het is daarom zeer toepasselijk dat nu zowel onderzoekers van Sanquin Research in Amsterdam als het LUMC in Leiden gezamenlijk de kennis nodig voor de start van een HPA-1a-screeningsprogramma verzamelen; een studie die wordt uitgevoerd door Dian Winkelhorst.

In 2002, is de al eerder genoemde OPZI studie onder andere gestart om nut en noodzaak van het screenen op erythrocyten antistoffen aan te tonen. Uit de OPZI-studie is de aanbeveling voortgekomen om, naast de groep RhD-negatieve vrouwen, alleen bij vrouwen die anti-Rhc kunnen vormen bij een termijn van 27 weken zwangerschap de screening op antistoffen tegen erythrocyten te herhalen. Dit is sinds juli 2011 ingevoerd in het landelijke screeningsprogramma. Inmiddels heeft Yolentha Slootweg-Messemaker de performance van dit nieuwe element in het screeningsprogramma geëvalueerd en aangetoond dat ernstige anti-Rhc-gemedieerde HZFP opgespoord wordt met de verwachte frequentie van enkele zieke kinderen per jaar.<sup>15</sup> En dat tientallen door anti-Rhc-antistoffen gecompliceerde zwangerschappen nu met aandacht gevolgd kunnen worden, zodat tijdig ingrijpen mogelijk gemaakt is. Met dit programma is het aantal screenings op erythrocytenantistoffen in Nederland zeer beperkt; in de landen om ons heen wordt iedere zwangere vaak op een tweede moment, laat in de zwangerschap, gescreend, hetgeen onnodige kosten en zorg met zich meebrengt. Tegelijkertijd moet men wel opmerkzaam blijven op onverwacht optredende geelzucht bij de pasgeboren baby. Erythrocytenantistoffen kunnen laat in de zwangerschap gevormd worden, snel toenemen in hoeveelheid en zelfs het doorgaans onschuldige ABO-antagonisme kan tot schadelijk hoge bilirubine spiegels leiden. Het zorgvuldig analyseren van casuïstiek waarbij een risico op kernicterus is opgetreden is noodzakelijk om te zien welke preventieve maatregelen genomen zouden kunnen worden. Door de invoering van de anti-D-profylaxe, maar zeker ook door het huidige transfusiebeleid waarbij vrouwen in de

vruchtbare leeftijd bloed ontvangen dat zo gekozen is dat zij geen antistoffen tegen Rhc, E of tegen K zullen vormen, is het aantal zwangerschappen waarbij er een risico op HZFP bestaat sterk afgenomen. Met name het voorkomen van anti-K-vorming lijkt hierbij een duidelijk effect te hebben. Momenteel analyseert Jessie Luken de Nederlandse gegevens waarbij zij een afname ziet van het aantal zwangerschappen met anti-K van rond de 80% en een reductie van het aantal ongeboren babies die een risicodragende intra-uteriene transfusie moet ondergaan. In diverse Europese landen wordt ook een preventief transfusiebeleid gevoerd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Maar bijvoorbeeld in de USA en Canada is, door de afwezigheid van K-typeringsgegevens op de erythrocyteneenheden zo een beleid niet eenvoudig in te voeren. Ik hoop van harte dat onze onderzoeksgegevens dit soort ontwikkelingen ook in andere landen mogelijk gaan maken.

### Slotwoord

In deze rede heb ik u een inkijkje gegeven in het kennisdomein van de immunohematologische diagnostiek, dat onder andere een vaste waarde vormt binnen de transfusieketen. In de veranderende wereld van de laboratoriumdiagnostiek, waarbij gestuurd wordt op efficiëntie en financieel resultaat, is het van belang dat kennis en kunde op het gebied van de bloedtransfusie laagdrempelig toegankelijk is, zodat de behandeling aan vaak ernstig zieke patiënten optimaal ingericht blijft en binnen de gehele transfusieketen de continue verbetering van processen zich voortzet. Het zorgvuldig afwegen en benutten van mogelijkheden om transfusie-gerelateerde bijwerkingen te voorkomen doet daarbij recht aan de kostbare gift van de bloeddonor. Inzicht in risicofactoren op afweerreacties tegen bloedcellen en het karakteriseren van type immuunreactie is de basis van beleid op het gebied van antistof-gemedieerde afbraak van donorbloed, van het bloed van een ongeboren baby tijdens de zwangerschap, en ook van diagnostiek en behandeling van aandoeningen waarbij de eigen bloedcellen worden afgebroken. Aangezien het aandoeningen betreft die niet frequent voorkomen, kan kennis op dit gebied, net als de kennis

op het gebied van bloedtransfusie en antistofvorming tijdens de zwangerschap, uitsluitend via landelijke, en zo mogelijk internationale, multidisciplinaire, samenwerkingsverbanden worden verkregen. Het vertalen van fundamentele onderzoeksresultaten in immunohematologische diagnostiek zal zeker bij kunnen dragen aan meer geïndividualiseerde behandeling van patiënten. Vanuit de leerstoel Translationele Immunohematologie draag ik dan ook graag bij met onderzoek dat de patiëntenzorg op het gebied van immuun-gemedieerde bloedcelafbraak verbetert en aan onderwijs en advisering aan allen werkzaam binnen de transfusiegeneeskunde.

### **Dankwoord.**

In de eerste plaats wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC en de Raad van Bestuur van Sanquin bedanken voor de totstandkoming van mijn benoeming en het in mij gestelde vertrouwen. In bijzonder gaat mijn dank uit naar prof.dr. René van Lier, lid Raad van Bestuur van Sanquin en divisiedirecteur Research en Diagnostiek. René, bedankt voor het mogelijk maken van de combinatie van het clustermanagerschap IHD met dit hooglerarschap en daarnaast voor de ruimte die je biedt om over een diversiteit aan onderwerpen van gedachten te wisselen.

De leden van het Curatorium van de Leerstoel:

Prof.dr. Wim Fibbe, dank voor het welkom binnen de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie en je support voor het laten floreren van klinisch transfusiegeneeskundig onderzoek.

Prof.dr. Christa Cobbaert, aan het maken van plannen voor onderzoek dichtbij de patiënt zijn we al begonnen, ik kijk uit naar een waardevolle samenwerking.

Prof.dr. Anske van der Bom, dank voor je warm welkom binnen het CCTR. In jouw oratie heb je aangegeven te willen investeren in learning-based medicine: daar zullen we elkaar zeker in vinden! Het is een mooie uitdaging het onderzoeksgebied van de klinische transfusiegeneeskunde mede vorm te mogen geven met de enthousiaste groep medewerkers van het CCTR.

De collega's binnen het CCTR, waarbij een speciaal woord van dank voor:

Prof.dr. Jaap Jan Zwaginga. We werkten al uitermate prettig samen binnen een aantal projecten en ik kijk dan ook uit het vervolg. Naast jou wil ik ook dr. Tanja Netelenbos en dr. Liesbeth van Oosten, en de collegae van het Bloedtransfusiedienst laboratorium van de Klinische Chemie, onder andere dr. Arjan Albersen bedanken; het is voor mij inspirerend om het maandagochtend overleg bij te wonen en zo als het ware vanuit de dagelijkse praktijk de onderzoeksvragen mede vorm te kunnen geven. Dank voor de gelegenheid die jullie bieden mij mee te nemen in jullie dagelijks werk.

Dr. Marian van Kraaij, bijzonder leuk om ook binnen CCTR verband met elkaar samen te werken, en daarnaast dragen we, met dr. Rianne Koopman, goed zorg voor de verbinding tussen de Sanquin Bloedbank UTG-advieskant en de IHD-kennis-aan de laboratoriumkant.

Prof.dr. Dick Oepkes, dr. Inge van Kamp, dr. Enrico Lopriore, al jarenlang verbinden wij kennis en kunde in onderzoek en in onderwijs; ik ben altijd zeer onder de indruk van jullie betrokkenheid bij jullie vak en ik ben zeer enthousiast over de mogelijkheden die mijn aanstelling ons biedt om vaart te geven aan het op een nog hoger peil brengen van de zorg bij HZFP en FNAIT. Dank voor jullie warm welkom!

Een heel groot woord van dank voor prof.dr. Albert von dem Borne, promotor en groot inspirator; de vele herinneringen motiveren nog steeds. Het is mooi dat zijn eigen onderzoek naar diagnostiek bij autoimmuunhemolytische anemie nu in een vast ook inspirerend samenwerkingsverband met prof. Sacha Zeerleder voortgezet gaat worden.

Prof.dr. Dirk Roos; mede-promotor, jij wees mij op de mogelijkheid van een studentenstage bij het CLB; mooi dat we nog steeds samen aan het voor het voetlicht brengen van bloedonderzoek mogen werken.

Prof.dr. Ellen van der Schoot; dank dat je mij ook gedurende de afgelopen jaren dat de managementtaak wel wat veel aandacht opeiste, streng verplichtte om ook onderzoek te blijven doen. We delen veel en kunnen op elkaar vertrouwen, dat waardeer ik zeer.

Dr. Marrie Bruin; kinderhematoloog verbonden aan het Wilhelmina en het Prinses Maxima kinderziekenhuis van het UMCU, wat bijzonder veel plezier beleven wij aan het kinder-ITP onderzoek, waarbij wij het hoofddoel het ontrafelen van de pathogenese en verbeteren van klinisch beleid altijd voor ogen houden. Dank ook voor het uitwisselen van levenswijsheid.

Ook een woord van dank aan dr. Gestur Vidarsson, ooit zijn we samen gestart met IgG-Fc receptoronderzoek, jij hebt dat zeer creatief uitgebouwd; dank voor de prettige samenwerking en je rol in het kinder-ITP onderzoek de afgelopen jaren.

Dr. Cees Aaij; jij hebt het mogelijk gemaakt dat ik in het CLB kon blijven werken zowel binnen de Diagnostiek als de Research; dank voor je niet-aflatende vertrouwen door de jaren heen!

Marijke Overbeeke; dank voor al die jaren van 'learning-on-the-job'; je hebt mij niet alleen inhoudelijke vakkennis bijgebracht, maar ook meegenomen in het bouwen aan teams en in het geven van onderwijs. Altijd was en ben je voor raad en relativering beschikbaar; mijn grote dank daarvoor!

Dr. Claudia Folman en Leendert Porcelijn, dank voor de jarenlange nauwe collegiale samenwerking, dank voor jullie altijd zeer doordachte en welgemeende kritische feedback, we hebben een samenwerking waarbij niets ongezegd hoeft te blijven. De ruimte die jullie mij bieden om dit hoogleraarschap in te vullen waardeer ik zeer. Leendert, ik kijk ernaar uit om samen met jou en prof.dr. Jaap Jan Zwaginga de studies naar immuun-gemedieerde trombocytopenie verder vorm te geven.

Ook dank aan de overige leden van de staf van het cluster Immunohematologische Diagnostiek, dr. Junior Lardy, Daan Fokkema, Jessie Luken, Elly Adema en Martijn van Gils en alle medewerkers van het cluster; patiëntendiagnostiek vereist een hoge mate van teamwork en betrokkenheid en dat zetten jullie dagelijks neer.

Dank aan de collega's binnen het managementteam van de divisie Diagnostiek; de goede sfeer en respectvolle wijze van samenwerken brengt ons ver; met name een groot woord van dank aan Nico Vreeswijk; jouw eerlijke reflecties en optimistische zoektocht naar en vinden van 'de derde weg' bij opdoemde uitdagingen blijven een voorbeeld!

Tot slot een woord van dank aan iedereen waarmee ik binnen Sanquin Research heb samengewerkt en mag samenwerken, het is onmogelijk om iedereen te noemen; veel van het onderzoek heb ik in deze rede al genoemd. Ik hoop veel studenten en promovendi alle kansen te bieden op een uitdagende onderzoekperiode!

En de laatste woorden zijn voor thuis: Brenda, Kirsten en Hidde: wat fijn dat jullie er zijn, niet alleen vandaag, maar gewoon altijd! Ron, wat mooi dat wij in meerdere betekenis van het woord in het echt verbonden zijn en samen verleden en heden vertalen naar de toekomst.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- 1 Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961;1: 233-238.
- 2 <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>
- 3 Reid M, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The Blood Group antigen FactsBook*, 3rd Edition, 2012, Academic Press ISBN-9780240821306.
- 4 <https://nvic.nl/sites/default/files/CBO%20Richtlijn%20Bloedtransfusie.pdf>
- 5 Evers D, Middelburg RA, De Haas M, Zalpuri S, De Vooght KMK, Van de Kerkhof D, Visser O, Péquériau NC, Hudig F, Schonewille H, Zwaginga JJ, Van der Bom JG. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol* 2016; Published **Online**; May 9, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30019-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30019-9).
- 14 6 Vreeswijk N, Jongerius J, Van Weert A, Bos H. Vijftien miljoen typering van het donorbestand biedt tijdswinst en ondersteunt adequate preventie van immunisatie rondom bloedtransfusie. *Net Tijdschr Klin CHem Labgeneesk* 2015; 40: 64-67.
- 7 Bloodmatch; Alloimmunisation against blood group antigens: balance between patients' need and supply of matched red cells; Onderzoekers (alfabetische volgorde): JG van der Bom, Centre of Clinical Transfusion Research; A van Dongen, Dept of Donor Studies; M de Haas, Dept of Immunohematological Diagnostic Services/CCTR; K van den Hurk, Dept of Donor Studies; M Janssen, Dept of Transfusion Technology Assessment; MMW Koopman, Unit Transfusion Medicine, Blood Bank division; W de Kort, Dept of Donor Studies; MGJ van Kraaij, Unit Transfusion Medicine, Blood Bank division; H Schonewille, Dept of Experimental Immunohematology; CE van der Schoot, Dept of Experimental Immunohematology B Veldhuisen, Dept of Experimental Immunohematology JJ Zwaginga, Centre of Clinical Transfusion Research.
- 8 Hall LS, Hall AM, Pickford W, Vickers MA, Urbaniak SJ, Barker RN. Combination peptide immunotherapy suppresses antibody and helper T-cell responses to the RhD protein in HLA-transgenic mice. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3): 588-96.
- 9 Beiboer SHW, Wieringa-Jelsma T, Maaskant-van Wijk PA, Van der Schoot CE, Van Zwieten R, Roos D, Den Dunnen JT, De Haas M. Rapid genotyping of blood group antigens by multiplex PCR and DNA microarray. *Transfusion* 2005, 45 (5): 667-679.
- 10 Koelewijn JM, Vrijkotte TG, Van der Schoot CE, Bonsel GJ, De Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008 May;48(5): 941-52.
- 11 Faas BH, Beuling EA, Christiaes GC, Von dem Borne AE, Van der Schoot CE. Detection of fetal RHD-specific sequences in maternal plasma. *Lancet* 1998;352: 1196.
- 12 Van der Ploeg CP, Hirschberg HJ, De Haas M, Abbink F. Foetale resus-D-typing toegevoegd aan prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie [Foetal Rhesus-D typing added to antenatal screening for infectious diseases and erythrocyte immunisation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159: A8315.
- 13 Engelfriet CP, Overbeeke MAM, Dooren MC, Ouwehand WH, Von dem Borne AEG. Bioassays to determine the clinical significance of red cell alloantibody-based Fc receptor induced destruction of red cells sensitized by IgG. *Transfusion*. 1994;34: 617-626.
- 14 Wuhler M, Porcelijn L, Kapur R, Koeleman CA, Deelder A, De Haas M, Vidarsson G. Regulated glycosylation patterns of IgG during alloimmune responses against human platelet antigens. *J Proteome Res*. 2009 Feb;8(2): 450-6.
- 15 Slootweg YM, Koelewijn JM, Van Kamp IL, Van der Bom JG, Oepkes D, De Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG*. 2016 May;123(6): 955-63.







- 2015 Bijzonder Hoogleraar Translationale Immunohematologie, ten behoeve van Stichting Sanquin, Universiteit Leiden
- 2010-heden Clustermanager Immunohematologische Diagnostiek, Sanquin, Amsterdam
- 2008-2010 Hoofd afdeling Immunohematologie Diagnostiek, Sanquin, Amsterdam
- 1994-2008 Wetenschappelijk medewerker, CLB/Sanquin Research, Amsterdam
- 1995 Promotie op proefschrift getiteld: "IgG-Fc RIII and its soluble forms" Faculteit Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam (promotores: prof.dr. A.E.G.Kr. von dem Borne en prof.dr. D. Roos)
- 1984-1991 Studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam

Het werkveld van de immunohematologie omvat onderzoek naar immunologische reacties die kunnen volgen op contact met lichaamsvreemde bloedcellen, bijvoorbeeld bij transfusie en zwangerschap en naar immunologische reacties gericht tegen eigen bloedcellen. Dit onderzoek betreft onder andere de diversiteit, moleculaire achtergrond en immunogeniciteit van bloedcelantigenen, kenmerken van allo-en autoantilichamen tegen bloedcellen en genetische en omgevingsfactoren die de activiteit van het immuunsysteem beïnvloeden. Onderzoek en onderwijs binnen de leerstoel Translationele Immunohematologie zal vanuit het kennisdomein immunohematologische laboratoriumdiagnostiek een impuls geven aan de bestudering van (maatschappelijk relevante) vraagstellingen op het gebied van de immunohematologie-gerelateerde patiëntenzorg, hetgeen zal leiden tot kennis die meer geïndividualiseerde therapie mogelijk maakt voor kwetsbare patiënten.

