

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers



Screening van pasgeborenen op Cystic Fibrosis in Nederland

Diagnostiek belangrijk voor
behandeling van
Trichophyton tonsurans

Point-of-care lactaat bij
ongeboren baby's

Analist & Onderzoek

Revolutionair PCR gastro panel

- ✓ Resultaat in 3 uur
- ✓ Geen DNA extractie
- ✓ Geen manuele pipetteer stap
- ✓ Panel:

Salmonella, VTEC (Shiga Toxin 1/Shiga Toxin 2),
Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium, Giardia

Spoedig leverbaar:

Entamoeba histolytica, Norovirus, Yersinia enterocolitica
Rotavirus- Adenovirus- Norovirus- Sapovirus- Astrovirus

EntericBio realtime



QuikRead go®



Resultaat in 3 minuten

- ✓ Compacte automatische POCT multi analyte analyser
- ✓ Snelle en betrouwbare resultaten met laboratorium nauwkeurigheid vanuit een vingerprik

Nieuwe kit leverbaar: wrCRP en wrCRP + Hb

- ✓ Kleiner bloed volume nodig
- ✓ Houdbaar bij kamertemperatuur
- ✓ Breder meetbereik



wrCRP

QuikRead go connectiviteit upgrade beschikbaar

- ✓ Bi-directioneel via POCT1-A2
- ✓ Koppeling mogelijk aan alle middleware, HIS/LIS
- ✓ Uni-directioneel via ASTM

ORION
DIAGNOSTICA



Vertrouwde ELISA's



virion \ serion

MIKROGEN
DIAGNOSTIK

Kwaliteit line blots



vector-borne diagnostica

ELISA automaten



Immunomat™

De betrouwbare 4 plaat
automaat van Virion \ Serion
voor optimale automatisering
van uw ELISA's



DS2®

De bekende 2 plaat
ELISA processor

Naast de ondersteuning bij de applicatie van uw ELISA kits op de DSX, DS2 of Immunomat analyser kunt u ook voor onderhoud en service uitstekend bij ons terecht.

Distributie in Nederland:

MEDIPHOS
MEDICAL SUPPLIES

Mediphos Medical Supplies BV • Industrieweg 12B 6871 KA Renkum
• tel.: 0317-351838 • e-mail: info@mediphos.com

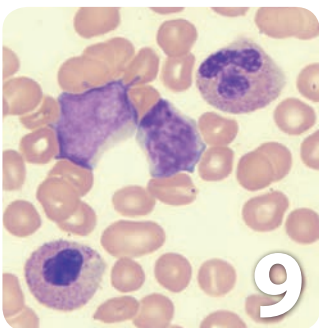
als kwaliteit en service tellen....



4 Screening van pasgeborenen op Cystic Fibrosis in Nederland

A.M.M. Vernooij-van Langen

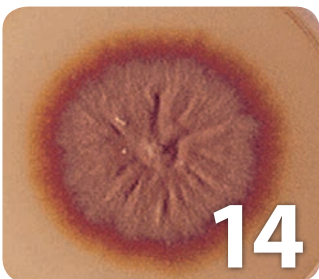
Bij de hiepriek wordt het bloed van baby's onderzocht op erfelijke ziektes waaronder Cystic Fibrosis (taaislijmziekte). CF is niet te genezen. Maar als je vroeg begint met de behandeling, kan schade bij de baby mogelijk beperkt blijven. In de CHOPIN (Cystic fibrosis Hiepriek Onderzoek bij Pasgeborenen In Nederland) -studie werden in drie nieuwe screeningsstrategieën met elkaar vergeleken.



9 Het Myelo Dysplastisch Syndroom

P. Kromhout

Het Myelo Dysplastisch Syndroom (MDS) is clonale stamcelziekte met een divers beloop. Hierdoor ontstaat enerzijds een zeer celrijk beenmerg met blasten en anderzijds een verstoorde uitrijping met cytopenie in verschillende cellijnen in het perifere bloed als gevolg. In 30% van de gevallen kan MDS overgaan in een acute myeloïde leukemie. MDS wordt vooral vastgesteld aan de hand van beenmerg- en cytogenetisch onderzoek. In dit artikel worden de diverse methodes uiteengezet.



14 Diagnostiek belangrijk voor behandeling van Trichophyton tonsurans

A. van der Staal, K. van der Slikke

Aan de hand van een casus wordt het belang van specifieke laboratoriumdiagnostiek bij hardnekkige schimmelinfecties toegelicht. De casus omschrijft een langdurige tinea-uitbraak op een kinderdagverblijf. Deze uitbraak kon met een regulier antimycoticum niet worden bestreden. Met een goede diagnose werd een juiste behandeling ingezet.

17 Point-of-care lactaat bij ongeboren baby's: grote voordelen bij een kleine hoeveelheid bloed

R. van Horssen, P. van Vuuren, B.S. Jakobs

Met de komst van nieuwe point-of-care (POC) testen groeit ook het aantal mogelijkheden om steeds meer parameters met POC-apparatuur te meten, meestal in zeer kleine hoeveelheden bloed. Dit artikel beschrijft de analytische validatie van twee POC-lactaat meters voor het gebruik op de verloskamer.

- 23 Recht van bestaan?
- 24 Cao Nieuws
- 25 Analist & Onderzoek
- 26 Meet VSO
- 26 Cursussen
- 27 Terugblik Landelijk KwaliteitsNetwerk

- 29 Programma Congres Microbiologie
- 30 Opleidingen
- 31 Agenda
- 31 Wat is het?

Uitgave

Nederlandse vereniging van
bioMedisch laboratoriummedewerkers
NVML-leden ontvangen Analyse gratis.

Voor vragen over contributie, adreswijzigingen
of andere administratieve zaken rond Analyse
kunt u contact opnemen met het bureau van
de NVML.

Redactiecoördinatie en eindredactie

Annerieke Nieuwenhuijs
E-mail: nvml.redactie@nvml.nl

Redactie

mw. M. de Bie, Pathologie,
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
mw. R. Blom, bureaumedewerker NVML
mw. I. Linde, Infectieziekten, GGD, Amsterdam
dhr. R. Lindenbergh, Algemeen Medisch
Laboratorium (AML), Antwerpen
mw. dr. W.W.J. van de Sande, Medische Microbio-
logie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Vormgeving en opmaak

Interface Communicatie, Ede
www.ifcommunicatie.nl

Coverfoto

Gina Sanders

Druk

BDU

Advertentie-exploitatie

Business Service Centre
Mw. M. van der Vegt
Tel.: 0572 - 820995 / 0572-348200
e-mail: info@mirandavandervegt.nl

Oplage

2500 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2016

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 2: 1 april 2016

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse 2 graag uiterlijk
4 maart 2016 tegemoet. Analyse 2 verschijnt op
dinsdag 12 april 2016 en Analyse 3 op dinsdag 31
mei 2016.

Copyright

Het overnemen van artikelen is alleen toegestaan
na toestemming van de redactiecoördinator.

De NVML aanvaardt geen enkele
aansprakelijkheid voor de gepubliceerde
advertenties; evenmin houdt het opnemen
van advertenties en industriële informatie een
aanbeveling van de NVML in.

ISSN 0166-7688

Screening van pasgeborenen op Cystic Fibrosis in Nederland

A.M.M. Vernooij-van Langen, kinderarts, Afdeling kindergeneeskunde St. Jansdal ziekenhuis

Cystic Fibrosis (CF), ook wel 'taaislijmziekte' genoemd, is één van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen in de Westerse bevolking. Het komt in Nederland bij ongeveer één op de 4750 pasgeborenen per jaar voor, dat wil zeggen 35 tot 40 kinderen per jaar (1). CF wordt veroorzaakt door twee mutaties (veranderingen in het erfelijk materiaal (DNA)) in het Cystic Fibrosis transmembraan regulator (CFTR)-gen. Het CFTR-gen zorgt voor de productie van een chloorkanaal in oppervlaktencellen van de huid en de slijmvliezen. Dit chloorkanaal zorgt voor transport van water en zout door de cel. Bij slecht functioneren van het chloorkanaal ontstaat abnormaal dik en taai slijm in verschillende organen, waaronder de luchtwegen en het maagdarmkanaal.

Bij Cystic Fibrosis ontstaan slijmop-hopingen in de kleine luchtwegen die leiden tot chronische infecties en onherstelbare longschade, met als resultaat een kortere levensverwachting. In de alvleesklier leidt het taai slijm tot verstopping van de afvoerkanaalen. Daardoor kunnen de verteringsenzymen niet in de darm komen en worden voedingsstoffen onvoldoende opgenomen, met vette diarree en ondervoeding als gevolg. Het zweet van mensen met CF bevat meer zout dan normaal. Dit kan gemeten worden door middel van een zweetttest. Hiermee kan ook de diagnose CF worden vastgesteld.

De eerste verschijnselen van CF zijn voedingsproblemen, slecht groeien en herhaalde luchtweginfecties. Deze klachten komen echter vaker voor bij kinderen, waardoor CF niet altijd vroeg wordt herkend. In de eerste levensweek wordt bij bijna alle pasgeborenen door middel van een hielprik wat bloed afgenomen en opgevangen op een kaartje filtreer-

papier. Het gedroogde bloed wordt gescreend op zeventien ernstige en meestal erfelijke aandoeningen. Door dit hielprikonderzoek uit te breiden met onderzoek naar CF, kan de diagnose op jonge leeftijd worden vastgesteld.

Voor- en nadelen van screening van pasgeborenen op CF

De voordelen van screening op CF zijn onder andere een vroegere diagnose en het vroeg kunnen starten van de behandeling (2-6). Door toediening van verteringsenzymen en een energierijk dieet kan ondervoeding worden voorkomen. Een goede voedingstoestand leidt tot een betere conditie van de longen (7). En door snellere en agressievere behandeling van infecties wordt schade aan de longen beperkt of uitgesteld, waardoor de longen langer goed blijven functioneren. Screening heeft ook als gevolg dat minder ziekenhuisopnames nodig zijn (8) en leidt zelfs tot een betere overleving op de kinderleeftijd (9,10).

Verder blijft kinderen en ouders een lang traject met onderzoeken, ziekenhuisopnames en veel onzekerheid bespaard, zoals vaak het geval is als de diagnose wordt gesteld op basis van luchtwegklachten of slecht groeien.

Aan de andere kant is een nadeel van screening dat ook kinderen worden gevonden met een afwijkende hielprik die later geen CF blijken te hebben (een fout-positief resultaat) (11). Dit maakt ouders ongerust terwijl dat achteraf niet nodig blijkt te zijn. Ook worden dragers gevonden van CF: dit zijn kinderen met één mutatie in het CFTR-gen en één normaal gen, maar die wel gezond zijn (12). Door screening worden ook kinderen met een milde variant van CF ontdekt. Deze kinderen krijgen waarschijnlijk geen of alleen milde luchtwegklachten op volwassen leeftijd. Zij hebben dus geen baat bij een vroege diagnose (13,14). In 2005 is door de Gezondheidsraad besloten dat de voordelen van screening op CF in principe opwegen tegen de nadelen en dat ook in Nederland pasgeborenen op CF moeten worden onderzocht (15).



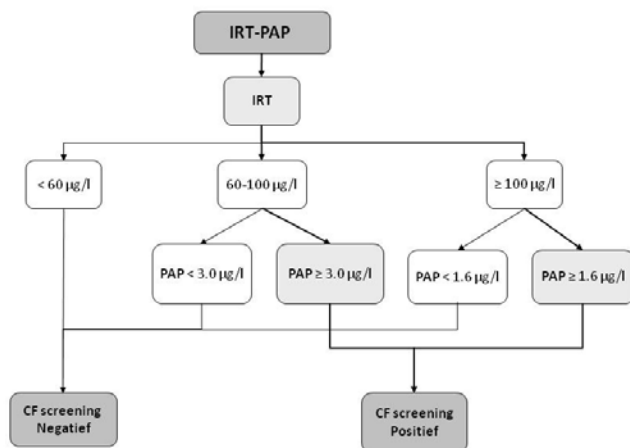
Hielprik onderzoek

Bij de hielprik wordt het bloed van een pasgeboren baby onderzocht op achttien erfelijke ziektes waaronder Cystic Fibrosis (taaislijmziekte). De ziektes zijn niet te genezen, maar ze zijn meestal wel goed te behandelen. Als je vroeg begint met de behandeling, kan mogelijke schade bij de baby beperkt blijven. Op www.hielprik.nl kunt u meer informatie vinden over de hielprik.

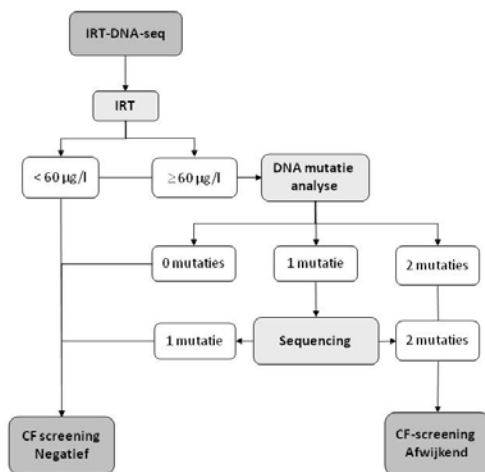
Nieuwe screeningsstrategieën

In de CHOPIN (Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen In Nederland)-studie werden in een proefregio drie nieuwe screeningsstrategieën met elkaar vergeleken (16):

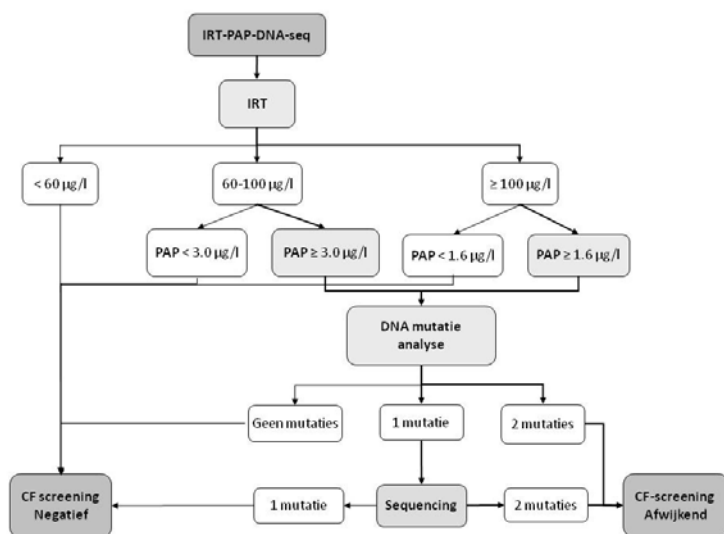
- 1) Twee biochemische testen: Bepaling van het immunoreactief trypsino-geen (IRT). Dit is een eiwit dat



Figuur 1 IRT-PAP strategie. IRT=immunoreactief trypsinogeen, PAP=pancreatitis-geassocieerd proteïne, CF= cystic fibrosis



Figuur 2 IRT-DNA sequencing. CF= cystic fibrosis, DNA= desoxyribonucleïnezuur, IRT=immunoreactief trypsinogeen, PAP=pancreatitis-geassocieerd proteïne, seq=sequencing. De mutatie analyse bestond uit 35 mutaties: F508del, A455E, G542X, 1717-1G>A, S1251N, R553X, R1162X, 3272-26A>G, W1282X, 2789+5G>A, 711+1G>A, E60X, N1303K, 1078delT, 3659delC, 2183 AA>G, 3905insT, R347P, 1898+1G>A, 2143delT, 2184delA, 3120+1G>A, 3199del6, 3489+10kbC>T, 394delTT, 621+1G>T, 711+5G>A, CFTRdel2,3, 1507del, G551D, G85E, I148T, Q552X, R117H, R334W, R560T, 5T, 7T, 9T.



Figuur 3 IRT-PAP-DNA-sequencing, de combinatie strategie. CF= cystic fibrosis, DNA=desoxyribonucleïnezuur, IRT=immunoreactief trypsinogeen, PAP=pancreatitis-geassocieerd proteïne, seq=sequencing

wordt geproduceerd door een beschadigde alvleesklier, zoals het geval is bij CF. Gevolgd door bepaling van het pancreatitis-associated proteïne (PAP), een eiwit dat vrijkomt uit een alvleesklier onder stress (figuur 1).

- 2) Bepaling van IRT, gevolgd door bepaling van 35 veel voorkomende mutaties in het CFTR-gen. Bij detectie van slechts één mutatie, volgt verder onderzoek naar een tweede mutatie in het hele CFTR-gen door middel van sequencing (figuur 2).
- 3) Een combinatie van beiden: IRT, gevolgd door PAP. Als beide verhoogd zijn volgt de mutatie analyse en bij detectie van slechts één mutatie ook sequencing (figuur 3).

Laboratoriumtechnieken

Voor bepaling van het immunoreactief trypsinogeen IRT in hielprikbloed van pasgeborenen werd de Autodelfia neonatal IRT (B005-112, Perkin-Elmer, Turku, Finland) gebruikt. Voor de bepaling van het pancreatitis-associated proteïne (PAP) werd gebruikt gemaakt van de MucoPAP ELISA (Dynabio, Marseille, France) die werd gemodificeerd naar een DELFIA methode. Dit is een time-resolved fluoro-immuno assay gebaseerd op een gebiotinyleerd anti-PAP- antilichaam en een Eu-Streptavidine tracer. De laagst detecteerbare PAP concentratie was 0,16 ug/l bloed en de hoogst meetbare waarde 15,8 ug/l bloed. DNA werd geëxtraheerd vanuit het gedroogde bloed op de hielprikkaart, waarbij gebruik gemaakt werd van de EZ1 DNA weefselkit en een biorobot (Qiagen). Voor de CFTR-mutatie analyse werd de Line-probe assay van Innogenetics gebruikt (INNO-LiPA CFTR19 en INNO-LiPA CFTR17+Tn). Indien nodig werd een sequencing uitgevoerd van alle coding exons van het CFTR gen (intron-exon grenzen geïnccludeerd). Polymorfismen and genetische varianten van het CFTR gen waarvan bekend is dat ze geen CF veroorzaken werden genegeerd. De zweettest werd uitgevoerd om de diagnose CF te bevestigen, dan wel uit te sluiten. Er werd gebruik gemaakt van de methode volgens Gibson-Cooke en de Macroduct methode, beide uitgevoerd volgens internationale richtlijnen (17,18).

Resultaten

In 2008 en 2009 werden in de proefregio 145.499 pasgeborenen gescreend op CF. Kinderen met een meconium-ileus werden uitgesloten omdat bij hen de diagnose kort na de geboorte wordt gesteld op basis van symptomen, nog voordat de hielprikuitslag bekend is. Zij profiteren dus niet van screening. De resultaten van de drie strategieën staan in tabel 1. De eerste strategie IRT-PAP resulteerde in 171 verwijzingen voor een zweettest (0,12%) waarvan 19 kinderen met CF en 146 fout-positieven (kinderen met een afwijkende hielprik zonder CF). Er waren zes kinderen met een dubieuze uitslag van de zweettest waarvan bij twee de diagnose kon worden gesteld op door middel van een mutatieanalyse. Eén kind met CF werd gemist door een lage PAP concentratie. De tweede strategie, IRT-DNA-sequencing, spoorde twintig kinderen met CF op, maar ook 67 gezonde dragers en dertien kinderen met een milde variant van CF. De combinatie strategie, IRT-PAP-DNA-sequencing, vindt 19/20 (95%) van de kinderen met CF, acht dragers en drie kinderen met een milde variant van CF.

Factoren die van invloed zijn op het PAP eiwit

PAP is verhoogd bij pasgeborenen met CF en minder bij pasgeborenen met een milde variant van CF. PAP wordt nauwelijks beïnvloed door geslacht, zwangerschapsduur en geboortegewicht. Echter, afname van de hielprik na 168 uur na de geboorte (in Nederland wordt de hielprik afgenomen tussen 72 en 168 uur) en afname na een bloedtransfusie leiden tot verhoogde waarden en daarmee tot meer foutief afwijkende test uitslagen (19).

Kosteneffectiviteit van screening op CF bij pasgeborenen

Invoering van CF-screening is economisch verantwoord en kan leiden tot een kostenbesparing, uitgaande van lagere behandelkosten en minder aanvraag van zweettesten buiten de screening om. De IRT-PAP strategie is het meest kosteneffectief ten opzichte van IRT-DNA(-sequencing) en IRT-PAP-DNA-sequencing (20).

Discussie

In de CHOPIN studie onderzochten we twee nieuwe methoden om CF aan te tonen in het hielprikbloed van pasgeborenen. Beide methoden voldeden aan de vastgestelde eisen van de Gezondheidsraad en presteerden vergelijkbaar aan internationaal gebruikte screeningsmethoden. IRT-DNA-sequencing presteerde het beste, met de hoogste sensitiviteit (het aantal kinderen met de ziekte die een afwijkende hielprik hadden), een hoge specificiteit (het aantal gezonde kinderen met een normale hielprik uitslag) en een hoge positief voorspellende waarde (PPV; het aantal kinderen met een afwijkende hielprik dat daadwerkelijk CF bleek te hebben). De combinatie van beide methoden, IRT-PAP-DNA-sequencing combineert de goede eigenschappen van beide, omdat hierbij het aantal gevonden gezonde dragers en milde varianten van CF lager is dan bij IRT-DNA-sequencing.

Alle kinderen met CF werden gediagnosticeerd binnen twee maanden, meestal binnen één maand. Het is bekend dat als de diagnose wordt gesteld vóór de leeftijd van twee maanden de prognose veel gunstiger is (6). De diagnose kon worden bevestigd met een zweettest bij zeventien van de twintig kinderen met CF. Bij alle kinderen kon de diagnose worden bevestigd volgens internationaal vastgestelde criteria, door een zweettest, een tweede DNA test en/of symptomen en/of familieleden met CF (21). Om de kinderen die potentieel door de

screening gemist zouden worden te ontdekken, werd landelijk door kinderartsen een registratie bijgehouden van alle nieuwe CF diagnoses met behulp van het NSCK (het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde).

De resultaten van IRT-PAP zijn vergelijkbaar met twee eerdere studies verricht in Frankrijk. Zij vonden een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 99,81% en een PPV van 9,4% (22,23). Een andere studie in Duitsland toonde een sensitiviteit van 85,7%, een specificiteit van 99,9% en een PPV van 12,2% (24,25). Nadeel van deze strategie is het hoge aantal fout-positieve uitslagen, kinderen met een afwijkende hielprik die later geen CF blijken te hebben, maar gezond zijn. Een voordeel is wel dat geen dragers en geen milde varianten worden gevonden.

Internationaal gebruikte screeningsstrategieën bestaan uit IRT, IRT-IRT of IRT-DNA en laten verschillende prestaties zien. IRT-IRT heeft een lagere sensitiviteit (rond 80%) en als nadeel dat 4 tot 6 weken na de geboorte opnieuw een hielprik moet worden verricht. Screeningsprogramma's gebaseerd op DNA technieken (IRT-DNA, IRT-DNA-IRT, IRT-IRT-DNA) laten een wisselende sensitiviteit zien. Dit is afhankelijk van het aantal mutaties in het panel, de afkapwaarde voor IRT en eventuele fail-safe procedures (26-29). Bij al deze strategieën worden dragers gevonden en kinderen met milde varianten van CF die niet profiteren van een vroege diagnose.



Het vinden van dragers kan ook als voordeel worden gezien. Want als ouders weten dat ze drager zijn kunnen zij prenataal onderzoek laten doen of ervoor kiezen geen nieuwe zwangerschap meer aan te gaan.

In focusgroepen werd met aanstaande ouders gediscussieerd over het wel of niet informeren van ouders over dragerschap. Daarbij geeft 87% van de ouders aan dat zij daarover willen worden geïnformeerd maar dat ouders het recht moeten behouden niet te willen worden geïnformeerd. Dit wordt op het hielprikkaartje aangegeven (12).

Omdat Nederland een multi-etnische samenleving is en kinderen met zeldzame mutaties (3) die niet in het panel zitten kunnen worden gemist, werd een fail-safe procedure ingebouwd.

Van alle kinderen met een $IRT \geq 100 \mu\text{g/l}$ bloed en $PAP \geq 1,6 \mu\text{g/l}$ bloed werd toch een sequencing ingezet als bij de DNA-stap geen mutaties werden gevonden. In 2013 volgde een aanpassing nadat drie kinderen werden gemist doordat bij sequencing een grote deletie werd gemist. Vanaf dat moment worden ook alle kinderen met één mutatie verwezen voor een zweetest om de diagnose te bevestigen.

Conclusie

Alle onderzochte strategieën presenteren goed. De IRT-DNA-sequencing strategie detecteerde één kind meer dat werd gemist met IRT-PAP. Ook leidt deze strategie tot minder fout-positieve uitslagen en dus minder verwijzingen en. IRT-PAP-DNA-sequencing heeft een hoge gevoeligheid voor het detecteren van CF en geeft minder detectie van dragers en milde varianten van CF. Deze strategie

werd in mei 2011 landelijk ingevoerd in Nederland. Over 2-3 jaar zal het screeningsprogramma voor CF worden geëvalueerd en waar nodig worden geoptimaliseerd.

Afkortingen

CF	Cystic Fibrosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CHOPIN	Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen In Nederland
DNA	Desoxyribonucleïne zuur
IRT	Immunoreactief Trypsinogeen
NSCK	Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde
PAP	Pancreatitis geassocieerd Proteïne
PPV	Positief voorspellende waarde
Seq	Sequencing

Tabel 1 Resultaten van de drie verschillende screeningsstrategieën met een afkapgrens van $60 \mu\text{g/l}$ voor IRT ($n=145,499$).¹⁶

	IRT/PAP	IRT/DNA/ sequencing	IRT/PAP/DNA/ sequencing
Test afwijkend n(%)	171 (0.12)	37 (0.025)	24 (0.016)
- CF met MI§	2	4	2
- CF, geen MI	19	20	19
- Fout positief	146	0	0
- Milde variant*	4	13	3
Test negatief	145,328	145,463	145,476
-geen CF	145,325	145,463	145,473
-CF, met MI§	2	0	2
-CF, geen MI	1	0	1
Dragers	0	67	8
Sensitiviteit (95% BI)	95.0% (73.1 to 99.7)	100% (80.0 to 100)	95.0% (73.1 to 99.7)
Specificiteit (95% BI)	99.897% (99.879 to 99.912)	100% (99.997 to 100)	100% (99.997 to 100)
PPV (95% BI)	12.3% (7.9 to 8.4)	64.9% (47.4 to 79.3)	87.5% (66.5 to 96.7)

* Kinderen met een dubieuze zweetest en/of een tweede mutatie met een onduidelijke klinische betekenis (milde variant) en een normale of dubieuze zweetest

§ Geëxcludeerd uit de analyse

IRT=immunoreactief trypsinogeen, PAP=pancreatitis-geassocieerd proteïne, DNA=Deoxyribonucleïnezuur, seq=sequencing CFTR gen, CF=Cystic Fibrosis, PPV=positief voorspellende waarde, MI=meconium ileus, BI=betrouwbaarheids interval

Literatuur

1. Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, et al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in The Netherlands. *Chest* 2005;128(4):2309-15.
2. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD001402.
3. Farrell PM, Kosorok M, Rock M, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
4. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141(6):804-10.
5. Lai H, Cheng Y, Cho H, et al. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004;159:537-46.
6. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119(1):19-28.
7. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2009;123(2):714-22.
8. Siret D, Bretaudeau C, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003;35:342-9.
9. Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011;96(12):1118-23.
10. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006;149(3):362-6.
11. Vernooij-van Langen AMM, Van der Pal SM, Reijntjens ATJ, et al. Parental knowledge reduces long term anxiety induced by false-positive test results after newborn screening for Cystic Fibrosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2014;1:334-344.
12. Vernooij-van Langen AMM, Reijntjens ATJ, Van der Pal SM, et al. To know or not to know, disclosure of a newborn carrier screening test result for cystic fibrosis. *Eur J of Med Genet* 2013;56(4):192-6.
13. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet* 2009;46(11):752-8.
14. Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, et al. Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics* 2006;118(5):1523-9.
15. Dutch Health Council. Newborn screening, publication 2005/01., 2005.
16. Vernooij-van Langen AM, Loeber JC, Elvers B, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax* 2012;67(4):289-295.
17. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007;44:25-34.
18. LeGrys VA, Rosenstein BJ, Doumas BT, et al. Sweat Testing: Sample Collection and Quantative Analysis; Approved Guideline-Second Edition. *NCCLS* 2000;20(14).
19. Vernooij-van Langen AM, Loeber JC, Elvers B, et al. The influence of sex, gestational age, birth weight, blood transfusion, and timing of the heel prick on the pancreatitis-associated protein concentration in newborn screening for cystic fibrosis. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(1):147-54.
20. van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AM, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros*.
21. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S53-66.
22. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *BMJ* 1999;80:118-122.
23. Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147(3):302-5.
24. Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, et al. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros* 2013;13(1):15-23.
25. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):263-71.
26. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics* 2009;123(2):338-46.
27. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113(6):1573-81.
28. Munck A, Dhondt JL, Sahler C, et al. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr* 2008;153(2):228-33.
29. Massie RJ, Olsen M, Glazner, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years' experience (1989-1998). *Med J Aust* 2000;172(12):584-7.
30. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test* 2008;12(1):25-35.



Correspondentie

A.M.M. Vernooij-van Langen
Kinderarts
Afdeling kindergeneeskunde
St Jansdal ziekenhuis
Postbus 138
3840 AC Harderwijk
0341-463750
amm.vernooi@stjansdal.nl

Het Myelo Dysplastisch Syndroom

Patrick Kromhout, Klinische Chemie, St. Antonius Ziekenhuis, locatie Utrecht

Het Myelo Dysplastisch Syndroom (MDS) is een verzamelnaam voor diverse clonale afwijkingen in de hematopoïetische stamcel, met een divers beloop. Hierdoor ontstaat enerzijds een zeer celrijk beenmerg met blasten en anderzijds een verstoorde uitrijping met cytopenie in verschillende cellijnen in het perifere bloed als gevolg. In 30% van de gevallen kan MDS overgaan in een acute myeloïde leukemie. MDS wordt vooral vastgesteld aan de hand van beenmerg- en cytogenetisch onderzoek. Op basis van de resultaten kan het type MDS worden vastgesteld. Momenteel is de FAB classificatie en de classificatie van de WHO in gebruik. Als de diagnose is gesteld, kan aan de hand van een score de prognose en beloop van de ziekte worden vastgesteld. Laboratoriumonderzoek is essentieel om de ziekte vast te kunnen stellen en het verloop te monitoren.

Myelo Dysplastisch Syndroom, kortweg MDS genoemd, is een clonale stamcel-ziekte met karakteristieke morfologische en klinische kenmerken (1-3). Vroeger werd de ziekte met allerlei benamingen omschreven, zoals preleukemie of oligoblastaire leukemie. Tegenwoordig worden deze kenmerken omschreven in de naam MDS. Myelo laat zien dat het beenmerg een rol speelt en dysplasie betekent abnormale vorm. Deze benaming doet veel meer recht aan de aandoening, omdat de verouderde term 'preleukemie' lang niet altijd opgaat. Slechts 30% van de MDS gevallen gaat uiteindelijk over in een acute leukemie.

Wat is MDS nu eigenlijk? MDS is een ziekte die zich op verschillende manieren kan uiten. Normaal gesproken deelt en differentieert de hematopoïetische stamcel in het beenmerg tot een bepaalde cellijn, waardoor we de normale bloedcellen in het bloed krijgen (figuur 1). Bij MDS is er een clonale afwijking in de hematopoïetische stamcel ontstaan. Hierdoor is er een ineffektieve hematopoïese en een verstoorde uitrijping van minimaal twee myeloïde cellijnen. Het beeld laat een (zeer) celrijk beenmerg zien, terwijl perifeer een cytopenie aanwezig is. De dysplasie is in een of meer cellijnen aanwezig (figuur 2 en 3). Hoe wordt de hematopoïetische stamcel aangetast, waardoor deze niet meer in staat is om normale gezonde cellen te produceren? Primair kan dit ontstaan door roken, blootstelling aan giftige stoffen zoals benzeen en waarschijnlijk ook virale infecties die de hematopoïe-

tische stamcel treffen. Secundair kan dit ontstaan door behandeling van eerdere aandoeningen. Patiënten die chemotherapie krijgen, komen vaak in contact met medicijnen met een alkylerende werking en patiënten die worden bestraald kunnen ook een beschadiging oplopen aan de hematopoïetische stamcel.

Diagnostiek

Vanwege het uiteenlopend beloop van deze ziekte, zullen de symptomen ook divers zijn. De casus in dit artikel laat dit zien. Soms heeft een patiënt helemaal geen symptomen en wordt de aandoening bij toeval ontdekt. Men kan zich voorstellen dat hoe meer aangetaste cellen het beenmerg vullen, des te minder gezonde cellen in het perifere bloed verschijnen.

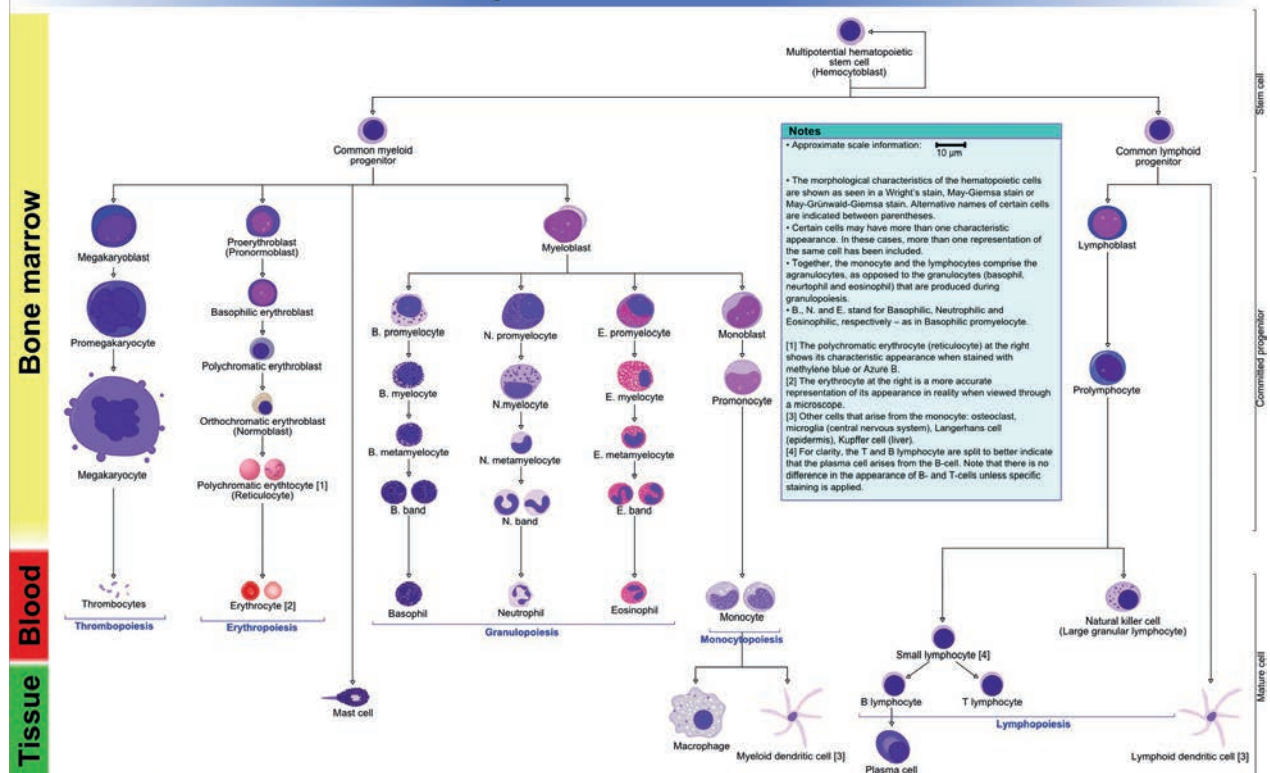
Hoe meer er een tekort is van een bepaalde cellijn, des te groter zullen de klachten zijn. De klachten zijn dan ook vaak gerelateerd aan (de mate van) het tekort van een desbetreffende cellijn. Bij een tekort aan erythrocyten, zal de patiënt bleek, zwak, kortademig en vermoeid kunnen zijn. Bij een tekort aan leukocyten is de weerstand laag, met allerlei infecties als gevolg. Een tekort aan trombocyten geeft een bloedingsneiging en kan gepaard gaan met petechiën. Verder ziet men soms gewichtsverlies, koorts en/of een vergroting van de milt en lever. Dit zijn duidelijk algemene klachten die duiden op een onderliggende aandoening, waarbij diagnostiek moet uitwijzen wat er aan de hand is.

De diagnostiek bij een vermoeden van MDS begint bij afwijkingen in het bloedbeeld. Deze kunnen zeer divers zijn en de moeilijkheid is dat deze afwijkingen ook bij andere ziektebeelden voor kunnen komen.

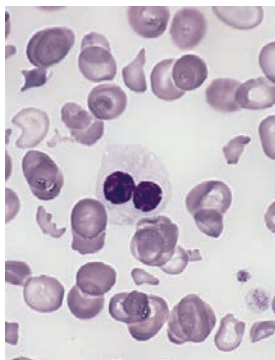
We zullen de meest voorkomende afwijkingen beschrijven. Bij het rode bloedbeeld zien we meestal een macrocytaire anemie, waarbij ook anisocytose vaak voorkomt. De cellen kunnen vaak als poikilocytose bestempeld worden. Als we naar het witte bloedbeeld kijken, zien we segmenten die hypogranulair kunnen zijn. Soms is er een pseudo Pelger-Huet aanwezig. Aan de andere kant kan er ook juist een hypergranulatieën/of hypersegmentatie zijn, of een linksverschuiving. Tenslotte kunnen ook de trombocyten afwijkingen vertonen. We kunnen hierbij denken aan een trombopenie, reuzentrombo's, of abnormale correlatie van de trombocyten.

De onbegrepen cytopenie en afwijkingen in ten minste twee cellijnen zal aanleiding geven om een beenmergonderzoek te verrichten om te zien wat er aan de hand is. Er wordt morfologisch naar de cellen gekeken en geteld hoeveel er van elke soort cel in het beenmerg zit. De eerste goede classificatie kwam van een groep Franse-, Amerikaanse- en Britse onderzoekers. Zij maakten de zogenaamde FAB classificatie. Hierbij wordt op basis van morfologisch onderzoek gekeken naar het percentage blastaire cellen in het bloed en beenmerg. Verder is de aanwezigheid van ringsideroblasten in het beenmerg belangrijk en het aantal

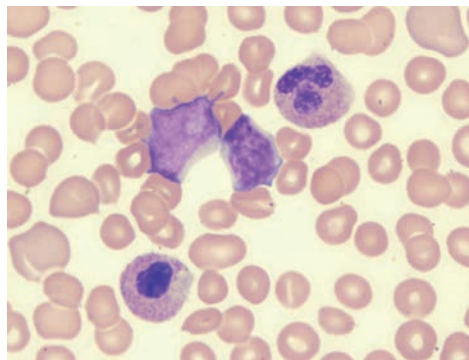
Hematopoiesis in humans



Figuur 1 De schematische weergave van hoe de multipotente hematopoietische stamcel in het beenmerg zich prolifereert en differentieert naar de diverse cellijnen in het perifere bloed.



Figuur 2



Figuur 3

Figuur 2 Bloedbeeld van een MDS-patiënt. Er zijn zowel in het witte, als in het rode beeld afwijkingen te zien. De neutrofiel granulocyt heeft hypogranulatie en een pseudo Pelger-Huet vorm. Het rode beeld laat poikilocytose zien.

Figuur 3 Bloedbeeld van een MDS-patiënt. In dit beeld zien we de typisch macroplane erythrocyten en is een blast te zien en een afwijkende neutrofiel granulocyt.

monocyten in het perifere bloed. De classificatie is in tabel 1 te zien. In 2001 kwam de WHO met een eigen classificatie die gebaseerd is op de classificatie van de FAB. De WHO maakt naast de morfologische diagnostiek, ook gebruik van de moleculaire-, cytogenetische- en immunologische diagnostiek. In 2008 is er een update gekomen door de WHO, waardoor er een tweede versie qua indeling is (tabel 2).

Daarnaast zal er verder moleculair onderzoek worden verricht om naar

het erfelijk materiaal te kijken. Ten slotte wordt er ook cytogenetisch onderzoek verricht. Dit kan in de helft van de gevallen verklaren hoe de aandoening is ontstaan en wat de prognose is. Zo kan de MDS zijn ontstaan, omdat (een deel van) van een of meer chromosomen mist, de zogenaamde deleties. Er kunnen ook meerdere kopieën van een chromosoom aanwezig zijn. Dit wordt duplicatie genoemd. Tenslotte is er ook een mogelijkheid van translocaties. Hierbij wordt er materiaal tussen chromosomen uitgewisseld. Zoals

gezegd kan er soms ook informatie worden verkregen over het beloop. Zo ziet men een gunstig verloop als er deleties zijn aan het chromosoom 5 of 20, terwijl bij veranderingen in chromosoom 7 de prognose minder gunstig is. Ook bij veranderingen in 3 of meer verschillende chromosomen, wordt vaak een minder gunstig verloop gezien.

Als al dit onderzoek is gedaan, moet aan de hand van de resultaten gekeken worden of er sprake is van MDS. Vanwege de diverse beelden die

Type of MDS	Percent of blasts in marrow (less than 5% is normal)
Refractory anemia (RA)	Less than 5% (normal amount)
Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)	Less than 5% (normal amount), plus more than 15% of abnormal red blood cells called ringed sideroblasts
Refractory anemia with excess blasts (RAEB)	5% to 20%
Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)	21% to 30%
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	5% to 20%, plus a large number of a type of white blood cell called monocytes

Tabel 1 De FAB-classificatie van MDS.

WHO classification of myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasias (11, 12)		
MDS subtype	Blood	Bone marrow
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCUD)	<1% blasts	<5% blasts
Refractory anemia (RA)	Uni- or bicytopenia	Dysplasia in ≥ 10% of cells of only one lineage
Refractory neutropenia (RN)		
Refractory thrombocytopenia (RT)		
Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	Anemia, no blasts	<5% blasts, ≥ 15% ring sideroblasts within erythropoiesis, exclusively dyserythropoiesis
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) with or without ring sideroblasts	<1% blasts Cytopenia <1000/μL monocytes	<5% blasts, signs of dysplasia in ≥ 10% of cells of 2 to 3 lineages
MDS with isolated del(5q)	<1% blasts Anemia, platelets often increased	Mostly typical mononuclear megakaryocytes, <5% blasts, isolated del(5q) abnormality
Refractory anemia with excess of blasts I (RAEB I)	Cytopenia <5% blasts <1000/μL monocytes	Uni- or multilineage dysplasia, blasts 5% to 9%, no Auer rods
Refractory anemia with excess of blasts II (RAEB II)	Cytopenia <20% blasts <1000/μL monocytes Auer rods may be found	Uni- or multilineage dysplasia, blasts 10% to 19%, Auer rods may be found
Unclassified MDS (MDS-U)	<1% blasts <1000/μL monocytes	<5% blasts
RCMD/RCUD with 1% blasts in blood		
MDS-typical chromosomal aberration without clear signs of dysplasia		
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasias		
Chronic myelomonocytic leukemia I (CMML I)	<5% blasts Uni- or bicytopenia >1000/μL monocytes No Auer rods	<10% blasts, dysplasia in >10% of cells of 1 to 3 lineages, no Auer rods
Chronic myelomonocytic leukemia II (CMML II)	<20% blasts Uni- or bicytopenia >1000/μL monocytes Auer rods may be found	<20% blasts, dysplasia in >10% of cells of 1 to 3 lineages, Auer rods may be found
Refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T)	Cytopenia >450 000/μL platelets <1% blasts	<5% blasts, >15% ring sideroblasts within erythropoiesis, dysplasia in >10% of cells of 1 to 3 lineages, no Auer rods, often t(8;16) and jk-2 mutations

WHO, World Health Organization; MDS, myelodysplastic syndromes

Tabel 2 De tweede versie van de WHO-classificatie (2008) van MDS.

TABLE 2

Definition of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) (21)

Scores	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetic risk group	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
Bone marrow blasts	<2%	—	3–4%	—	5–9%	>10%	—
Hemoglobin g/dL	>10	—	8–<10	<8	—	—	—
Platelets/ μ L	>100	50–<100	<50	—	—	—	—
Granulocytes/ μ L	>800	<800	—	—	—	—	—

Cytogenetic risk groups

	Cytogenetic abnormalities
Very good	del(11q), -Y
Good	Normal, del(20q), del(5q), single and double, del(12p)
Intermediate	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, any other single or double abnormality, independent clones
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 abnormalities including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities
Very poor	Complex: >3 abnormalities

Prognostic risk groups

	Points (IPSS-R)	Median survival time ^a	AML 20% ^b
Very good	<1.5	8.8	Usually not reached
Good	>1.5–3	5.3	10.8
Intermediate	>3–4.5	3	3.2
Poor	>4.5–6	1.6	1.4
Very poor	>6	0.8	0.73

^a In years; AML, acute myeloid leukemia. ^b Time until 25% of patients developed leukemia, in years.

Tabel 3 De IPSS-scoringstabel die een risicoprofiel geeft over het verloop van de ziekte.

WHO Prognostic Scoring System

Variable	0	1	2	3
WHO Category	RA RARS Sq	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype	Good	Intermediate	Poor	
Transfusion Requirement	No	Regular		

Karyotype as defined per IPSS
RBC transfusion dependency was defined as having at least 1 RBC transfusion every 8 wk over a period of 4 mo

Risk Group	Score	Median OS (mo)	AML Progression (2 y Cumulative Probability)
Very Low	0	141	0.03
Low	1	66	0.06
Intermediate	2	48	0.21
High	3-4	26	0.38
Very High	5-6	9	0.80

*BM fibrosis grade 2-3 shifts risk group by one step

Hematol Oncol Clin N Am 2014;20(10):443-45

*BM fibrosis grade 2–3 shifts risk group by one step

Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 443–457

Tabel 4 De WPSS-tabel over het verloop van de ziekte die gebaseerd is op de WHO-classificatie.

allemaal onder de verzamelnaam MDS kunnen vallen, zijn er in de herziene WHO-richtlijn van 2008 criteria opgesteld om tot de diagnose MDS te komen. Volgens deze richtlijn moeten er minimale kenmerken zijn om de diagnose MDS te kunnen stellen. De kenmerken zijn in 3 onderdelen gerangschikt:

A-criteria: beide kenmerken dienen aanwezig te zijn:

- Aanhoudende cytopenie in een of meer lijn(en) (anemie, neutropenie en/of trombopenie);
- Het uitsluiten van andere (niet)-hematopoïetische ziekte als primaire oorzaak van de cytopenie/dysplasie.

B-criteria: Er moet minstens één kenmerk uit onderstaand rijtje aanwezig zijn:

- dyserythropoïese en/of dysgranulopoïese en/of dysmegakaryopoïese in ten minste 10% van de cellen van een cellijn en/of >15% ring-sideroblasten (ijzerkleuring).
- 5–19% blasten in het beenmerg of 2–19% blasten in het bloed.
- Karakteristieke chromosomale afwijkingen (conventionele karyotypering/FISH).

Co-criteria: patiënten die voldoen aan de A-criteria, maar niet aan de B-criteria met typische kenmerken (bijvoorbeeld macrocytaire transfusieafhankelijke anemie):

- Afwijkend fenotype van erythroïde/myeloïde cellen in het beenmerg met duidelijke aanwijzingen voor een monoklonale populatie vastgesteld met flowcytometrie.
- Duidelijke moleculaire aanwijzingen voor een monoklonale cel

populatie vastgesteld met HUMARA-assay, of puntmutatie-analyse (bv RAS-mutaties).

- Aanhoudende en duidelijk afgenomen kolonievormende capaciteit van het beenmerg of circulerende progenitorcellen, vastgesteld met CFU-assay.

Eerder is al gezegd dat ongeveer 30% van de MDS-ziektebeelden, overgaan in een Acute Myeloïde Leukemie (AML). Formeel moet men dus ook kijken of het een MDS of een AML betreft, omdat dit gevolgen kan hebben voor de behandeling. In de regel wordt aangenomen dat als een MDS binnen een half jaar uitgroeit naar een AML, dat de patiënt al die tijd een AML heeft gehad en geen MDS. Een MDS komt ook meer bij oudere personen voor, maar kan ook op jongere leeftijd voorkomen.

Prognose

Als bekend is welke vorm van MDS een patiënt heeft en in welke mate de MDS zich presenteert, kan de hematoloog een prognose geven op het ziektebeloop. De hematoloog zal zich baseren op de zogenaamde International Prognostic Scoring System (IPSS) (tabel 3). Dit is een rekenmethode die een waarde toekent aan de hand van een aantal kenmerken. De hoogte van de score zegt iets over het vooruitzicht van de patiënt. In deze score wordt gekeken naar het Hb, het aantal segmenten, het aantal bloedplaatjes, het percentage blasten in het beenmerg en de chromosoomafwijking(en) die gevonden zijn. Naast het IPSS, is er ook nog het WPSS dat gebaseerd is op de WHO-indeling van MDS. In deze score zit de vorm van MDS, de gevonden chromosoomafwijking(en) en de transfusie behoefte van de patiënt (tabel 4). De uitkomst wordt ingedeeld in vijf risicogroepen. Als het type MDS en de prognose bekend is, kan de hematoloog in samenwerking met de patiënt een behandelplan opstellen die bij de omstandigheden en de wensen van de patiënt past. Dit varieert van afwachten, tot medicatie, transfundatie of stamceltransplantatie.

Casus (4)

Onderstaande casus laat zien hoe divers de behandeling van MDS kan zijn en hoe belangrijk de laboratoriumdiagnostiek is bij de behandeling van de aandoening. Door het heterogene beeld van MDS kunnen er diverse problemen ontstaan, zoals in onderstaande casus de verworven α -thalassemie. Aangezien zowel MDS als thalassemie gepaard gaat met een laag Hb, moet men met behulp van laboratoriumdiagnostiek tot een diagnose komen. Deze diagnose is belangrijk om de patiënt effectief te kunnen behandelen. Laten we eens inzoomen op de theoretische achtergrond van een verworven thalassemie.

Naast erfelijke afwijkingen in de hemoglobinesynthese, komen verworven verstoringen in de expressie van α - en β -globineketens relatief vaak voor. Bij aandoeningen van de myeloïde cellen wordt bij de helft van de patiënten een α/β -ratio tussen de 1,28 en 2,43 gevonden. Deze verhoogde ratio leidt in uiterst zeldzame gevallen tot een verworven α - of

$\beta\delta$ -thalassemie. Een verlaagde ratio ($<0,75$) kan aanleiding geven tot een verworven α -thalassemie. Ook een verworven α -thalassemie is een zeldzame aandoening; wereldwijd zijn slechts 80 patiënten beschreven. Op 13 patiënten na hebben al deze patiënten bij presentatie of in de voorgeschiedenis MDS. Om deze reden is er voor gekozen om alle hematologische neoplasieën met een verworven α -thalassemie te vatten onder de verzamelnaam α -thalassemie-MDS (ATMDS). Opvallend is dat een verworven α -thalassemie bij mannen zes keer vaker voorkomt dan bij vrouwen. Mogelijk hangt dit samen met het feit dat circa 75% van de patiënten een mutatie heeft in het X-chromosomale ATRX-gen, genaamd naar het fenotype dat hoort bij de somatische mutaties in dat gen; α -thalassemie/mentale retardatie/ X-chromosomaal gebonden. Het aantonen van deze mutaties is zeer complex en heeft daardoor momenteel (nog) geen toegevoegde diagnostische waarde. De huidige casus illustreert dat juist eenvoudige bepalingen aanwijzingen kunnen leveren in de richting van een verworven α -thalassemie.

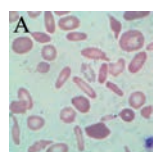
Casusbeschrijving

In 2003 werd bij een destijds 69-jarige gepensioneerd bakker een trombocytopenie en anemie geconstateerd. Na aanvullend onderzoek werd het myelo dysplastisch syndroom, type RAEB (FAB-classificatie) of

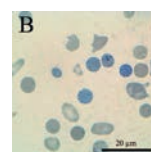
RAEB-I (WHO-classificatie) vastgesteld. Omdat hij niet behandeld wilde worden met intensieve chemotherapie, werd hij achtereenvolgens behandeld met ciclosporine-monotherapie en groeifactoren (erythropoëetine, later in combinatie met G-CSF). Begin 2005 bleken deze behandelingen onvoldoende effect te geven en werd de man transfusiebehoefstig (maandelijks circa 3 erytrocyten- en 2 trombocytenconcentraten). In het perifere bloed werd een bont erythrocytair bloedbeeld waargenomen met anisocytose en poikilocytose waarbij met name de echinocyten, schizocyten, elliptocyten en enkele blasten opvielen (figuur 4). Het beenmerg bestond voor 61% uit erytroblasten en 28% uit myeloïde blasten. Gedurende de behandelperiode was het MCV geleidelijk gedaald van 93 naar 81 fl (in de afwezigheid van ijzergebrek). In de periode maart-september 2005 ontving de patiënt als medicatie ATG, prednison en ciclosporine. Inmiddels is, na afbouwen van alle medicatie, de transfusiebehoefte van zowel erytrocyten als trombocyten duidelijk afgenomen (figuur 5).

Discussie

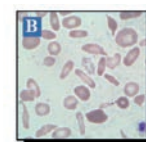
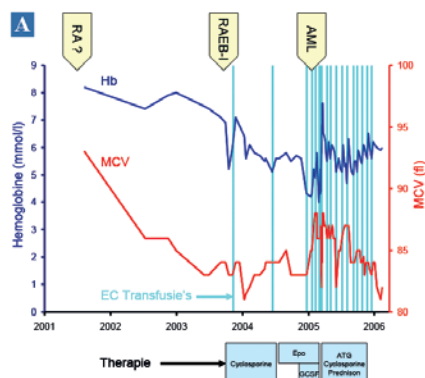
α -thalassemie wordt gekenmerkt door een tekort aan α -globineketens waardoor er een verschot aan β -globineketens ontstaat dat als β_4 -tetrameren (HbH) precipiteert in de erythrocyt. Met verlengde supravitaalkleuringen (bijvoorbeeld brilliantcresylblauw) kunnen de HbH-insluitels worden aangekleurd, waardoor het



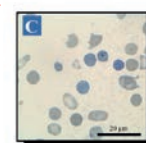
Figuur 4 Het rode beeld van de patiënt uit de casus. De afwijkingen in het rode beeld zijn duidelijk zichtbaar.



Figuur 6 De HbH-insluitels die zijn aangekleurd met een brilliantcresylblauw kleuring, waardoor de typische golfballen patroon ontstaat.



Figuur 5 Het Hb, MCV en de therapie van de patiënt in een grafiek uitgezet tegen de tijdperk en het ziektebeeld dat deze patiënt op dat moment had.



karacteristieke 'golfbal'-patroon zichtbaar wordt (figuur 6). Aangezien deze kleuring meestal niet routinematig wordt verricht, is het vaststellen van een (verworven) α -thalassemie afhankelijk van gericht onderzoek, veelal geïnitieerd door een alerte analist, klinisch chemicus of arts. Ook in de huidige casus werd pas later in de ziektegeschiedenis gericht onderzoek naar HbH verricht. Aanwijzingen om dit te doen waren een relatief laag MCV voor MDS (dalend van 93 fl naar 81 fl), een MCH van 1530 amol, terwijl dit bij presentatie nog 1960 amol was, en een bont erythrocytair bloedbeeld (figuur 4). Aangezien MDS-patiënten zelden een microcytair/hypochroom bloedbeeld hebben, kan een verlaagde MCV of MCH een aanwijzing zijn voor een verworven α -thalassemie. Bij MDS-patiënten hebben de afkappinggrenzen van MCV <80 fl en MCH <1700 amol een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 96% voor een verworven α -thalassemie. De veranderingen in het rode bloedbeeld gingen in bovenstaande patiënt gepaard met een verslechterd klinisch beeld en een sterke Hb-daling van 5,6 naar 4,3 mmol/l in één maand.

Het aantonen van een verworven α -thalassemie geschiedt door detectie van HbH. Naast een verlengde reticulocyten kleuring kunnen ook chromatografische en elektroforetische technieken worden gebruikt, maar een supravitaal kleuring blijkt het meeste sensitief voor een congenitale α -thalassemie zijn niet zinvol, omdat er bij ATMDs in principe geen sprake is van een mutatie/deletie in het α -globinegencluster of in de bijbehorende regulatoire domeinen. Bij 75%

van de ATMDs-patiënten worden daarentegen wel verworven mutaties gevonden in het ATRX-gen. Hoe ATRX, dat gecodeerd wordt op het X-chromosoom, de expressie van α -globine op chromosoom 16 remt, is onbekend, aangezien de meeste mutaties worden gevonden in het 'zinc finger'-domein dat gelijkenis vertoont met methyltransferases, behoort een regulerend effect op DNA-methylering tot de mogelijkheden. Analyse van ATRX-mutaties in bovenstaande patiënt werd tijdens de beschrijving van deze casus verricht.

De samenvallende detectie van α -thalassemie en de toegenomen transfusiebehoefte suggereren dat α -thalassemie bijdraagt aan de verslechtering van MDS. Inderdaad verergerde het microcytaire en grillige erythrocytaire bloedbeeld in gelijke tred met de verslechtering van de patiënt. Echter op dat moment was er ook sprake van een transformatie van MDS naar een erytroleukemie (AML-M6) die mogelijk ook voor de verhoogde transfusiebehoefte verantwoordelijk was. Een positieve rol voor α -thalassemie in deze transformatie is niet waarschijnlijk aangezien het percentage HbH-bevattende cellen over langere tijd vaak stabiel is of licht daalt. Er is slechts één casus bekend waarbij het HbH persisteert na transformatie naar AML. Ook het percentage transformaties van MDS naar AML is niet hoger indien dit gepaard gaat met α -thalassemie. De verworven α -thalassemie draagt echter wel bij aan de toegenomen dyserythropoëse en vergroot de transfusiebehoefte doordat HbH geen zuurstof kan afstaan.

Conclusie

Een verworven α -thalassemie is een relatief zeldzame aandoening bij MDS en heeft klinische implicaties omdat bij het transfusiebeleid rekening moet worden gehouden met het verminderde zuurstoftransport van de eigen erythrocyten. Belangrijke aanwijzingen voor een verworven α -thalassemie bij MDS zijn een relatief microcytair en hypochroom bloedbeeld in afwezigheid van ijzergebrek. De diagnose kan worden bevestigd door het aantonen van 'golfballen'.

Dankwoord

De auteurs willen Dr. C.L. Harteveld (laboratorium voor hemoglobinoopathiën en rode cel diagnostiek van het LUMC) en Dr. D.R. Higgs (MRC molecular haematology unit, John Radcliffe Hospital, Oxford) danken voor hun bijdrage aan de moleculaire analyse van het ATRX-gen (figuur 5).

Literatuur

1. *Essential Haematology 4th edition*; AV Hoffbrand, JE Pettit, PAH Moss; Blackwell Science Ltd; Malden Massachusetts USA 2005
2. *NTvH 1-2-2004 60-65; Het myelodysplastische syndroom: diagnostiek en risicoanalyse; overzichtsartikelen PW Wijermans*
3. *Handboek Hematologie*; B. Löwenberg, CJ Ossenkopp, T de Witte et al; uitgeverij de Tijdstroom Utrecht 2010
4. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 199-200 Verworven α -thalassemie bij het myelodysplastisch syndroom (MDS) AK. Boer, MCJC Legdeur en J. Slomp*

Analyse-bewaarband bestellen?

Kijk op www.nvml.nl
pagina Leden (inloggen)/Ledenservice



Diagnostiek belangrijk voor behandeling van *Trichophyton tonsurans*

A. van der Staal¹, K. van der Slikke-Verstraten², F. Groenendijk-Beijersbergen van Henegouwen³

1. Microbiologisch Analiste, Medische Microbiologie ZorgSaam Terneuzen

2. Sociaal verpleegkundige Infectieziektenbestrijding, GGD Zeeland

3. Arts Infectieziektenbestrijding, GGD Zeeland

Aan de hand van een casus wordt het belang van specifieke laboratoriumdiagnostiek bij hardnekkige schimmelinfecties toegelicht. De casus omschrijft een langdurige tinea-uitbraak op een kinderdagverblijf. Deze uitbraak kon met een regulier antimycoticum niet worden bestreden. Met een goede diagnose werd een juiste behandeling ingezet. Vervolgens wordt in dit artikel ingezoomd op de veroorzaker zelf en de wijze van diagnosticeren

Casusomschrijving

Een kinderdagverblijf in Zeeland heeft meerdere kinderen en medewerkers met ringwormklachten op de huid en in het haar. Ondanks diverse maatregelen blijven toch (her-)besmettingen plaatsvinden. Bij klachten wordt gelijk gestart met een antimycoticum (miconazolnitraatzalf), zonder tussenkomst van een arts en zonder een diagnose. De GGD wordt ingeschakeld om de uitbraak in te dammen. De GGD dringt aan op laboratoriumdiagnostiek. De behandeling was echter al gestart, wat de diagnostiek onbetrouwbaar maakt. Bij het smeren met antimycoticum wordt de schilfervorming minder, waardoor er geen schilfers meer kunnen worden afgenomen. Uiteindelijk is het gelukt om materiaal af te nemen wat geschikt is voor onderzoek. De schimmelkweek laat een *Trichophyton tonsurans* zien, een schimmel die een intensieve en langdurige behandeling vergt. Miconazolnitraatzalf is hierbij niet afdoende. Eenmaal de juiste therapie ingezet, komen er geen nieuwe gevallen meer bij.

Meldingsplicht

Wanneer zich in een instelling zoals een school of kinderdagverblijf twee of meer gevallen van huiduitslag voordoen binnen twee weken, dan hoort de instelling dit bij de GGD te melden op basis van artikel 26 van de Wet Publieke Gezondheid. Individuele gevallen zijn niet meldingsplichtig.

Rol GGD

De GGD kan in bepaalde gevallen, bijvoorbeeld bij langdurige infectie-uitbraken, besluiten actief te zoeken naar symptomatische gevallen in het gezin, op school of in de instelling. Als er aanwijzingen zijn dat meerdere kinderen in een klas of groep een (huid)infectie hebben, voert de GGD contactonderzoek uit.

Tinea, een schimmelinfectie van de huid of haar

Tinea wordt overgebracht via sporen van de schimmel. De sporen verspreiden zich via huidschilfers en haren. De incubatietijd is 10 dagen tot 3 weken. De klachten (ook in deze casus) uitten zich op het lichaam (tinea corporis) en/of op de behaarde hoofdhuid (tinea capitis).

Tinea corporis

Op de gladde huid veroorzaakt *Trichophyton tonsurans* cirkelvormige letsels die vanuit het centrum langzaam groter worden. De randen kunnen rood en schilferig zijn. Ringworm, de naam die van oudsher in de volksmond gebruikt wordt voor zo'n infectie, wordt hierdoor duidelijk, maar met wormen heeft het niets te maken. *Trichophyton tonsurans* behoort tot de groep van dermatofyten. Deze schimmels leven op de bovenste laag van de huid, de hoornlaag. Ze groeien niet in de diepte, wel kunnen ze in de haarzakjes doordringen. Ook andere dermato-



Figuur 1 Ringworm op schouder

fyten-soorten kunnen ringworm veroorzaken.

Tinea capitis

De schimmelsporen ontkiemen op de huid met groei in de omgeving en dringen vervolgens binnen in de haarfollikels, langs de haarschacht, in de richting van de haarpapil waar het haar ontstaat. Ze penetreren de haarpapil op het niveau van actieve keratinisatie en groeien in het haar (endothrix-) mee naar buiten. Tijdens hun groeiproces in het haar breken de hyfen in stukjes en vormen sporen. Er is géén vernietiging van de cuticula. Op de behaarde hoofdhuid veroorzaakt *Trichophyton tonsurans* vele kleine plaques. Niet alle follikels zijn aangetast, maar de haren die aangetast zijn, breken af vlak bij de huid. Dit fenomeen noemt men Trichofytie.

Andere soorten dermatofyten hebben andere uitingsvormen:

- Microsporie: op de behaarde huid worden schilferige plaques

gevormd en haren breken af enkele mm boven de huid. Dierlijke bron opsporen is verstandig. Bv *Microsporum canis*: katten.

- Kerion: op de behaarde hoofdhuid ontstaan letsels met uitgesproken inflammatie en zwelling met verlies van haren doordat de huid wordt aangetast. Er kunnen kettingen van sporen aan de buitenzijde van het haar ontstaan (ectothrix) en ook filamenten in het haar. Bijvoorbeeld *Tr. mentagrophytes complex* en *Tr. verrucosum*.
- Favus: op de behaarde hoofdhuid ontstaan ingezonken plaques met gele korsten rond de follikel. De haren breken niet af maar vallen uit: alopecie. Geur is kenmerkend! *Tr. schoenleinii*.

Patiëntgebonden factoren bij een schimmelinfectie

Wat kan van invloed zijn op het wel of niet krijgen van een schimmelinfectie?

- Lokale factoren: trauma bij krabben van huisdieren, scheren, afdekking (luier, gips, verband enz.), transpiratie, hygiëne problemen, slechte doorbloeding. De rol van patiënten met athlete's foot en verspreiding in de omgeving (zwembaden, douches, fysiotherapie).
- Socio-economische factoren, vooral bij tinea capitis (gemeenschappelijk gebruik van kammen, bedden, overbezetting en dicht op elkaar wonen, contact met dieren).
- Algemene factoren: ondervoeding, circulatiestoornissen, rol van celgebonden immuniteit, zoals onder andere aids. *Tr. tonsurans* is praktisch verdwenen, maar duikt regelmatig op bij de autochtone bevolking in Europa. De oorsprong is echter vaak Afrikaans.
- Leeftijd: tinea capitis komt vooral voor bij kinderen: geneest bij de puberteit door sterkere werking van lipiden op de huid, maar her-besmetting is mogelijk.
- Immuniteit: normaal ontstaat er geen beschermende immuniteit maar na een dermatofytose met een zoöfiel ontstaat er toch minder kans om opnieuw geïnfecteerd te worden.

In onze casus is met name het socio-economische aspect belangrijk. Op een kinderdagverblijf is er intensief en

veelvuldig contact met de kinderen. Bijvoorbeeld tijdens de verzorging en de eetmomenten. Daarnaast speelt de leeftijd van de personen met klachten een grote rol, het betrof veel kinderen in de leeftijdsgroep 0-4 jaar. Ook waren er pedagogisch medewerkers met klachten. Dit is te verklaren doordat zij veelvuldig contact hebben met kinderen met klachten. Er werd aandacht geschonken aan hygiëne omtrent verkleedkleden, beddengoed, een stoffen bank. Op het moment dat bleek dat hygiënemaatregelen en toepassen en gebruiken van een standaard antimycoticum niet afdoende waren, werd gehamerd op het belang meewerken aan afname diagnostiek.

Afname en diagnostiek

Belangrijk is dat de monsternamen juist gebeurt.

- De geïnfecteerde huid/nagel/haar mag nog niet behandeld zijn.
- De juiste manier van afname: van de huid neemt de arts schilfers af, zendt haren in of stuurt (delen van) nagels in.
- Haren worden bij voorkeur in zijn geheel ingezonden, de haarwortel is belangrijk.
- Bij "ringworm" groeit de schimmel van de binnen naar de buitenkant van het ringvormige letsel. Afname van de buitenste ring (jongste deel van de schimmel) geeft dan ook de meeste kans op groei in vitro.

Beoordeling diagnostiek

Er wordt de eerste dag een KOH-preparaat gemaakt. Het doel van een KOH-preparaat is het beter zichtbaar maken van schimmeldraden, sporen en gisten tussen de cellen van schilfers en nagels. Het principe berust op het feit dat door de inwerking van loog (KOH) de keratine in huid en nagels wordt aangetast, terwijl de chitine van de hyfenwand veel langer bestand blijft en als intacte of in stukjes uit elkaar gevallen hyfen contrasteert met de cellen in het preparaat. Parker blue black inkt in de KOH-oplossing zorgt dat de achtergrond aangekleurd wordt.

Afhankelijk van de aard en herkomst van het materiaal, worden verder specifieke voedingsmedia ingezet. Grotere stukken (haren, nagels schilfers) worden in kleine stukjes

gesneden. Bij nagels wordt met een scalpel de binnenkant afgeschraapt. De op deze manier ontstane kleine schilfers volstaan prima voor microscopie en het in zetten van de kweek. Tevens is dit ook het deel waar de schimmel het eerste groeit en ook het meest geschikt.

Delen materiaal worden op minimum twee plaatsen aangebracht op DTM (speciaal voor dermatofyten), mout (rijke bodem) en Sabouroud (algemene gist/schimmel) bodem. De voedingsbodems worden bij 27 graden geïncubeerd en wekelijks beoordeeld. In totaal blijven de platen vijf weken staan, om langzaam groeiende schimmels de kans te geven te groeien.

Bij verdachte groei worden er preparaten gemaakt en microscopisch beoordeeld. Eventueel wordt de schimmel overgeënt op andere voedingsbodems waaronder een Verdunde Sabouroud, een 'arme' voedingsbodem die sporenvorming bevordert. Karakteristieke sporen zijn belangrijk bij de determinatie.

Trichophyton tonsurans

Tr. tonsurans is over het algemeen na één week zichtbaar.

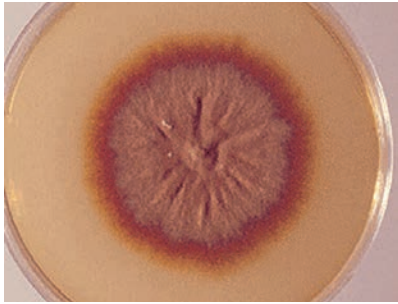
- Macroscopie: Hij groeit crème-achtig tot beige, is kort en poeder-achtig op alle bodems. De achterkant van de bodem wordt na verloop van tijd bruinrood.
- Microscopie: de sporen hebben verschillende vormen, vaak lang maar ook rond of ballonvormig, die veelal op de draad (hyfe) blijven zitten.

Microscopie vanaf de Sabouroud geeft vaak verdikte delen te zien in het preparaat, de zogenaamde Chlamydo-sporen. Wanneer alle kenmerken overeenkomen, kan de naam worden doorgegeven en evt. actie worden ondernomen.

Tegenwoordig is in gespecialiseerde laboratoria ook PCR mogelijk als diagnostische techniek. De meest voorkomende schimmels kunnen daarmee gedetermineerd worden. Omdat dit een specifiek onderdeel is van de laboratoriumdiagnostiek, wordt dit buiten beschouwing gelaten.

Behandeling

De therapie van een infectie met



Figuur 2 Trichophyton tonsurans, groei op Sabouroud agar



Figuur 3 Microscopie, 400x vergroting, sporen op de hyfe



Figuur 4 Microscopie: detail, 1000x vergroting

T. tonsurans bestaat uit langdurige behandeling met een oraal antimycoticum (Lamisil, Trisporal of Griseofulvine). De behandelduur varieert van twee weken (Lamisil en Triporal) tot 6 weken (Griseofulvine). De effectiviteit van de behandeling ligt tussen de 86% (Triporal), 92% (Griseofulvine) en 94% (Lamisil) (1,2).

Literatuur

1. Gupta AK, Adam P, Dlova N et al. Therapeutic options for treatment of tinea capitis caused by trichophyton species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. *Pediatric Dermatology* 2001; 18: 433-438
2. Frielander SF, Aly R, Krafchik B et al. Terbinafine in the treatment of Trichophyton tinea capitis: a randomised, double-blind, parallel-group, duration-finding study. *Pediatrics* 2002; 109: 602-607

Bronnen beeldmateriaal

- Figuur 1. <https://www.dermquest.com/image-library/image/5044bfd1c97267166cd67335>
- Figuur 2. <https://mycology.adelaide.edu.au/gallery/dermatophytes/>
- Figuur 3. <http://thunderhouse4-yuri.blogspot.ca/2012/09/microsporum-tonsurans.html>
- Figuur 4. https://en.wikipedia.org/wiki/Trichophyton_tonsurans

Evolutie van de dermatofyten (Summerbell & Gräser)

Phylogenetische studies (ITS) tonen aan dat de pathogene huidschimmels geofiele voorouders hebben, die in de bodem leefden. Ze behoren tot een groep schimmels die in staat zijn keratine afkomstig van dieren af te breken.

- In den beginne... waren er dus alleen de geofiele dermatofyten die in vitro in staat zijn keratine te hydrolyseren door de vorming van 'perforerende organen' die van buiten in de haar dringen. Sommige zijn sporadische verwekkers van tinea (bijvoorbeeld *Microsporum gypseum* bij kinderen of *Microsporum praecox* bij paardrijders). Vanuit grond kan men via haren, manen, veren als lokaas al of niet pathogene dermatofyten en andere keratinofielen isoleren.
 - De eigenschappen van deze dermatofyten zijn: ze worden nooit teruggevonden bij dieren, ze hebben een seksuele voortplanting, ze hebben een overvloedige en dimorfe sporenvorming, ze ontwikkelen perforerende organen (ze leven dan ook van achtergebleven keratine in de bodem en kunnen zo ook haren binnendringen), ze produceren urease en zijn niet afhankelijk van bepaalde vitamines.
- De tweede groep bevat de zoöfielen, afkomstig van dieren. Er is gastheerspecificiteit.
 - Sommige hebben nog kenmerken van de geofielen (seksuele voortplanting, veel sporen, perforerende organen): bijvoorbeeld *Microsporum canis* of bepaalde dermatofyten van het *Trichophyton*

mentagrophytes complex. Men noemt ze ook 'soil associated', hun oorsprong is de aarde.

- Anderen hebben geen seksuele vorm meer zoals *Trichophyton verrucosum*, hebben een arme morfologie met weinig sporenvorming, geen perforerende organen (ze gebruiken alleen de keratine op het dier), ze zijn urease negatief en worden 'not-soil associated' genoemd.
- Ten slotte zijn er de antropofielen die alleen bij de mens voorkomen: bijvoorbeeld *Trichophyton tonsurans* (waar we het in dit artikel over hebben), *Trichophyton rubrum* en *Trichophyton interdigitale* (meest voorkomende dermatofyten in Nederland), Theoretisch zouden ze alle kenmerken van de 'non-soil associated' moeten hebben.

Infectiebronnen

- Geofielen die potentieel pathogeen zijn: saprofytair vormen rechte reeks vanuit de bodem.
- Zoöfielen: parasitaire vormen van de dieren, hetzij rechte reeks van een besmet dier, hetzij via een gezonde drager (of voorwerp).
- Antropofielen: parasitaire vormen afkomstig van de mens, hetzij door rechtstreeks contact met een besmette persoon, hetzij via gezonde dragers of besmette voorwerpen.

De tineae door zoöfielen en antropofielen zijn besmettelijk voor de mens.

Point-of-care lactaat bij ongeboren baby's: grote voordelen bij een kleine hoeveelheid bloed

R. van Horssen, P. van Vuuren, B.S. Jakobs, Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium & Trombosedienst (KCHL), Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg

Tijdens een bevalling is het lastig in te schatten hoe de conditie van de ongeboren baby is. In de verloskamer kan naast het uitvoeren van een hartfilmpje en het meten van de baarmoederactiviteit, ook bloedonderzoek vaak erg nuttig zijn. Tijdens dit zogenaamde microbloedonderzoek (MBO) wordt in het bloed van de ongeboren baby onder andere de pH, pO₂ en base excès gemeten. Zowel de afname zelf, als het verkrijgen van voldoende bloed voor de bloedgas analyse in het laboratorium is vaak erg lastig. Hierdoor lukt een groot aantal van deze belangrijke bepalingen niet. Met de komst van nieuwe point-of-care (POC) testen groeit ook het aantal mogelijkheden om steeds meer parameters met POC-apparatuur te meten, meestal in zeer kleine hoeveelheden bloed (een druppel is vaak al voldoende). Aangezien bij ongeboren baby's de hoeveelheid lactaat (melkzuur) indicatief is voor de zuurgraad, biedt het meten van lactaat veel mogelijkheden. Inmiddels zijn er een aantal POC-lactaat apparaten op de markt. Het is uiteraard essentieel dat deze metingen goed en betrouwbaar zijn. Hier beschrijven we de analytische validatie van twee POC-lactaat meters in vergelijking met routine bloedgas analyzers voor het gebruik op de verloskamer.

Lactaat is een metaboliet dat wordt geproduceerd onder omstandigheden van stress. Een voorbeeld hiervan is ischemie of hypoxie, een tekort aan zuurstof. Als gevolg van een verhoogde lactaatproductie treedt verzuring op, ook wel metabole acidose genoemd. Het meten van lactaat in bloed is een directe indicatie voor mogelijk medisch ingrijpen. Naast het voorkomen bij ischemie is het ook een marker voor sepsis, waarbij het lactaat wordt geproduceerd door bacteriën.

Bij een ongeboren baby is lactaat ook een zeer belangrijke parameter. Het geeft direct informatie over het bestaan van foetale nood (de 'zure baby'), wat een reden is om de bevalling te bespoedigen. Om de conditie van de ongeboren baby in te schatten, wordt op de verloskamer een cardiotocografie gedaan. Hierbij wordt, naast de hartfrequentie van de baby, ook de activiteit van de baarmoeder gemeten (1). Soms is naast deze metingen bloedonderzoek nodig bij de ongeboren baby. Dit bloed wordt afgenomen door middel van een snede in

de schedel van het ongeboren kind. Een lastige en onprettige afname dus. In dit bloed (MBO) wordt de pO₂, pH en base excès gemeten. Dit gebeurt meestal met een bloedgas analyzer waarbij er naast de genoemde parameters ook andere metingen en berekeningen worden gedaan (pCO₂, sO₂, bicarbonaat, glucose). Deze uitslagen zijn van groot belang omdat foetale nood als gevolg van een metabole acidose geassocieerd is met een slechte start van de baby (2).

Helaas mislukken veel van deze metingen omdat er niet voldoende materiaal is om de bloedgasanalyse uit te voeren. Voor een meting heeft het apparaat 40 – 90 µl bloed nodig, afhankelijk van het type/merk. Als gevolg van een tekort aan materiaal en de moeilijke afname, mislukt de analyse bij 1 op de 5 van de MBO afnamen (3). Omdat lactaat verantwoordelijk is voor het ontstaan van een metabole acidose en omdat het met een POC-stripanalyse in 1 µl bloed gemeten kan worden, is dit een zeer aantrekkelijk alternatief.

Uit recent onderzoek is gebleken dat de lactaat-waarde de conditie van het ongeboren kind (dus: is er sprake van een metabole acidose ja of nee?) net zo goed kan inschatten als de pH (4,5). Om de analytische prestaties van de lactaat stripanalyse te bepalen, hebben we een validatie studie gedaan met materiaal uit navelstrengbloed van pasgeboren baby's. Dit navelstrengbloed blijkt een goed alternatief voor het foetale bloed dat wordt afgenomen bij een MBO om de conditie van de baby te bepalen (6). Aangezien er vanuit het navelstrengbloed voldoende materiaal komt, hebben we gekozen voor een drie-punts vergelijkende studie. Hierbij zijn een POC-stripanalyse (StatStrip-Lactate), een POC cartridge analyse (iSTAT1-CG4+) en de routine bloedgas apparatuur (ABL-735) met elkaar vergeleken. Het voordeel van de stripanalyse is dat er maar een klein volume nodig is om lactaat te meten in tegenstelling tot de cartridge analyse. Bij zowel de POC-cartridge analyse als de routine bloedgas apparatuur is 90 µl materiaal nodig. Maar daartegenover staat dat er meer

parameters worden gemeten dan enkel lactaat. Voor deze analytische validatie studie zullen enkel de lactaatwaarden met elkaar worden vergeleken.

Methode

Op de verloskamers is navelstrengbloed afgenomen bij 66 pasgeboren baby's en geanonimiseerd. Via de lokale Medisch Ethische Toetsingscommissie is bepaald dat voor dit soort validatie onderzoek geen informed consent nodig is. Het materiaal werd opgestuurd naar het laboratorium en daar werd de lactaatconcentratie bepaald als onderdeel van de bloedgasanalyse met de ABL-735 (Radiometer). Gelijktijdig werd er lactaat gemeten met de StatStrip-Lactate (Nova Biomedical) en werd de CG4+-cartridge gevuld voor bepaling van het bloedgas, inclusief lactaat, met de iSTAT1 (Abbott). De lactaat concentraties werden vergeleken tussen de drie analyzers. Om de precisie van de POC-apparaten te bepalen is er op 11 afzonderlijke dagen controle materiaal gemeten, in duplo, volgens het zogenaamde EP-5 protocol. De resultaten werden verwerkt en statistisch geanalyseerd met EP-Evaluator (Rhoads) waarbij verschillende statistische parameters kunnen worden vergeleken.

POC Lactaat meetprincipe

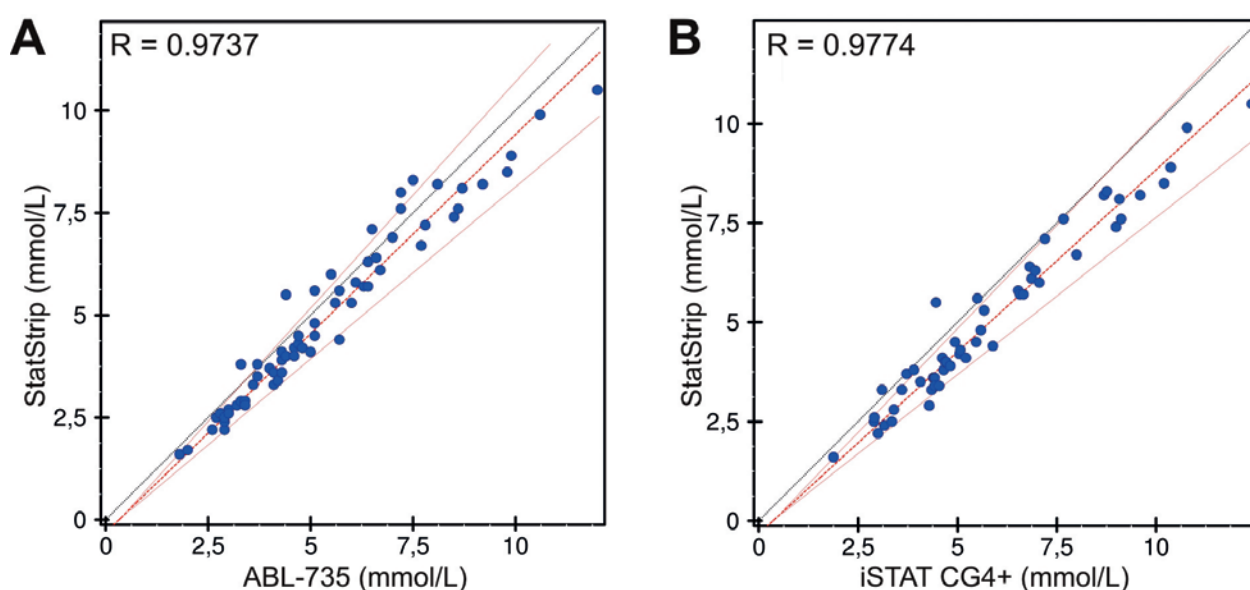
Bij de StatStrip-Lactate wordt een druppel bloed tegen de teststrip aangehouden en door capillaire werking in de teststrip gezogen. Een volume van minder dan 1 µl is reeds voldoende voor een succesvolle meting. Lactaat in het monster reageert met het enzym lactaatoxidase op de teststrip, waardoor een kleine elektrische stroom geproduceerd wordt. Het apparaat meet de hoeveelheid stroom en zet dit om in een waarde, die afgelezen kan worden op het scherm. Hoe hoger de bloedlactaatspiegel, hoe sterker de stroom.

De teststrip bevat 3 microwelletjes, waarbij het laatste welletje als controle wordt gebruikt voor het vullen van de teststrip. Bij de iSTAT-1 wordt er een ruime hoeveelheid bloed (90 µl) in de CG4+-cartridge gebracht door er een gevulde capillair tegen te houden. In het monster wordt lactaat ampèrometrisch bepaald. Het enzym lactaatoxidase, geïmmobiliseerd in de lactaatbiosensor, zet lactaat selectief om in pyruvaat en waterstofperoxide (H_2O_2). Het vrijgekomen waterstofperoxide wordt aan een platina-elektrode geoxideerd, zodat er een stroom ontstaat die proportioneel is aan het lactaatgehalte in het monster. De meetprincipes van de verschillende

POC-apparaten zijn dus goed vergelijkbaar.

Resultaten

In bloed van 66 navelstrengen is de lactaatconcentratie gemeten en vergeleken tussen de drie verschillende analyzers. De vergelijkingen tussen de StatStrip-Lactate en de ABL-735 en tussen de StatStrip-Lactate en de iSTAT-CG4+ staan in Figuur 1. Er werden waarden gemeten over een breed meetgebied: 1.9 – 12.4 mmol/L. De correlatie tussen de verschillende metingen was goed: $R=0.9737$ voor de StatStrip-Lactate versus de ABL-735 en $R=0.9774$ voor de StatStrip-Lactate versus de iSTAT-CG4+. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van het materiaal, werden er voor deze laatste vergelijking 54 monsters gemeten. Duidelijk te zien in Figuur 1B is dat de iSTAT-CG4+ over het gehele meetgebied iets hogere waarden meet ten opzichte van de StatStrip-Lactate. Uit de precisie metingen blijkt dat dit komt doordat de StatStrip-Lactate een kleine negatieve Bias heeft ten opzichte van de ABL-735 (Tabel 1). De Total Allowable Error is op 13.6% gesteld, in principe is dit de analytische imprecisie. Dit is minder dan de helft zoals het is opgegeven in internationale tabellen (30.4%). De reden hiervoor is dat de



Figuur 1 Lactaatconcentraties gemeten in navelstrengbloed. A) Methode vergelijking tussen de StatStrip-Lactate en de ABL-735. B) Methode vergelijking tussen de StatStrip-Lactate en de iSTAT-CG4+. Als spreidingsgebied (Total Allowable Error, rode dunne lijnen) is 13.6% gebruikt. De rode stippellijn geeft de correlatie weer en de zwarte stippellijn is de $x=y$ lijn.

biologische variatie bij verhoogde lactaat concentraties een stuk lager is dan bij normaalwaarden (7).

Van de twee POC-apparaten is de precisie bepaald waarvan de resultaten in Tabel 1 staan. De gevonden variatiecoëfficiënt (VC) voor lactaat was 5.5% voor de StatStrip-Lactate en 1.1% voor de iSTAT-CG4+. Hiermee vallen ze ruim binnen de gestelde eisen van de firma's en de biologische variatie. Aangezien de lactaatwaarde voorspellend is voor een metabole acidose hebben we de sensitiviteit, specificiteit en de positief en negatief voorspellende waarde uitgerekend van een verhoogd lactaat (> 6.6 mmol/L) bij een milde en ernstige acidose. De positief voorspellende waarde van een lactaat > 6.6 mmol/L voor een pH < 7.20 was 92% voor de StatStrip-Lactate en 94% voor de iSTAT-CG4+. De andere gevonden waarden staan in Tabel 2.

Conclusies

De twee POC-apparaten voldoen aan de eisen die gelden voor een analytische validatie, beide meters zijn goed voor zowel de meetonnauwkeurigheid en de correlatie met de referentiemethode. Aangezien er in de verloskamers bij de vraagstelling: foetale nood, slechts zeer beperkt materiaal beschikbaar is, is de StatStrip-Lactate de eerste keuze. Op afdelingen waar de hoeveelheid materiaal geen issue is, kan de iSTAT-1 meter worden overwogen. Echter andere belangrijke zaken zoals deskundigheid van het personeel en de financiële gevolgen tegenover de behaalde tijds winst moeten ook worden meegewogen. Met de uitkomst van lactaat, gemeten in 1 µl, kan veel worden besloten en bovendien wordt het aantal mislukte bepalingen in foetaal bloed drastisch verminderd. Na de analytische validatie zal er een klinische validatie volgen op de verloskamer met foetaal bloed. Hierbij kan gekeken worden naar de klinische uitkomst als gevolg van een beslissing gebaseerd op de gemeten lactaat. Deze klinische validatie kan parallel aan de implementatie worden opgezet.

POC in de verloskamer

Na de analytische validatie van de StatStrip-Lactate is de meter geïnstal-

	Analytische Imprecisie ^a	Analytische Error (TEa) ^a	CV (Firma)	CV (gemeten)	Bias (vs ABL-735)
StatStrip-Lactate	13.6	30.4	9.1	5.5	-5.3
iSTAT-CG4+ Lactate	13.6	30.4	3.7	1.1	1.6

^a Analytische Imprecisie en TEa volgens www.westgard.com. Getallen zijn in procenten (%)

Tabel 1 Overzicht van de gevonden resultaten precisie metingen met de StatStrip-Lactate en de iSTAT-CG4+.

Lactaat > 6.6 mmol/L		
	pH < 7.20	pH < 7.05
StatStrip		
Sensitiviteit (%)	25	60
Specificiteit (%)	83	97
PPV (%)	92	92
NVV (%)	12	80
iSTAT-CG4+		
Sensitiviteit (%)	35	70
Specificiteit (%)	83	88
PPV (%)	94	78
NVV (%)	14	83

PPV, positief voorspellende waarde; NVV, negatief voorspellende waarde

Tabel 2 Overzicht van de testeigenschappen van het meten van lactaat met de StatStrip-Lactate en de iSTAT-CG4+ en de voorspellende waarde voor een metabole acidose.

leerd in de verloskamers. Voor goed en verantwoord gebruik, moet er een aantal zaken worden geregeld vooral op IT-gebied en scholing. Een verloskundige is immers geen analist. Om de IT-koppeling te testen is in eerste instantie de meter zo ingesteld dat alle uitslagen in de middleware worden tegengehouden. Nadat dit was gerealiseerd volgde de scholing. Het is immers de bedoeling dat de arts-assistenten gynaecologie en klinisch verloskundigen eerst instructie krijgen en een testmeting uitvoeren met een testpatiënt. Als de medewerkers instructie hebben gehad én een testmeting hebben uitgevoerd, mag de meter gebruikt worden bij patiënten. Uitslagen worden automatisch door- gestuurd naar het ZIS. De medewer-

kers hebben 3 maanden de tijd om te wennen aan de meter en daarna wordt er een toets gemaakt en bij goed gevolg zijn de medewerkers voor 2 jaar gecertificeerd. Na elke 2 jaar volgt er een herhaling van de toets. Op deze manier wordt de bekwaamheid van de medewerkers gewaarborgd. De kwaliteit van de POC-meter wordt elke maand gecontroleerd door het laboratorium door middel van een eerstelijns kwaliteitscontrole. Gebeurt dit niet, dan blokkeert de meter automatisch. Voortgang van metingen en scholing wordt vanuit het laboratorium gevolgd. Door deze aanpak worden naast de analytische prestaties van de meter ook de prestaties van de medewerkers getoetst om een optimale kwaliteit te waarborgen voor de (ongeboren) patiënt.

Correspondentie

Remco van Horssen
Klinisch Chemisch Hematologisch
Laboratorium & Trombosedienst
(KCHL)
Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis
Postbus 90151
5000 LC Tilburg
Email: r.horssen@elisabeth.nl

Remco van Horssen is medisch bioloog en in opleiding tot laboratoriumspecialist klinische chemie. Patty van Vuuren is senioranalist POCT. Bernadette Jakobs is laboratoriumspecialist klinische chemie met als aandachtsgebied erfelijke metabole ziekten en POCT. Allen zijn zij werkzaam in het Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium van het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis in Tilburg.

Opmerking

Dit artikel is een korte bewerking van

een uitgebreidere studie, die recent is gepubliceerd in *Practical Laboratory Medicine* 4 (2016) 41-49 met als titel: *Lactate point-of-care testing for acidosis: Cross-comparison of two devices with routine laboratory results*. Deze studie is te vinden via: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2015.12.005>

Literatuur

1. Low JA, Victory R, Derrick EJ. (1999) Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet Gynecol* 93:285-291.
2. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. (1997) Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 177:1391-4.
3. Ramanah R, Martin A, Riethmuller D, Maillet R, Schaal JP. (2005) Value of fetal scalp lactate sampling during labor: a comparative study with scalp pH. *Gynecol Obstet Fertil* 33:107-112.
4. Westgren M, Kruger K, Ek S, Grunevald C, Kubickas M, Naka K, et al. (1998) Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 105:29-33.
5. Heinis AM, Spaanderman ME, Gunnewiek JM, Lotgering FK. (2011) Scalp blood lactate for intra-partum assessment of fetal metabolic acidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90:1107-1114.
6. Thorp JA, Rushing RS. (1999) Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 26:695-709.
7. Versluys KA, Redel S, Kunst AN, Rimkus M, Chin D, Tran D, et al. (2014) Tighter precision target required for lactate testing in patients with lactic acidosis. *Clin Chem Lab Med* 52:809-813.

SAFER in het laboratorium

N. Boeren, Stafmedewerker kwaliteit/stralingsdeskundige, Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Franciscus Gasthuis & Vlietland

Het is belangrijk om nieuwe processen en bestaande (hoog)-risicoprocessen door middel van een prospectieve risicoanalyse door te lichten om mogelijke risicomomenten zoveel mogelijk te herkennen en adequate barrières te ontwikkelen. Maar als je dit goed wilt analyseren, dan dien je ook inzicht te hebben in wat voor (bijna)incidenten er plaatsvinden op de afdeling. Een goede registratie van deze incidenten en analyse hiervan, geeft inzicht in risico's bij nieuwe of hoog-risicoprocessen.

In dit artikel wordt vooral aandacht besteed aan de praktische werkwijze bij het uitvoeren van een SAFER. Per stap wordt ingegaan op de mogelijke manieren waarop je dit kunt aanpakken. Daarnaast wordt aangegeven wat belangrijke aandachtpunten zijn. De SAFER-methodiek is bedoeld voor nieuwe processen, maar ook voor de bestaande processen en processen die met behulp van LEAN zijn geoptimaliseerd. Vooral risicoprocessen waarbij incidenten grote gevolgen kunnen hebben voor patiënten en medewerkers, moeten als eerste worden geanalyseerd. Welk proces als eerste wordt

geanalyseerd, hangt dus af van beide voornoemde factoren en wordt gezamenlijk door de kwaliteitsfunctionaris en de staf bepaald. In de praktijk worden gemiddeld zes á zeven uitgebreide processen nagelopen per jaar. Voor prospectieve risicoanalyses van apparatuur kan men kiezen voor compactere methodes. Als iemand op analyseniveau een prospectieve analyse wil uitvoeren, dan kan men vergelijkbare analyse-methodieken bundelen.

Stap 1: Procesafbakening

Bij het starten van een eerste SAFER is het handig om een duidelijk en

vertrouwd proces te kiezen, zodat je dit kunt gebruiken om de techniek je eigen te maken. Het team dat SAFER uitvoert, moet uit minimaal twee deelnemers bestaan. Afhankelijk van de omvang en reikwijdte van het proces, kunnen meer mensen aan het team deelnemen. De samenstelling van het team moet gebaseerd zijn op kennis van het proces en kennis van de SAFER-techniek. Daarnaast kan de hulp van andere collega's ingeroepen worden. Het is ook van belang dat niet alleen de kwaliteitsfunctionaris deze techniek implementeert, maar zoveel mogelijk collega's erbij betrekt. De grootste valkuil bij het uitvoeren

van prospectieve risicoanalyse, is dat het proces dat je wilt onderzoeken te groot is. Er moet een duidelijke keuze gemaakt worden in het proces dat je wilt onderzoeken. Een leidraad is dat het proces maximaal 5-7 stappen bevat in het hoofdproces. Bestaat het proces uit meer stappen? Dan kun je het proces beter in stukken hakken. Is het laboratorium al begonnen met het valideren van de processen? Dan kun je deze procesbeschrijving hiervoor gebruiken. Valideren van processen en het uitvoeren van een SAFER gaan heel goed samen. Daarnaast is de naamgeving van de processtappen belangrijk: dit moet een duidelijke omschrijving zijn van genoemde processtap. Wanneer de processtappen benoemd zijn, dan dient per processtap de sub-processtappen te worden beschreven. Dit zijn over het algemeen handelingen die men in die specifieke processtap uitvoert (zie ook Figuur 1).

Stap 2: Bepaal de risico's en bijbehorende (basis)-oorzaken

Bepaal per sub-processtap welke mogelijke risico's er kunnen optreden. Registreer dit in een digitaal bestand. Hiervoor zijn diverse digitale schema's op internet te vinden. Het kan handig zijn om dit door de collega's op de werkvloer te laten vastleggen. Bijvoorbeeld door het proces en de sub-processtappen met de mogelijke risico's op een groot vel papier te schrijven en dit op een plek op het lab te hangen, waar iedereen langskomt. Zo kun je collega's vragen om op basis van hun eigen kennis en ervaring het schema aan te vullen met mogelijke risico's. Hierdoor neemt ook de betrokkenheid van alle collega's bij het uitvoeren van een SAFER toe.

Van de gevonden risico's moeten nu de mogelijk oorzaken worden benoemd. Als er bij het vorige onderdeel veel risico's zijn gevonden, dan kun je alvast een onderscheid maken in welke risico's verder geanalyseerd worden en welke niet. Hierbij komt ook de ervaring van de uitvoerenden om de hoek kijken.

Stap 3: Bepaal welke risico's en/of basisoorzaken een hoog risico op incidenten geeft

De volgende stap is het bepalen van de risicoscore van de gevonden oorzaken bij de diverse risico's. Deze risicoscore is een hulpmiddel om te prioriteren welke risico's men het eerst wil aanpakken. In deze stap wordt in de originele SAFER het risico voor het ongewenste effect op de patiënt gehanteerd: van 'geen gevolg voor de patiënt' tot 'het overlijden van een patiënt'. Dit is voor laboratoria een moeilijke hanteerbare indeling. Hiervoor in de plaats zou een meer op laboratoria-gerichte indeling beter zijn. Bijvoorbeeld: foutief onderzoeksresultaat wordt ontdekt op de werkplek of op de afdeling/bij de laatste controle. Of helemaal catastrofaal is wanneer een foutief onderzoeksresultaat de aanvragend specialist bereikt. Om te bepalen hoe vaak bepaalde risico's voorkomen, moet men uitgaan van de kennis en ervaring van de werknemers die de analyses uitvoeren en de incidentendatabase op het lab.

Vanuit deze risicomatrix is een onderscheid te maken tussen hoog en lage risico's. Hierdoor kun je de in de volgende stap bepalen welke risico's/oorzaken aandacht verdienen en de eventuele acties prioriteren. Vanuit deze lijst worden de gevonden risico's/

basisoorzaken geanalyseerd. Er wordt gekeken of de bestaande barrières die ontwikkeld zijn binnen het laboratorium, de bovengenoemde basisoorzaken in voldoende mate identificeren en/of detecteren. Is dit niet het geval? Dan dient er een adequate herstelactie te volgen.

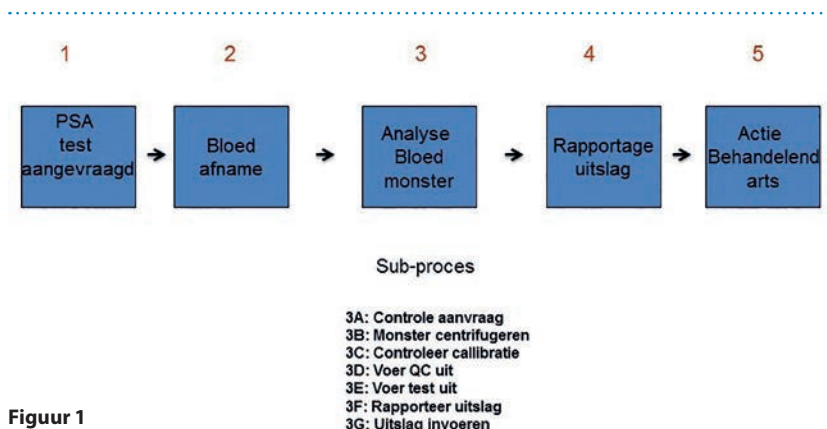
Stap 4: Bepaal welke barrières en/of verbeterpunten dienen te worden opgestart

In stap 3 zijn er dus een aantal risico's/basisoorzaken gevonden die verder uitgewerkt moeten worden, omdat er niet voldoende barrières zijn om dit te voorkomen. Vervolgens moet uitgezocht worden met welke maatregelen toekomstige incidenten kunnen worden voorkomen. Hiervoor dient men te kijken welke type barrières zinvol en sterk zijn. Het uitbreiden van protocollen is geen sterke barrière. Dubbele controle of softwarematige bewaking zijn daarentegen wel sterke barrières.

Stap 5: Borging van de ontwikkelde maatregelen

Het is belangrijk om de gevonden maatregelen onder de verantwoording van de leidinggevende/medisch verantwoordelijke binnen de afdeling te plaatsen. In de praktijk is het vaak handig dat de uitvoering en bewaking van deze maatregelen gedelegeerd wordt naar een kwaliteitsfunctionaris of vak laboratoriummedewerker.

Borging van de verbetermaatregelen kan getoetst worden door dit in een interne audit op te nemen, in het reguliere programma of specifiek gericht op deze risicoanalyses. Een 'riskbased' auditprogramma zou dit goed kunnen ondersteunen. De auditoren zijn al getraind in het nalopen en controleren van bestaande processen en die kunnen dit meenemen in hun normale werkwijze. In het managementreview kan een apart hoofdstuk 'prospectieve risicoanalyses' worden opgenomen. Hiermee borg je de resultaten en acties binnen het kwaliteitssysteem. Herhalen van reeds uitgevoerde prospectieve risicoanalyses dient te worden afgestemd op de risico's van het proces en/of eventuele veranderingen in het proces. Maar minimaal één keer per twee jaar moeten de resultaten/acties zeker nog worden nagelopen.



Figuur 1

Congres



OP HET dinsdag JUISTE SPOOR 24 mei 2016

Congres **Kwaliteit** Evenementenlocatie Veerensmederij
Amersfoort

www.nvml.nl

Recht van bestaan?

We zijn al weer even in het nieuwe jaar, maar toch ik wil u allen vanaf deze plaats nog een fijn en gezond 2016 wensen. Aan mij nu de eer om u mee te nemen in mijn plannen en overdenkingen voor dit nieuwe jaar. Terugkijkend op wat de vereniging heeft betekend voor u als lid, maar ook voor alle niet-leden, is niet in één alinea te vatten. Ik wil dan ook geen opsomming maken en verwijs graag naar het jaarverslag dat halverwege 2016 wordt gepubliceerd. Wel wil ik via deze weg alvast iedereen bedanken voor de inzet die zij/hij heeft getoond in het afgelopen jaar. Zonder u en alle vrijwilligers heeft onze vereniging geen recht van bestaan.



Over 'recht van bestaan' gesproken: het zal u raar in de oren klinken maar de Nederlandse medisch analist heeft eigenlijk geen recht van bestaan, want ons beroep komt niet voor op de Europese beroepenlijst. Het ministerie van Volksgezondheid, Wetenschap en Sport (VWS) blijft maar aangeven dat het niet nodig is om op deze lijst te staan. Wij vinden dit heel vreemd, omdat medisch analisten van bijna alle

andere Europese landen wel op die lijst staan. De NVML lobbyt nu bij het Europees Parlement in Brussel en nogmaals bij VWS om ons beroep op die lijst (Internal Market List) te krijgen. Het is dan namelijk veel eenvoudiger, om zonder ingewikkelde procedures, in het buitenland te werken. Recentelijk zijn Nederlandse analisten die in België werken, in de problemen gekomen omdat de medisch analist (technoloog) sinds kort in België een geregistreerd beroep is geworden. Werkzekerheid is nu voor deze analisten in België een issue geworden. Moet de NVML er dus voor zorgen dat ons beroep ook geregistreerd wordt in Nederland? Daarover zijn de meningen verdeeld. Registratie van meer dan 14.000 analisten, de procedures, consequenties van het niet- geregistreerd zijn en dergelijke zijn vragen die de NVML gaat onderzoeken. Hiervoor is een werkgroep in het leven geroepen.

Een ander project in 2016 is het 'recht van bestaan' geven aan de pre-analytische medewerkers binnen onze vereniging. Zij vallen, als zeer belangrijke groep binnen de medische laboratoria, tussen wal en schip. Er is geen beroepsvereniging voor hen en er zijn weinig nascholingen, congressen of cursussen. Wij hebben nu één congres voor deze doelgroep georganiseerd en dat werd zeer enthousiast ontvangen. De NVML gaat binnen de vereniging kijken hoe de pre analytici opgenomen kunnen worden.

Verder zal het opzetten van samenwerking met de Vereniging Analisten Pathologie vervolgd worden. Dit is een project dat met grote zorgvuldigheid wordt uitgevoerd en waarvoor alle beslissingen tijdens de Algemene Ledenraad Vergaderingen (ALV) voorgelegd zullen worden.

Buiten alle 'normale' activiteiten is de NVML aan het nadenken hoe zij haar 70-jarig bestaan dit jaar wil vieren. Via de nieuwsbrief en Analyse wordt u daarvan op de hoogte gehouden.

U leest dat wij niet stilzitten, en ik hoop dan ook dat 2016 voor de NVML, maar vooral met en voor u, een fris en kleurrijk jaar wordt.

Marianne Egbers
Voorzitter

Bereikbaarheid bureaumedewerkers

- Ria Blom (organisatie nascholing): maandag, dinsdag en donderdag.
- Marja Pospiech (beroepsinhoudelijke belangenbehartiging en algemene zaken): maandag tot en met donderdag.
- Alice Gosselt-Imming (organisatie nascholing): maandag, dinsdag en donderdag.
- Jenny Schoemaker (voorlichting en sociale belangenbehartiging): dinsdag t/m donderdag.

Lidmaatschap

Voor informatie en ledenadministratie kunt u contact opnemen met het bureau van de NVML.

Contributie

Lees het aanmeldingsformulier op de website: www.nvml.nl.

Opzegging

Schriftelijk vóór 1 november van het lopende jaar per post, fax of e-mail. U ontvangt hiervan een bevestiging binnen 10 werkdagen. Omdat niet al het communicatieverkeer probleemloos verloopt, adviseren wij u bij het uitblijven van de bevestiging telefonisch contact op te nemen met het bureau van de NVML.

Bestuur

Voorzitter

mw. M.J. Egbers, afdeling Medische Microbiologie, Isala Kliniek Zwolle

Penningmeester

mw. S. Versluis-van den Born, Medisch Centrum Kinderwens, Leiderdorp

Secretaris/vicevoorzitter

mw. P. IJzerman, Hillegrom, transitie manager

Leden

mw. E.C. Liesting, afdeling Specieële Klinische Chemie en Hematologie, UMC Utrecht
dhr. A.J. van der Kolk, operationeel manager
KCI Deventer ziekenhuis
dhr. B. Klein Brink, Manager Histopathologie, Symbiant
mw. H. Duijn, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam

Adviseurs

- Prof. dr. R. de Jonge, Amsterdam, klinisch chemicus
- dr. H. Hazelbag, Den Haag, patholoog
- mw. E.C. de Jong PhD, cellulair immunoloog
- dr. C.H.E. Boel, Utrecht, arts-microbioloog

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit

Contactpersoon: Petra Melsen

Commissie Nascholing

Contactpersoon: Alice Gosselt-Imming en Ria Blom, bureau NVML.

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Redactiecommissie

Contactpersoon: Annerieke Nieuwenhuijse

Werkgroep Registratie

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en Jenny Schoemaker, bureau NVML.

Werkgroep e-learning

Contactpersoon: Nelly IJzerman

Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN)

Contactpersoon: Sandra Versluis

Landelijk kwaliteitnetwerk (LKN)

Contactpersoon: Elly Bom

Werkgroep Hoofdanalisten Medische

Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische

Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: John van Marsdijk

Nieuwe app's

Vanwege het grote succes van de app 'cao Ziekenhuizen' hebben Stichting Arbeidsmarkt Ziekenhuizen (StAZ) en SoFoKleS (Sociaal Fonds voor de Kennissector) nu de app 'Goedenacht' ontwikkeld. Deze app is te vinden via de websites van de StAZ (www.staz.nl) en SoFoKleS (www.sofokles.nl) en is ook gratis te downloaden in de Apple App Store en de Google Play Store.

De app gaat over nachtarbeid in ziekenhuizen en bevat vier onderdelen met bruikbare informatie, adviezen en tips. Allemaal erop gericht om vitaal en gezond te blijven tijdens de nachtdienst. De app is interactief en bevat nog meer informatie, functies en recepten. Zo kun je terugvinden wat je het beste kunt eten rond en tijdens nachtdiensten. Ook kun je een 'alert' instellen zodat er signalen komen wanneer je het beste kunt eten. Met een spelletje kun je je alertheid tijdens de nachtdienst testen. Ook de app 'cao Ziekenhuizen' is nog steeds gratis te downloaden. Heel handig: behalve de cao-tekst lezen kun

je ook heel gemakkelijk (bij 'tools') een berekening maken van de PLB-uren, de feestdagenuren voor het komend jaar en uitrekenen hoeveel ORT je nog tegoed hebt. Ook voor zwangere vrouwen is een app ontwikkeld met alle informatie die je als zwangere werkneemster nodig hebt. Denk bijvoorbeeld aan je recht op verlof, risico's als je werkt met gevaarlijke stoffen of veel moet tillen en nog veel meer onderwerpen. Door te Googelen: 'FNV app zwangerschap' kom je op de plek waar je de app kunt downloaden.

Checklist kansrijk scholingsverzoek

Wil je graag nascholing volgen (bijvoorbeeld bij de NVML) maar loop je tegen problemen aan? Bijvoorbeeld doordat het budget 'op' is, of omdat je leidinggevende van mening is dat één dag nascholing per jaar voldoende is, of dat je niet 'gemist' kunt worden op de afdeling...?

De Stichting Arbeidsmarkt ziekenhuizen (StAZ) heeft hiervoor een handleiding ontwikkeld. Ga naar de website www.staz.nl en vul als zoekterm in: 'handleiding scholingsverzoek'. Je komt dan op een pagina met handige tips, een checklist en adviezen hoe je je scholingsverzoek kansrijker kunt maken.

De ondernemingsraad en het scholingsplan

In de laatste cao Ziekenhuizen is afgesproken dat er 3% van de loonsom beschikbaar is voor scholing van het personeel. Daarbij is er tot en met 2017 ook nog extra geld voor scholing in alle ziekenhuizen (ook de umc's) beschikbaar via de 'Subsidieregeling kwaliteitsimpuls personeel ziekenhuiszorg' van het Ministerie van VWS. Alle ziekenhuizen hebben hierover bericht ontvangen.

Hoe kan de Ondernemingsraad (OR) eraan bijdragen dat dit bedrag daadwerkelijk goed besteed wordt? Veel! Bijvoorbeeld:

- Door te vragen naar het scholingsplan van de hele instelling en dat voor de afdelingen;
- Door het plan in de overlegvergadering te bespreken
- Door helderheid over het budget te vragen: waar gaat het geld precies heen?
- Door het instemmingsrecht te gebruiken bij bespreking

van het scholingsplan

- Door duidelijke criteria vast te stellen voor rapportage en evaluatie van het scholingsplan
- Door jaarlijks het scholingsplan te evalueren
- Door na te vragen of overal jaargesprekken plaatsvinden, en of het Persoonlijk OntwikkelingsPlan en scholing besproken is.

Duizenden DNA-profielen brengen ons dichterbij de oorzaak van ALS

Sommige analisten doen naast hun 'gewone' werk ook nog onderzoek in het lab. Waar doen ze precies onderzoek naar en wat komt hier allemaal bij kijken? Daar proberen wij achter te komen in deze rubriek.



Analist(en): William Brands
Instelling: Universitair Medisch Centrum Utrecht - ALS Centrum
Onderzoek: Wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan van de spier/zenuwziekte ALS

Stel jezelf even voor

Mijn naam is William Brands, ik ben 25 jaar en heb de opleiding Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek gevolgd in Nijmegen (richting: Cyto-histopathologie). Sinds 2013 werk ik als Junior Research Analyst in het UMC Utrecht. Na een lange periode van solliciteren kwam er een vacature vrij in het UMC Utrecht. Deze vacature als analist, bood mij gedurende 6 maanden de mogelijkheid mee te werken aan één van de onderzoeken naar ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose). Ik was opgelucht dat er na talloze afwijzingen, door te weinig werkervaring, ook een onderzoeksgroep was die jonge analisten een kans wilde geven! Na deze 6 maanden ben ik gevraagd om opnieuw te solliciteren, nu voor een vacature als Junior Research Analyst op hetzelfde lab. Ik ben toen aangenomen voor een periode van minimaal 2 jaar. Tijdens mijn opleiding heb ik me vooral gericht op de cytologische en histologische technieken, terwijl ik in deze baan juist met moleculaire technieken bezig ben. Dit geeft mij de kans om met een nieuwe richting in mijn vakgebied kennis te maken. Tijdens mijn opleiding was ik vooral bezig met het snijden van coupes, immunohistochemische kleuringen of beoordelen van uitstrijkjes. Nu richt ik mij meer op DNA-concen-

traties, integriteits-metingen en grote sequence projecten. Dit maakt mijn werk heel afwisselend en geeft iedere week weer een nieuwe uitdaging.

Wat houdt het onderzoek in?

ALS is een dodelijke spier/zenuwziekte waarbij de motorische zenuwcellen in het ruggenmerg, de hersenstam en de hersenen langzaam afsterven. Deze zenuwcellen kunnen steeds minder signalen naar de spieren versturen, waardoor er een toenemende spierzwakte optreedt. De oorzaak van ALS is nog grotendeels onbekend. ALS komt voor in twee vormen, namelijk sporadische ALS (90%) en familiäre ALS (10%). Bij ongeveer de helft van alle patiënten met familiäre ALS is er een genetische afwijking gevonden in het DNA.

Voor sporadische ALS is de oorzaak nog onbekend. In het UMC Utrecht wordt op het lab Experimentele Neurologie onderzoek gedaan naar ALS, PLS, PSMA, SMA en MMN. Voor ALS wordt onderzoek gedaan op basis van genetica, MRI-studies, omgevingsfactoren en functioneel onderzoek. Naast dit onderzoek wordt er ook aan geneesmiddelenonderzoek gedaan (klinische trials), hiervoor zijn wij als lab betrokken om samples te ontvangen, te verwerken en te versturen voor analyse.

Ik werk zelf mee aan verschillende onderdelen op het lab, ik lever de grootste bijdrage aan het onderdeel genetica. Voor de genetica lopen verschillende projecten waar we kijken naar de genetische risicofactoren voor ALS. Een onderzoek waar ik aan mee werk is 'Project MinE'. In dit project wordt gekeken naar hele DNA-profielen van een grote hoeveelheid ALS-patiënten en controles (streven 15.000 ALS-patiënten en 7.500 controle personen). Voor dit project wordt wereldwijd samengewerkt en ontvangen wij uit meerdere landen DNA. Het DNA uit alle landen wordt naar ons lab gestuurd en wij zorgen ervoor dat alle samples op concentratie worden gebracht en randomiseren alle samples zodat deze klaar zijn voor het versturen voor bijvoorbeeld 'Whole Genome Sequencing'. Naast 'Project MinE' werken wij zelf ook aan grote next-generation sequencing projecten. Door de grote hoeveelheid van DNA-samples van Nederlandse ALS-patiënten en controles kunnen we in deze groep op zoek naar nieuwe genetische variaties of werken we aan repliceren van resultaten.

Wat is de zin van dit onderzoek?

Dit onderzoek is nodig omdat er ieder jaar in Nederland 500 nieuwe ALS-patiënten bijkomen, en er nog steeds grotendeels geen oorzaak en geen effectieve behandeling is gevonden. Door samenwerking tussen verschillende ALS

centra over de hele wereld en initiatieven zoals 'Project MinE' komen we steeds een stukje dichterbij.

Hoe lang duurt/duurde het onderzoek?

ALS Centrum Nederland is opgericht in 2003 en sindsdien is gestart met het verzamelen van DNA van ALS-patiënten en controle personen, dit zorgt er onder andere voor dat we nu nog steeds onderzoek kunnen doen naar ALS. Daarnaast is het belangrijk dat ALS onder de aandacht blijft en dat er geld wordt ingezameld zodat het onderzoek kan worden voortgezet.

Wat is jouw bijdrage en wat vind je er leuk aan?

Inmiddels is er een enorme biobank opgebouwd van tienduizenden DNA samples waar we onderzoek op doen. Op het lab werken we met grote aantallen, en we hebben daarvoor ook veel moeten automatiseren door middel van bijvoorbeeld een pipetterobot. We werken erg high-throughput en zijn iedere dag met duizenden samples bezig. In dit onderzoek zijn wij verantwoordelijk voor het DNA (meten van DNA concentraties en integriteit). Daarnaast werk ik aan next-generation sequencing van deze samples, PCR-projecten (projecten waarbij we resultaten willen repliceren), en werk ik mee aan de automatisering

op het lab en de klinische trials.

Ik vind het een mooie uitdaging om me bezig te houden met nieuwe technieken in de genetica. Ik kan heel erg veel leren van collega's en congressen waar ervaringen en kennis worden gedeeld. Voordat ik ging werken in het UMC Utrecht kende ik ALS alleen van de posters in de bushalte. Door het werken voor het onderzoek naar ALS ben ik in aanraking gekomen met patiënten en kreeg ik een beeld van het onderzoek naar deze inmiddels bekende spierziekte (Ja, ook wij werden als lab genomineerd voor de Ice Bucket Challenge!). Door het samenwerken tussen allerlei landen en onderzoeksgroepen wordt er veel informatie en kennis gedeeld, er worden veel artikelen gepubliceerd met nieuwe data, dit zorgt ervoor dat we iedere keer weer belangrijke stappen maken op zoek naar de oorzaak van ALS. www.als-centrum.nl & www.projectmine.com/nl

Ook jouw onderzoek in de schijnwerper?

Stuur dan een e-mail naar nvml.redactie@nvml.nl onder vermelding van 'Analist en Onderzoek'.

Meet VSO: informatie over werken in een ontwikkelingsland

VSO is een internationale ontwikkelingsorganisatie die door duurzame kennisuitwisseling werkt aan een rechtvaardiger wereld zonder armoede. Op aanvraag van lokale organisaties in ontwikkelingslanden zenden zij deskundigen uit die hun kennis en ervaring daar delen. Lokale organisaties kunnen daardoor hun werk effectiever doen. VSO heeft een paar honderd vacatures per jaar in Afrika en Azië.

Interesse om je kennis te delen en mee te werken aan een wereld zonder armoede? En wil je tijdelijk leven in Afrika of Azië? VSO organiseert een aantal keer per jaar informatiemiddagen. Tijdens deze bijeenkomst kun je presentaties bijwonen over werken in een ontwikkelingsland, de mogelijkheden binnen je vakgebied en de sollicitatieprocedure van VSO. Daarnaast vertellen uitgezonden deskundigen over hun persoonlijke ervaringen en uitdagingen en is er

gelegenheid voor specifieke vragen, bijvoorbeeld over praktische en financiële zaken.

Wil je weten wat VSO jou te bieden heeft? Kom dan naar de Meet VSO op zaterdag 13 februari in Utrecht. Meer informatie en vacatures vind je op www.vso.nl. Hier kun je je ook aanmelden voor de informatiebijeenkomst. Na opgave ontvang je een bevestiging van inschrijving en routebeschrijving.



Cursussen NVML

Aanmelding NVML cursussen geopend

Voor de volgende NVML cursussen is het aanmeldingsformulier te vinden op de website www.nvml.nl:

Meewerkend Leidinggevende plus B NIEUW!

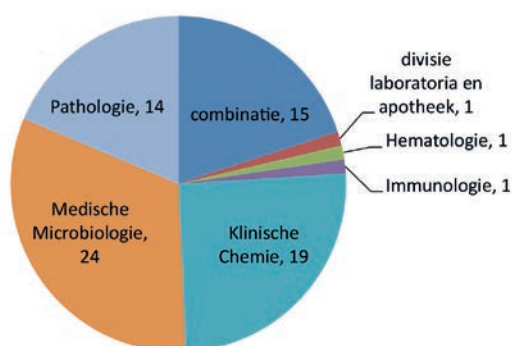
**Aanmelding
geopend per**
26 januari

**Sluitingsdatum
inschrijving**
22 maart

Terugblik Landelijk KwaliteitsNetwerk bijeenkomst

Op dinsdag 17 november heeft het Landelijk KwaliteitsNetwerk (LKN) een bijeenkomst georganiseerd in de Eenhoorn te Amersfoort. Het bestuur van de LKN kijkt met een goed gevoel hierop terug. De onderwerpen sloegen goed aan, dat bleek ook uit het grote aantal aanmeldingen. In totaal waren er 96 deelnemers uit verschillende laboratoria disciplines. Hierbij een korte samenvatting van alle onderwerpen die die dag de revue zijn gepasseerd.

aanwezige laboratorium disciplines



Ervaringen ISO 15189 accreditatie

Er waren vier laboratoria die hun ervaringen deelden over de externe audit ISO 15189, namelijk: AMC experimentele immunologie (Monique de Nooijer), UMCU-afdeling pathologie (Wies Ramaekers), VUmc, afdeling medische microbiologie & infectiepreventie (Marcel Wooning) en Atalmedial (Sandra Leijen).

Hieruit kwamen een paar opmerkelijke feiten naar voren. Zo had AMC te maken gehad met een grote stroomstoring in Noord-Holland. Daarnaast had de VU tijdens de audit te maken met grote wateroverlast door een gesprongen waterleiding. Dit vormde een extra grote uitdaging voor de labs, maar ze hebben zich er doorheen geslagen.

Andere belangrijke aandachtspunten die genoemd werden:

- In Microsoft Excel documenten moeten formules goed beveiligd zijn. Dat wil zeggen dat formules in beveiligde cellen moeten staan, zodat ze niet veranderd kunnen worden.
- Validatierapporten, ook voor 2014, moeten voldoen aan recent gestelde eisen voor validatieplannen en specifieke eisen voor beoogde gebruik van het onderzoek.
- In een ziekenhuis worden technische diensten, inkoop, P&O, ICT gezien als externe diensten. Er moeten DVO's

(Dienstverleningsovereenkomst. Maar ook de term SLA wordt gebruikt wat staat voor Service Level Agreement) zijn die borgen dat ze voldoen aan eisen gesteld door ISO 15189. Dit geldt ook voor het KCL die bloedafnames doet voor bijvoorbeeld medische microbiologie. Ook zal het laboratorium audits moeten uitvoeren over die dienstverlening op die afdelingen.

- Zodra materiaal niet voldoet aan de acceptatiecriteria, wordt het niet in behandeling genomen en geretourneerd. Wanneer dit het geval is, moet dit duidelijk geregistreerd worden en niet vermeld worden als 'niet ontvangen' (want het materiaal is immers beoordeeld, maar niet geschikt bevonden).
- Competentie van medewerkers: het moet aantoonbaar zijn dat wanneer een bestaande methode of apparatuur fundamenteel verandert, dat er aanvullende scholing/instructie nodig is en dat medewerker hiervoor bevoegd is.
- Vrijgave van apparatuur na onderhoud en storingen moeten geregistreerd worden.
- Registratie van inwerken door firma moet aantoonbaar zijn.
- Voor research moet goed beschreven zijn waar men afwijkt van de norm. Bijvoorbeeld bij rapportages. De subsidiegever heeft vaak eisen waaraan rapportage aan moet voldoen
- Het VUmc heeft een eigen handboek gemaakt met een eigen indeling met kruisverwijzing. Bij de audit is vooraf commentaar geweest dat het kwaliteitshandboek niet ingericht is volgens de ISO 15189 en dat maakt de documentbeoordeling lastig. Het handboek is zo opgesteld dat het past bij de eigen organisatie, en daardoor wordt gedragen door de medewerkers.

Over de externe audit zelf waren alle sprekers het roerend eens: het zijn hectische en vermoeiende dagen. Naar aanleiding van de presentaties kwam er een opmerking uit de zaal dat het erop lijkt dat er bij de ISO-audits toch weer getoetst wordt tegen de toelichtingen in de norm. Dit werd door meerdere deelnemers beaamd. De kwaliteitscommissie van de NVML heeft tijdens de LKN bijeenkomst toegezegd dit punt mee te nemen bij de besprekingen met RvA/CCKL.

Welke eisen stelt ISO15189 aan applicatiebeheer

Deze presentatie werd verzorgd door Mick Delahave van het IJssellandziekenhuis. Hij gaf aan dat in ISO 15189 staat dat systemen die worden gebruikt voor het verzamelen, verwerken, registreren, opslaan of terughalen van onderzoeksgegevens en informatie moeten voldoen aan de volgende punten:

- Ze zijn door de leverancier gevalideerd en door het laboratorium voor introductie op functioneren geverifieerd. Hierbij zijn alle wijzingen aan het systeem voorafgaand aan implementatie goedgekeurd, gedocumenteerd en geverifieerd.
- Dit geldt ook voor de validatie en verificatie over het op de juiste manier functioneren van interfaces tussen laboratoriuminformatiesysteem en andere systemen zoals die van laboratoriumsystemen, patiëntadministratiesystemen in ziekenhuizen en systemen in de eerste lijnsgezondheidszorg.
- Oude applicaties, die in het verleden nooit gevalideerd zijn, zijn volgens een verkorte procedure geverifieerd/gevalideerd.

Uit deze presentatie blijkt dat het soms in het begin moeilijk is om applicatiebeheer zover te krijgen om alles te documenteren omdat niemand dit gewend was. Maar als iedereen inziet dat dit echt noodzakelijk is, dan werkt de afdeling wel mee.

ISO 22870 en POCT: slagroom op de taart

Deze presentatie werd verzorgd door Frans Tegelaers van het Medisch Centrum Alkmaar. Volgens hem blijkt uit de norm dat elk instrument gevalideerd moet worden door het laboratorium voor het gebruik van de meter, ook al is het instrument door een andere afdeling aangeschaft. Het laboratorium bepaalt de meetonzekerheid voor elk gemeten procedure.

In de scope van het laboratorium moet beschreven staan voor welk doel de POCT's worden ingezet en op welke afdelingen. Hierbij moet worden gekeken naar:

- Klinische behoeften en vragen
- Definiëren van technische en analytische wensen/eisen
- Bepalen wat te doen verificatie of validatie
- Ontwerpen van een testprotocol
- Het uitvoeren van testprotocol
- Vrijgeven van nieuwe apparaten (inclusief documentatie en instructie)
- Documenteren van het proces
- Eventueel een publicatie

ISO 22870 vereist dat waar mogelijk, deel wordt genomen aan de externe kwaliteitscontrole.

Opleiding en competentiebeoordeling verder geprofessionaliseerd

Deze presentatie werd verzorgd door Petra ter Hark van Clinical Education in Bommel. Volgens haar vraagt de invoering van de NEN-ISO 15189 om:

- Competentie, (her-)beoordeling, vastlegging, borging
- Opleiding vastleggen, borgen en aantonen
- Toezicht op personeel dat een training ondergaat
- Periodiek beoordelen doorlopend doeltreffendheid trainingsprogramma
- Deelname van personeel aan continue opleiding

regelmatige professionele ontwikkeling of andere activiteiten Indien nodig opnieuw training na (her)beoordeling.

Volgens Petra zijn het efficiënt voldoen aan de NEN ISO 15189, continue opleiding (beschikbaarheid van klinische nascholing voor analisten niet altijd bekend en volledig) en de invloed van automatisering, fusies en reorganisaties op behoud en vergaren van kennis belangrijke uitdagingen bij de implementatie van ISO 15189.

Indicatoren en systematisch verbeteren

Een presentatie verzorgd door Chris Hubers van Kerteza. Volgens hem kunnen indicatoren in het laboratoriumproces zijn:

- Meldingen van incidenten en bijna incidenten, zoals verwisselingen, foutieve aanlevering
- Registraties zoals resultaten kwaliteitscontroles, monitoring gegevens, uitval apparatuur
- Managementinformatie zoals financieel, productie, personeel en materiaal
- Niet alleen indicatoren zetten op de output van een proces, maar (juist) ook op input vanuit voorgaande processen

Een indicator moet voldoen aan:

- Validatie: meten wat je wil weten
- Betrouwbaarheid: bij herhaling hetzelfde meten

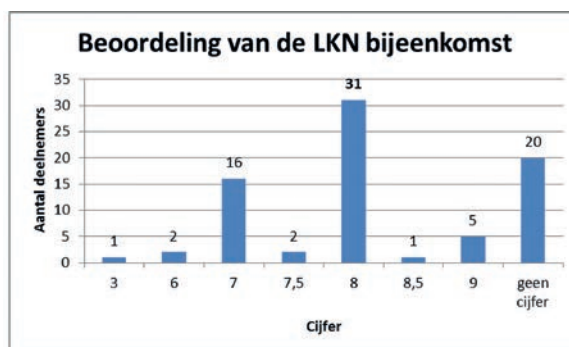
Bij het implementeren van indicatoren zijn de volgende aandachtspunten belangrijk:

- Bepaal het fenomeen
- Bepaal de wijze van meting
- Mogelijk nog verwante indicatoren
- Richt meetinstrumenten en registraties in
- Instrueer medewerkers
- Richt managementinformatie in
- Koppel resultaten ook terug.

Als je systematisch wilt verbeteren, maak dan een verbeterplan met de volgende onderdelen:

- Acties
- Verantwoordelijkheden
- Resultaat benoemen
- Indicatoren benoemen
- Monitoring en evaluatie
- Borging

Door stapsgewijze verbetering, dus met kleine stapjes, behaal je sneller resultaat en kun je deze resultaten ook delen.



Congres Medische microbiologie



Op donderdag 31 maart 2016 organiseert de NVML het congres 'Infecties bij immuun-gecompromitteerde patiënten' in congrescentrum 'de Eenhoorn' in Amersfoort.

Dagvoorzitter: Dr. F. Vlaspolter, arts-microbioloog, Maasstadziekenhuis, Rotterdam

Programma

9:30 – 10:00	Ontvangst met koffie en thee	12:35 – 13:35	Lunch
10:00 – 10:05	Opening waaronder mededelingen	13:35 – 14:05	Parasitaire infecties bij immuun-gecompromitteerde patiënten <i>Mw. Drs. T. Kortbeek, arts-microbioloog, RIVM Bilthoven</i>
10:05 – 10:35	Inleiding: wat zijn immuun-gecompromitteerde patiënten? <i>Dr. J.C. Dutilh, internist/infectioloog en acuut geneeskundige, Isala Zwolle</i>	14:05 – 14:35	Infecties bij solide orgaantransplantatie patiënten en bij gebruik van biologicals <i>Dr. J.L. Murk, arts-microbioloog/viroloog, UMC Utrecht & RIVM</i>
10:35 – 11:05	Infecties bij patiënten met HIV-AIDS <i>Mw. Dr. G.J. de Bree, internist/infectioloog, AMC Amsterdam</i>	14:35 – 15:00	Koffie & Thee
11:05 – 11:35	Koffie & thee	15:00 – 15:30	Infecties bij hematologische patiënten <i>Mw. Drs. J.C. Regelink, internist/hematoloog, Meander MC Amersfoort</i>
11:35 – 12:05	Cystic fibrosis <i>Mw. Dr. R. van Mansfeld, arts/microbioloog, VUMC Amsterdam</i>	15:30 – 15:35	Sluiting
12:05 – 12:35	Severe Combined Immunodeficiency (SCID) <i>Mw. Dr. D. Berghuis, AIOS-kinder-geneeskunde, fellow kinderinfectie-ziekten/immunologie, Willem-Alexander Kinderziekenhuis LUMC Leiden</i>	15:35	Borrel & Hapje

Aanmelden uitsluitend via de website www.nvml.nl vóór 14 maart 2016

Nieuws

Algemene Ledenvergadering NVML op 24 mei 2016 in de Eenhoorn te Amersfoort

Hierbij nodigt het bestuur van de NVML haar leden uit voor de Algemene Ledenvergadering op dinsdag 24 mei van 16.30 tot 18.00 uur in de Eenhoorn te Amersfoort. Dit sluit aan op het congres Kwaliteit in de Veerensmederij te Amersfoort (op 5 minuten loopafstand).

De volgende onderwerpen staan (conform de statuten) op de agenda van de ALV: het algemene jaarverslag, de financiële rapportage over 2015 en de lopende begroting 2016. Andere onderwerpen voor de agenda en voordrachten voor nieuwe bestuursleden kunnen ingestuurd worden tot 30 april 2016. Deelnemers aan de ALV krijgen

één á twee weken voor de ALV de bevestiging met alle stukken per e-mail toegestuurd.

LET OP: Sluitingsdatum voor aanmeldingen en agenda-punten is 30 april 2016. U kunt zich aanmelden via de website www.nvml.nl.

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Cursussen, post-hbo en maatwerkopleidingen Life Sciences

Titel: Basiskennis Chemie
Datum: e-learning (vrije keus startdatum)
Omvang: 2,5 maand
Kosten: € 595,00
Locatie: n.v.t.

Titel: Morfologie van het Urinesediment
Datum: 9 juni 2016 (9.30-17.00 uur)
Kosten: € 392,00
Locatie: Nijmegen

Voor aanmelding en aanvullende informatie over onze opleidingen kunt u terecht op onze website www.hanlifesciences.nl of mailen naar info.lifesciences@han.nl.

Hogeschool Leiden

Centrum Bioscience en Diagnostiek

Incompany maatwerk

Het CBD heeft al meer dan twintig jaar ervaring met het verzorgen van scholing op maat en is voor veel bedrijven en instellingen uitgegroeid tot een betrouwbare partner. De kracht van de CBD-aanpak is dat we specifiek trainen op wat in de werksituatie van belang is. Wij kunnen dit organiseren door middel van een individueel traject of een groepsgewijze aanpak. Zo garanderen we maximale effectiviteit.

Titel: Symposium en workshop Medische Mycologie
Data: 17 maart 2016
Inschrijven vóór 4 februari 2016
Cursusprijs: € 755,-

Titel: Workshop Diagnostiek van protozoaire darminfecties
Data: 15 juni 2016
Inschrijven vóór 4 mei 2016
Cursusprijs: € 530,- (bij inschrijving vóór 15 april 2016 € 490,-)

Titel: Alternatieven voor ELISA's: Luminex, MSD assay en AlphaLISA
Data: 22 maart 2016
Inschrijven vóór 9 februari 2016
Cursusprijs: € 490,- voor het symposium en workshop

Titel: De PCR van A tot Z
Data: 1, 8, 15 en 22 april 2016
Inschrijven vóór 26 februari 2016
Cursusprijs: € 2230,- (bij inschrijving vóór 29 januari 2016 € 2030,-)

Titel: Workshop Genome Browsing
Data: 10 en 11 maart 2016
Inschrijven vóór 9 februari 2016
Cursusprijs: € 755,-

Titel: Masterclass Kwaliteitsanalyse van real-time PCR amplificatiemethoden
Data: 16 en 17 februari 2016
Inschrijven vóór 9 februari 2016
Cursusprijs: € 755,-

Titel: Nieuwe moleculaire diagnostische technieken
Data: 2 juni 2016
Inschrijven vóór 19 mei 2016
Cursusprijs: € 360,- (bij inschrijving vóór 24 maart 2016 € 325,-)

Titel: Workshop RNAseq
Data: 30 en 31 mei 2016
Inschrijven vóór 18 april 2016
Cursusprijs: € 815,- (bij inschrijving vóór 21 maart 2016 € 740,-)

Titel: Workshop Analyse van Next Generation Sequencing (NGS) data
Data: 19 en 20 mei 2016

Inschrijven vóór 18 april 2016
Cursusprijs: € 815,- (bij inschrijving vóór 10 maart 2016 € 740,-)

Titel: Masterclass Immunohistochemistry
Data: June 16th 2016
Registration Course before May 5th 2016
fee: € 490,- (early booking discount when registration is received before April 7th 2016 € 445,-)

Titel: Bloedgasanalyse; achtergronden en interpretatie van uitslagen
Data: 5 april 2016
Inschrijven vóór 23 februari 2016
Cursusprijs: € 395,- (bij inschrijving vóór 26 januari 2016 € 355,-)

Titel: Statistiek voor analisten
Data: 13 en 20 juni 2016
Inschrijven vóór 2 mei 2016
Cursusprijs: € 755,- (bij inschrijving vóór 5 april 2016 € 690,-)

Titel: Immunologie voor microbiologisch analisten
Data: 10 maart 2016
Inschrijven vóór 29 januari 2016
Cursusprijs: € 440,-

Indien u zich minimaal vier weken voor de uiterste inschrijfdatum inschrijft, ontvangt u korting. Raadpleeg onze website voor meer informatie en inschrijfformulieren. U kunt hier tevens informatie over onze maatwerktrajecten vinden. Website: <http://cbd.hsleiden.nl>, tel: 071-518 87 53, fax: 071-518 84 15, e-mail: cbd@hsleiden.nl.

Avans Hogeschool Breda

Het lectoraat Analysetechnieken in de Life Sciences van Avans Hogeschool ontwikkelt en geeft cursussen op het gebied van biomedische laboratoriumtechnieken voor bedrijven, universiteiten en instellingen. In 2014 worden de volgende internationale cursussen georganiseerd:

Titel: Introduction to Next Generation Sequencing; technologies and data analysis
Datum: 12-15 april 2015
Locatie: Avans Hogeschool Breda
Kosten: € 1100,-

Titel: Hedendaagse Moleculaire analysetechnieken in de microbiologie
Module 1: Basiskennis Moleculaire Biologie
Datum: donderdag 21 april 2016
Locatie: Avans Hogeschool Breda
Kosten: € 150,-/module

Titel: Hedendaagse Moleculaire analysetechnieken in de microbiologie
Module 2: Moleculair typeringstechnieken in microbiologische ziekenhuis laboratoria
Datum: maandag 23 mei 2016
Locatie: Avans Hogeschool Breda
Kosten: € 150,-/module

Titel: Hedendaagse Moleculaire analysetechnieken in de microbiologie
Module 3: Real-time PCR in microbiologische ziekenhuis laboratoria
Datum: maandag 20 juni 2016
Locatie: Avans Hogeschool Breda
Kosten: € 150,-/module

Titel: Hedendaagse Moleculaire analysetechnieken in de microbiologie
Module 4: Next generation sequencing in microbiologische ziekenhuis laboratoria
Datum: donderdag 22 september 2016
Locatie: Avans Hogeschool Breda
Kosten: € 150,-/module

Voor meer informatie over deze cursus verwijs ik u graag naar onze website: <http://www.alsavans.nl>. Voor vragen, neem contact op met: Secretariaat Lectoraat Analysetechnieken in de Life Science, Avans Hogeschool, Mevr. Sari van Heel-Vauhkala, Tel: +31 (0)88 525 7728; e-mail: si.vanheel-vauhkala@avans.nl

Hogeschool Utrecht

Institute for Life Sciences & Chemistry

Cursussen met een efficiënt studieprogramma en een erkend certificaat.

Cursus **Hematologie**
Startdatum **1 maart 2016**
Omvang **8 bijeenkomsten van 18.00-21.40 uur**
Kosten **€ 1.250,-**

Cursus **Introductie PCR**
Startdatum **2 maart 2016**
Omvang **3 bijeenkomsten van 9.30 tot 17.00 uur**
Kosten **€ 1.500,-**

Kijk op onze website www.cvnt.nl voor het volledige cursusaanbod of kies voor keuzemodules uit het bachelor onderwijs. U kunt denken aan cursussen als Moleculaire biologie, Immunologie, Humane Fysiologie, Virologie en Microbiologie. Een groot aantal van de cursussen start in de eerste week van februari. Prijs is 700 euro voor een cursus van 5 EC. Ook bieden wij de opleiding Proefdierkunde hbo biotechnicus aan. Wilt u de opleidingsbehoefte binnen uw organisatie in huis en op maat invullen, dan kunt u contact opnemen met de studieadviseur Life Sciences via 088-481 8888 of info@cvnt.nl.

Maastricht UMC+

Centraal Diagnostisch Laboratorium

Titel: **Hemostase en transfusie**
Data: **22 februari, 29 februari, 7 maart en 14 maart 2016**
Kosten: **per module €95,-; 2 modules €170,-; 3 modules €255,-; 4 modules €340,-**

Aanmelding: tot 1 februari

Voor meer informatie over deze cursus verwijst ik u graag naar onze website: <http://www.labmaastricht.nl/actueel/agenda/voorjaarscursus-hemostase-en-transfusie>. Voor vragen neem contact op met dr. Ir. Y. Henskens, T 043 3877976, yvonne.henskens@mumc.nl

VUmc / UMC Utrecht

Titel: **Serologie 'Haal eruit wat erin zit'**
Datum: **15 t/m 17 maart 2016**
Kosten: **€ 595,- voor 3 dagen, € 245,- voor 1 dag**
Locatie: **Casa 400, Amsterdam**

Informatie en aanmelding: www.vumc.nl/serologiecursus2016
Voor vragen, mail: serologiecursus2016@vumc.nl

Agenda

Januari	12	Start NVML-cursus Stagebegeleiding	Utrecht
	14	Start NVML-cursus Theorie en kliniek van immuno-assays blok 2	Utrecht
	28	NVML- nascholing D-dimeer	Gouda
Februari	2	NVML bijeenkomst WHAPA	Amersfoort
	3	Start NVML-cursus Invloedrijk communiceren	Utrecht
	4	NVML-nascholing Farmacogenetica	Rotterdam
	11	NVML-cursus Bloedcelmorfologie in de dagelijkse praktijk van een routinelaboratorium	Utrecht
	16	Herhaling NVML-Symposium voor Pre-Analytische medewerkers	Amersfoort
Maart	25	NVML-nascholing Farmacogenetica	Deventer
	3	NVML- nascholing D-dimeer	Eindhoven
	8	Start NVML-cursus Fertiliteit en zwangerschap	Utrecht
	15	Start cursus Serologie (door VUmc/UMC Utrecht)	Amsterdam
	29	Start NVML-cursus Meewerkend Leidinggeven Plus (A), VERNIEUWD	Utrecht
	31	Congres Medische Microbiologie	Amersfoort
April	7	Start NVML-cursus Stagebegeleiding (B)	Utrecht
	28	Start NVML-cursus Meewerkend Leidinggevende Plus (B)	Utrecht



* De lettertoevoeging geeft aan dat de cursus meerdere keren wordt gegeven; de inhoud is echter identiek.

Voor meer informatie over de NVML-nascholingen kunt u terecht bij het bureau van de NVML, tel: 030-252 37 92;

fax: 030-254 18 14; e-mail: nvml@nvml.nl. Ga via uw mobiel naar de agendapagina op de website middels de QR-code hiernaast.

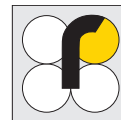
* Nadere informatie via LinkedIn

Wat is het?

Vorige keer stond de rubriek 'Wat is het?' weer in Analyse. De oplossing was: een thermometer (zoals rechts te zien). De gelukkige winnaar is Linda Cortvriendt! Zij krijgt binnenkort een VVV-bon ter waarde van €10,00 thuisgestuurd.

Dit keer hebben we weer een nieuw raadsel. Wat staat hiernaast op de foto? Het antwoord kun je sturen naar nvml@nvml.nl onder vermelding van 'Wat is het?'. Oplossingen kunnen ingestuurd worden tot 4 maart 2016. De winnaar ontvangt een VVV-bon ter waarde van €10,00. De winnaar en de oplossing worden bekend gemaakt in Analyse nummer 2 in 2016.





RIDA[®] GENE – Meer dan een PCR test

Flexibel:

gevalideerd voor een breed scala aan manuele en geautomatiseerde extractiemethoden; kan uitgevoerd worden op meest gebruikelijke real-time PCR instrumenten – vele studies beschikbaar

Compleet:

bevat alle benodigde componenten – geen extra kosten

Validated:

CE gemarkeerd en QCMD (externe kwaliteitsevaluatie) deelname

Specifiek en gevoelig:

real-time PCR met 'Taqman Hydrolysis Probe Technology'

Betrouwbaar:

- inclusief extractiecontrole (Internal Control RNA/Internal Control DNA) voor de detectie
- van PCR remming en/of monitoren van kwaliteit
- reagentia en efficiëntie van DNA/RNA extractie

Efficiënt:

- Identiek PCR profile voor
- alle DNA en RNA analyses

