

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

A photograph of a man and a woman in a mirror. The man, on the left, is seen from the back and side, applying red lipstick to his lips. The woman, on the right, is facing the mirror and also applying red lipstick. They are both wearing dark clothing. The background is a plain, light-colored wall.

Genitale chirurgie bij transgender vrouwen

Het meten van testosteron en
andere androgenen in serum

Fotopagina jubileumcongres

Programma Spring Event

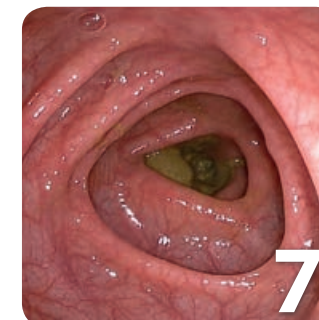
Boekbespreking 'Zoete
kinderen eten geen suiker'

**MOND
SPRAAK
ARM**

**BEROERTE
ALARM
BEL 112**

4 Het meten van testosteron en andere androgenen in serum

Het bepalen van hormonen is cruciaal in de zorg voor patiënten met endocriene ziekten en ook voor hormoon gerelateerd onderzoek. Sinds het begin van de 21e eeuw is er steeds meer aandacht voor de kwaliteit van hormoonbepalingen. De vragen die in dit artikel zullen worden bediscussieerd hebben hun oorsprong in een publicatie van Taieb et al. uit 2003, waarin werd aangetoond dat veel immunoassays niet geschikt zijn voor het meten van serum testosteron concentraties bij vrouwen en kinderen. Men heeft naar aanleiding van deze publicatie berekend dat veel immunoassays in het bepalen van testosteron concentraties bij vrouwen net zo onbetrouwbaar zijn als gokken.



7 Genitale chirurgie bij transgender vrouwen

Het VUmc kennis- en zorgcentrum voor gender dysforie is het grootste centrum voor transgender zorg in Nederland. Gender dysforie komt voort uit een gevoel van onbehagen over iemands biologische geslacht. Sommige mensen, met sterke gevoelens van gender dysforie, willen hun lichaam aan het gewenste geslacht aan te passen door middel van medische behandeling. Het genderteam biedt multidisciplinaire transgender zorg door meerdere afdelingen van VUmc. Samen leveren zij psychologische begeleiding en hormonale, gynaecologische en chirurgische zorg voor deze groep.



Scheve mond?



Verwarde spraak?



Lamme arm?

Herkent u één van deze signalen? Sla direct alarm.
Bel 112 om hersenbeschadiging te voorkomen.

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

Simone Priester-Vink
E-mail: nvml.redactie@nvml.nl

Redactie

E. Liesting, Specieële Klinische Chemie
en Haematologie, UMC Utrecht, Utrecht
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
Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC,
Rotterdam
vacant

Vormgeving en opmaak

Interface Communicatie, Ede
www.ifcommunicatie.nl

Coverfoto

www.shutterstock.com

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 2017

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 2: 17 maart 2017

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse 2 graag uiterlijk
3 maart 2017 tegemoet. Analyse 2 verschijnt op
dinsdag 4 april 2017.

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

10 De geschiedenis van de
anticoagulantia

16 Van het bestuur:
Grenzeloos Medisch
speurwerk

17 Vaste prik **NIEUW!**

18 Boekbespreking

19 Nieuws uit de
stuurgroep **NIEUW!**

20 Cao Nieuws

24 Spring Event

26 Fotopagina
Jubileumcongres

28 Arbeidsvitaminen

28 Cursussen

30 Opleidingen

31 Wat is het?

31 Agenda

Het meten van testosteron en andere androgenen in serum

Rahel M. Büttler, Frans Martens, Marinus A. Blankenstein en Annemieke C. Heijboer
Endocrinologisch laboratorium, afdeling Klinische Chemie, VU medisch centrum, Amsterdam

Het bepalen van hormonen is cruciaal in de zorg voor patiënten met endocriene ziekten en ook voor hormoon gerelateerd onderzoek. Sinds het begin van de 21^e eeuw is er steeds meer aandacht voor de kwaliteit van hormoonbepalingen. De vragen die in dit artikel zullen worden bediscussieerd hebben hun oorsprong in een publicatie van Taieb et al. uit 2003, waarin werd aangetoond dat veel immunoassays niet geschikt zijn voor het meten van serum testosteron concentraties bij vrouwen en kinderen (1). Men heeft naar aanleiding van deze publicatie berekend dat veel immunoassays in het bepalen van testosteron concentraties bij vrouwen net zo onbetrouwbaar zijn als gokken (2).

Dat dit voor zowel de patiëntenzorg als ook voor onderzoek niet acceptabel en zelfs gevaarlijk is moge duidelijk zijn. Taieb's publicatie heeft dan ook tot een intensief debat geleid over de kwaliteit van testosteron bepalingen. Sindsdien is er veel moeite gestoken in de ontwikkeling en validatie van betrouwbare testosteron bepalingen.

Testosteron is één van de vele steroïdhormonen. Steroïden zijn hormonen die voornamelijk in de bijnieren en gonaden worden gemaakt. Alle steroïden worden uit cholesterol gevormd en moeten vele enzymatische omzettingen ondergaan voor ze als actief hormoon hun functie kunnen uitoefenen. Er zijn vier groepen van steroïdhormonen: glucocorticosteroïden (zoals cortisol), mineralocorticoiden (zoals aldosteron), geslachtsteroïden en neurosteroïden. Sommige steroïden, zoals bijvoorbeeld progesteron, horen bij meerdere groepen. Dit artikel beperkt zich tot het bespreken van mannelijke geslachtsteroïden (de androgenen). De geslachtsteroïden bestaan uit een groep precursorhormonen, zoals dehydroepiandrosteron (DHEA), zijn gesulfateerde vorm (DHEAS) en androsteendion, en een groep biologisch actieve geslachtshormonen, zoals testosteron, dihydrotestosteron (DHT) en estradiol. Deze groep hormonen is van belang voor de ontwikkeling van de primaire en secundaire geslachtskenmerken,

seksualiteit, vruchtbaarheid en bot- en spieropbouw.

Geslachtsteroïden worden gemaakt in bijnieren en gonaden en worden als precursorhormonen dan wel als actieve hormonen in de bloedbaan uitgescheiden. De precursorhormonen worden in bijvoorbeeld de huid, het centraal zenuwstelsel, haarfollikels, spieren en botten, omgezet in actieve hormonen. DHEA, DHEAS en androsteendion zijn de voorlopers van het biologische actieve testosteron, DHT en estradiol. DHEA en DHEAS worden voornamelijk in de bijnierschors gevormd, terwijl androsteendion zowel in de bijnieren als de gonaden wordt gemaakt (3;4). Testosteron wordt in de bijnieren en gonaden gesynthetiseerd, maar ook gevormd uit androsteendion in de perifere weefsels. In de klinische diagnostiek worden DHEA, DHEAS en androsteendion met name gemeten als er een vermoeden bestaat voor bijnier-tumoren, bijnierschorsinsufficiëntie, congenitale bijnierhyperplasie of andere bijnierziekten (4;5). Androsteendion en testosteron worden gemeten bij mannelijke en vrouwelijke subfertiliteit, polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) of andere stoornissen van de menstruele cyclus, en bij mannen bij verdenking op hypogonadisme en bij de controle van prostaatkankertherapie (4). Het tegelijkertijd meten van meerdere androgene hormonen kan zinnig zijn in de diagnostiek van

Immunoassays versus LC-MS/MS: hoe groot zijn de verschillen nu werkelijk?

Een serum monster met een testosteron concentratie van 0,41 nmol/L (gemeten met LC-MS/MS) werd gemeten met behulp van 7 veel gebruikte immunoassays. De gemeten concentraties varieerden tussen 0,2 en 2,2 nmol/L (9).

Een ander serum monster werd gemeten met behulp van 6 LC-MS/MS methoden voor testosteron. De gemiddelde concentratie was 0,44 nmol/L en alle LC-MS/MS methoden hebben tussen 0,39 en 0,47 nmol/L gemeten (13).

Anders uitgedrukt, de immunoassays hebben bij testosteronconcentraties < 2 nmol/L onderling een veel hogere variatie (73%) dan de LC-MS/MS methoden (12%) in het bereik van vrouwelijke testosteron concentraties (13).

verhoogde androgeenconcentraties bij vrouwen en kinderen en andere aan androgenen gerelateerde aandoeningen, alsmede in endocrinologisch onderzoek.

Kwantitatief meten van steroïden is complex. Dit wordt vooral veroorzaakt door het feit dat de verschillende steroïden structureel sterk op elkaar lijken. Dit kan kruisreactiviteit in de assays veroorzaken (6;7). Bovendien zijn sommige steroïdhormonen slechts in zeer lage concentratie aanwezig in

bloed, bijvoorbeeld testosteron bij vrouwen en kinderen. Kwantitatief meten van steroïdhormonen vereist dus een gevoelige en specifieke methode. Meetmethoden voor het meten van steroïden kunnen in twee groepen worden verdeeld: de competitieve immunoassays (IA) en massaspectrometrie methoden (gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) en vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie (LC-MS/MS)). GC-MS wordt gezien als de gouden standaard voor kwantitatieve meting van steroïden. Gaschromatografische scheiding van steroïden is zeer reproduceerbaar en nauwkeurig (8) en het is mogelijk om meerdere steroïden tegelijkertijd te meten. Helaas is voor GC-MS methoden meestal een relatief grote hoeveelheid monster nodig en ook een uitgebreide monstervoorbewerking met toevoeging van interne standaarden, extractie en derivatisatie. Om gebruik te maken van een GC-MS methode heb je veel expertise nodig en daarnaast zijn de analysetijden vaak lang. Dit staat routinematige inzet van GC-MS in de weg. Radio-immunoassays in combinatie met vloeistofextractie en chromatografische scheiding golden lange tijd als de standaard voor steroïdbepalingen. Deze assays zijn, indien ze goed gevalideerd zijn, van hoge kwaliteit. Toen echter specifiekere antistoffen beschikbaar werden, werd de uitgebreide monstervoorbewerking met behulp van vloeistofextractie en chromatografie steeds meer weggelaten. Op dit moment worden steroïden in vele laboratoria met behulp van geautomatiseerde immunoassays bepaald. Het weglaten van monsterzuiveringsmethoden heeft geleid tot problemen, zoals verlies aan gevoeligheid en specificiteit. Taieb et al. heeft in 2003 aangetoond dat de destijds gebruikte immunoassays niet geschikt zijn voor het meten van testosteron bij vrouwen en kinderen (1).

Sindsdien zijn er meerdere tweede-generatie testosteron immunoassays op de markt gebracht zijn en deze zijn beter dan hun voorgangers, echter de genoemde problemen zijn nog steeds actueel (9). In de laatste jaren zijn steeds meer klinische laboratoria LC-MS/MS methoden beschik-

baar gekomen. Indien goed opgezet en gevalideerd, is een LC-MS/MS methode vergelijkbaar met een GC-MS methode wat betreft nauwkeurigheid, precisie en gevoeligheid (10;11). Ook een LC-MS/MS methode heeft de mogelijkheid om meerdere steroïden in één assay te meten. Net als bij GC-MS, is bij een LC-MS/MS methode een relatief uitgebreide monstervoorbewerking nodig. Deze bestaat meestal uit toevoeging van interne standaarden en een vorm van monsterzuivering (zoals eiwitprecipitatie, vloeistofextractie, vaste fase extractie). Ook is er soms een derivatisatiestap nodig om de sensitiviteit te verhogen. Meestal is de chromatografische scheiding bij vloeistofchromatografie sneller dan bij gaschromatografie. Vloeistofchromatografie wordt voornamelijk gecombineerd met tandem massaspectrometrie, die in vergelijking met single MS wint aan specificiteit door de twee selectiecriteria (moeder- en dochterion). LC-MS/MS is, vergelijkbaar met GC-MS, een complexe techniek en vereist dus ook veel expertise. Desondanks nemen nu steeds meer laboratoria LC-MS/MS methoden voor steroïden in gebruik, om de specificiteit van de androgeenbepalingen te verbeteren.

Deze ontwikkelingen hebben er toe geleid dat LC-MS/MS steeds meer werd gezien als de state-of-the-art methode voor steroïdbepalingen. Dit werd ondersteund toen bleek dat LC-MS/MS methoden voor testosteron, ontwikkeld in verschillende laboratoria, een perfecte overeenkomst onderling en met een referentiemethode kunnen hebben (11). Echter, werd al snel ook duidelijk dat LC-MS/MS methoden sterk van elkaar kunnen afwijken, een te grote variatie kunnen hebben en heel verschillende resultaten kunnen geven (12). Twee recente studies waarin gepubliceerde en routine LC-MS/MS methoden voor testosteron, androsteendion en DHEA met elkaar werden vergeleken toonden aan dat de onderzochte LC-MS/MS methoden in het algemeen redelijk tot goed met elkaar overeenkomen. Ook bleek dat de variatie tussen de onderzochte LC-MS/MS methoden voor testosteron duidelijk

lager was dan de variatie tussen zeven veelgebruikte immunoassays voor testosteron (12;13). Dat is een duidelijke verbetering ten opzichte van immunoassays. Echter sommige van de onderzochte LC/MS-MS methoden bleken een hoge variatie, een afwijkende standaardisatie en/of lage recovery's te vertonen (13;14). Sommige problemen die in deze studies werden gevonden, werden mogelijk veroorzaakt door (onbekende) veranderingen in eerder goed gevalideerde methoden, zoals bijvoorbeeld de introductie van nieuwe wellplates (13). LC/MS-MS methoden blijken dus vatbaar te zijn voor dergelijke stoorzenders, die in eerste instantie misschien als onbelangrijke factoren gezien worden. Naast een uitgebreide initiële validatie is bij LC-MS/MS methoden een continue bewaking van de kwaliteit van de methode nodig, bijvoorbeeld door deelname aan interne en externe kwaliteitscontrole programma's, maar ook door iedere kleine verandering van de methode kritisch te evalueren.

Concluderend kan gesteld worden dat LC-MS/MS methoden zeer geschikt zijn voor de kwantitatieve meting van testosteron en androgeenprecursors zoals androsteendion en DHEA in serum en dat hun intocht in de laboratoria dus ook wel door zal gaan. Het is te verwachten dat in de toekomst in de meeste laboratoria steroïdhormonen zoals testosteron met LC-MS/MS bepaald zullen worden. Om dat mogelijk te maken zijn er verschillende initiatieven gaande om ook LC-MS/MS methoden te automatiseren en ze voor een routinelaboratorium hanteerbaar te maken. Hoewel het invoeren van LC-MS/MS bepalingen voor bijvoorbeeld testosteron en sprong voorwaarts vormt voor de kwaliteit van de bepaling, mogen we niet vergeten dat ook LC-MS/MS methoden niet vanzelfsprekend betrouwbaar zijn en dat verbetering van de standaardisatie en variatie in sommige assays noodzakelijk is. Dat benadrukt eens te meer dat een superieure techniek, zoals LC-MS/MS, op zich zelf geen garantie is voor betrouwbare meetresultaten, maar dat daarnaast vele andere aspecten zoals een juiste monsterafname en opslag, een uitgebreide methodevalidatie en

continue (externe) kwaliteitscontrole nodig zijn om betrouwbare data te leveren en het trekken van onjuiste conclusies te voorkomen.

Over de auteur

Rahel M. Büttler (1984) studeerde geneeskunde aan het VU medisch centrum in Amsterdam. Aansluitend heeft zij promotie-onderzoek verricht in het endocrinologisch laboratorium, afdeling klinische chemie van het VU medisch centrum Amsterdam onder leiding van Prof.dr. M.A. Blankenstein en dr. A.C. Heijboer. Dit heeft geresulteerd in het proefschrift ‘Measurement of adrenal steroid hormones: method development, validation and application’ dat zij in mei 2016 succesvol heeft verdedigd. Dit artikel is gebaseerd op het onderzoek dat in dit proefschrift staat beschreven. Sinds 2016 is zij in opleiding tot huisarts en internist in het Landeskrankenhaus Hohenems te Hohenems, Oostenrijk.

Literatuur

1. Taieb J, Mathian B, Millot F et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from

- 116 men, women, and children. Clin Chem 2003; 49:1381-95.
2. Herold DA, Fitzgerald RL. Immunoassays for testosterone in women: better than a guess? Clin Chem 2003; 49:1250-1.
3. Kronenberg H MS, Polonsky K, Larsen R, Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. 2008.
4. Holst JP, Soldin OP, Guo T, Soldin SJ. Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory. Clin Lab Med 2004; 24:105-18.
5. Holst JP, Soldin SJ, Tractenberg RE et al. Use of steroid profiles in determining the cause of adrenal insufficiency. Steroids 2007; 72:71-84.
6. Benton SC, Nuttall M, Nardo L, Laing I. Measured dehydroepiandrosterone sulfate positively influences testosterone measurement in unextracted female serum: comparison of 2 immunoassays with testosterone measured by LC-MS. Clin Chem 2011; 57:1074-5.
7. Middle JG. Dehydroepiandrostenedione sulphate interferes in many direct immunoassays for testosterone. Ann Clin Biochem 2007; 44:173-7.
8. Thienpont LM, Van Nieuwenhove B, Stockl D, Reinauer H, De Leenheer AP. Determination of reference method values by isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry: a five years’ experience of two European Reference Laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34:853-60.
9. Groenestegte WMT, Bui HN, ten Kate J et al. Accuracy of first and second

- generation testosterone assays and improvement through sample extraction. Clin Chem 2012; 58:1154-6.
10. Bui HN, Sluss PM, Blincko S, Knol DL, Blankenstein MA, Heijboer AC. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay. Steroids 2013; 78:96-101.
11. Thienpont LM, Van Uytanghe K, Blincko S et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clin Chem 2008; 54:1290-7.
12. Vesper HW, Bhasin S, Wang C et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. Steroids 2009; 74:498-503.
13. Büttler RM, Martens F, Fanelli F et al. Comparison of seven published LC-MS/MS Methods for the Simultaneous Measurement of Testosterone, Androstenedione, and Dehydroepiandrosterone in Serum. Clin Chem 2015; 61:1475-83.
14. Büttler RM, Martens F, Ackermans MT et al. Comparison of eight routine unpublished LC-MS/MS methods for the simultaneous measurement of testosterone and androstenedione in serum. Clin Chim Acta. 2016 Feb 15;454:112-8.

Genitale chirurgie bij transgender vrouwen

Dr. W.B. van der Sluis

Afdeling plastische, reconstructieve en hand chirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Het VUmc kennis- en zorgcentrum voor gender dysforie is het grootste centrum voor transgender zorg in Nederland. Gender dysforie komt voort uit een gevoel van onbehagen over iemands biologische geslacht. Sommige mensen, met sterke gevoelens van gender dysforie, willen hun lichaam aan het gewenste geslacht aan te passen door middel van medische behandeling. Het genderteam biedt multidisciplinaire transgender zorg door meerdere afdelingen van VUmc. Samen leveren zij psychologische begeleiding en hormonale, gynaecologische en chirurgische zorg voor deze groep.

Samen met dr. M. Bouman en dr. M.E. Buncamper promoveerde dr. W.B. van der Sluis op 16-06-2016 op het onderwerp genitale chirurgie bij transgender vrouwen. Zij deden onderzoek naar chirurgische techniek, intra- en post-operatieve complicaties, tevredenheid, kwaliteit van leven en neovaginale biomedische eigenschappen. Over dit onderwerp was tot voor kort weinig onderzoek verricht.

Chirurgische techniek

De penis inversie vaginaplastiek is de gouden standaard voor genitale reconstructie in transgender vrouwen. (1) Bij deze operatie wordt een holte gecreëerd tussen het rectum en de blaas. De penis wordt ontleed. De penishuid wordt geïnverteerd in de gecreëerde holte. Van een deel van de glans, met de neurovasculaire bundel intact, wordt de clitoris gevormd. Een deel van de voorhuid wordt gebruikt om de clitorishoed van te maken. Grote schaamlippen worden gemaakt van het overschot aan scrotale huid. Testikels en zwellichamen worden verwijderd. Voor de operatie moeten patiënten stoppen met roken, stoppen met drugsgebruik, een BMI hebben van onder de 30, en tijdelijk hormoontherapie staken om de kans op intra- en postoperatieve complicaties te minimaliseren. Ook moet het genitaal voldoende onthaard zijn.

Sommige patiënten hebben onvoldoende penishuid beschikbaar om tot een vaginadiepte te komen die

adequaat is voor penetratief seksueel contact. Dit kan komen door biologische variatie, puberteitsremming en/of circumcisie. Voor deze patiënten zijn alternatieve chirurgische opties beschikbaar. Een vrij huidtransplantaat van het scrotum kan gebruikt worden om meer diepte te creëren. Als hiervan echter ook onvoldoende aanwezig is, zoals vaker het geval is bij patiënten die puberteitsremmende medicatie hebben gebruikt, kan een darmvaginaplastiek worden uitgevoerd. (2)

Bij deze ingreep wordt de genitale operatie, uitgevoerd door de plastisch chirurg, net zo uitgevoerd als bij de penis inversie vaginaplastiek. Er wordt tegelijk gewerkt met een laparoscopisch chirurg. Deze prepareert, in het VUmc geheel laparoscopisch, een deel van het sigmoid, het laatste deel van de dikke darm, vrij en laat deze gesteeld op zijn mesenteriale vaatbundel. Een stuk van ongeveer 13-16 cm wordt geïsoleerd en richting de nieuwe vaginaholte verplaatst. Hier wordt een zijde opengemaakt en vastgehecht aan de geïnverteerde penishuid. Patiënten hebben postoperatief sigmoid neovagina die blind eindigt. De darmcontinuïteit wordt hersteld middels geëigende technieken die ook worden gebruikt bij oncologische darmchirurgie. De neovagina wordt met niet-oplosbare hechtingen gefixeerd aan het promontorium om eventuele prolaps te voorkomen. Patiënten die niet in aanmerking

komen voor een darmvaginaplastiek zijn patiënten bij een inflammatoire darmaandoening, een geschiedenis van darmkanker of een geschiedenis van uitgebreide darmchirurgie.

Intra- en postoperatieve complicaties

Een groot retrospectief onderzoek is verricht naar alle intra- en postoperatieve complicaties en risicofactoren van de penis inversie vaginaplastiek bij transgender vrouwen. (3) Dit is een onderzoek naar alle operaties in de periode 2000-2014. Hierin zijn 475 patiënten beschreven, wat het de grootste studie ooit gepubliceerd maakt. Zij hadden een mediane leeftijd van 38 jaar (spreiding 18-70 jaar) en een mediane klinische follow-up van 7.8 jaar (range 1-15.9 jaar). Intra-operatieve complicaties waren schaars; de meest voorkomende was rectumschade (2.3%). Bloedingen waarbij een transfusie nodig was kwam in minder dan 5% van de patiënten voor. Ernstigere complicaties waren rectoneovaginale fistels, welke in 3 patiënten zijn opgetreden. Deze konden succesvol worden behandeld. (4) Comorbide diabetes bleek geassocieerd met een hoger risico op wondinfectie. Het gebruik van psychotrope medicatie predisponert voor postoperatieve urineretentie.

Een ander klinisch onderzoek richtte zich op intra- en postoperatieve complicaties van de laparoscopische darmvaginaplastiek.(5) In deze

Nieuws

Beschermingsfactor tegen hiv ontdekt

Onderzoekers van het AMC hebben een eiwit ontdekt dat hiv-besmetting kan tegenhouden. Op termijn kan dit leiden tot een nieuwe aanpak van hiv. Ze deden onderzoek in cellen die als eerste in aanraking komen met hiv, bij zowel hetero- als homoseksueel contact. Het is bekend dat deze zogenoemde Langerhanscellen (een type huidcel) verhinderen dat het virus het lichaam binnendringt, maar hoe deze cellen dat doen, was nog niet bekend.

Het AMC-onderzoek heeft geleid naar de ontdekking van een bepaald eiwit in deze cellen dat hiv als het ware door de biologische versnipperaar haalt. De vondst is dermate opzienbarend dat de vinding is gepubliceerd in het topblad Nature. Het mechanisme kan verklaren waarom sommige mensen meer of juist minder vatbaar zijn voor hiv: door genetische verschillen in mensen is het eiwit niet altijd in staat het virus te vernietigen.

Het proces waarmee de cel hiv versnip-

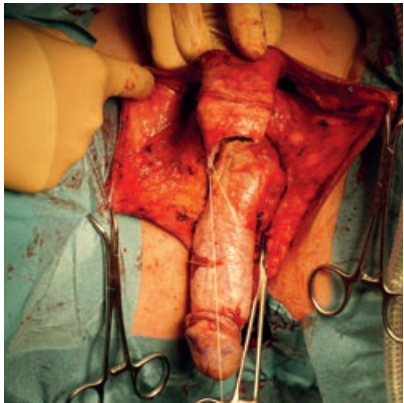
pert, heet autofagie, juist het onderwerp van de Nobelprijs voor Geneeskunde dit jaar. Dit proces ruimt onnodige celonderdelen op, de AMC-onderzoekers laten nu zien dat het autofagie-proces ook effectief is tegen hiv.

Volgens onderzoekers dr Carla Ribeiro en prof. Theo Geijtenbeek is dit een puur wetenschappelijke doorbraak, die op den duur kan leiden tot een behandeling waardoor ook andere cellen hiv kunnen vernietigen. Het eiwit zit namelijk in alle cellen van het lichaam, maar alleen in de

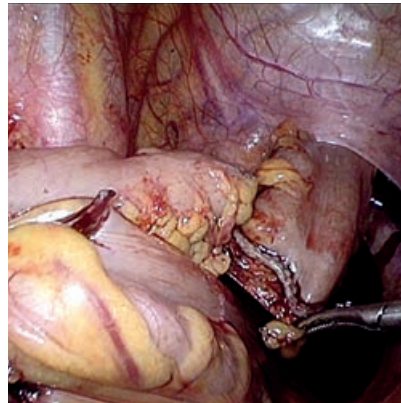
Langerhanscellen is het effectief tegen hiv. De onderzoekers beschrijven in het artikel dat ze al in staat zijn om dit proces in andere cellen aan te zetten waardoor deze niet meer vatbaar zijn voor hiv.

De onderzoekers stellen dat meer onderzoek nodig is om dergelijke therapieën te ontwikkelen. De nieuwe kennis kan niet alleen preventief worden ingezet maar ook om hiv te vernietigen als het lichaam eenmaal besmet is.

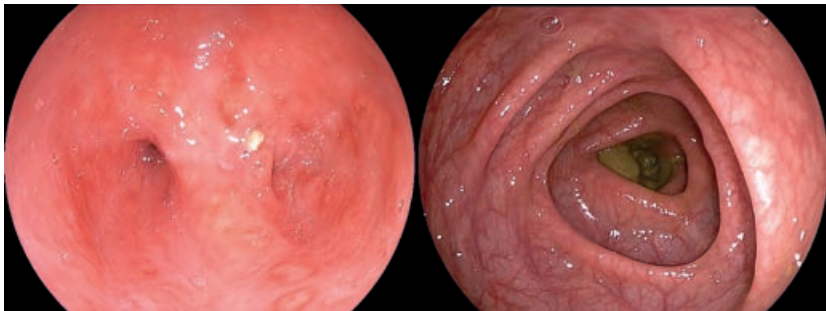
Bron: AMC



Figuur 1: Intraoperatief beeld van de penis inversie vaginaplastiek. Hier is de penishuid gescheiden van de zwellichamen. Copyright van Afdeling Plastische, reconstructieve en handchirurgie VU Medisch Centrum.



Figuur 2: Intraoperatief beeld van de darmvaginaplastiek. Hier is de dikke darm net geïsoleerd en gestapeled. Copyright van Afdeling Plastische, reconstructieve en handchirurgie VU Medisch Centrum.



Figuur 3: Links: Sigmoid neovagina. Milde inflammatie zichtbaar. Rechts: Controle rectosigmoidoscopie. Gezond darmweefsel. Copyright van Afdeling Plastische, reconstructieve en handchirurgie VU Medisch Centrum.

prospectieve cohort studie zijn 42 patiënten geïnccludeerd die deze operatie ondergingen. Hun gemiddelde leeftijd was 21.1 ± 4.7 jaar. Het zijn met name jonge patiënten die puberteitsremming hebben gehad. De gemiddelde follow-up was 3.2 ± 2.1 jaar. De gemiddelde operatieduur was 210 minuten. Alle operaties werden geheel laparoscopisch uitgevoerd. Er was 1 intra-operatieve rectumlectomie, welke werd overhecht zonder lange termijn consequenties. De gemiddelde opnameduur was 5.7 ± 1.1 dagen. Een patiënt is overleden aan een necrotiserende fasciitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve E. coli. (6) In 7 patiënten waren er secundaire operatieve correcties noodzakelijk. Na 1 jaar hadden alle patiënten een functionele neovagina met een gemiddelde vaginale diepte van 16.3 ± 1.5 cm. Concluderend werd gesteld dat totaal laparoscopische sigmoid vaginaplastieken vergelijkbaar zijn qua complicaties met andere typen electieve laparoscopische colorectale chirurgie.

Zoals hierboven beschreven is de penis inversie vaginaplastiek en de laparoscopische darmvaginaplastiek meestal voldoende om een functionerend genitaal te maken. Bij sommige patiënten lukt dit helaas niet. Bij hen is een revisie vaginaplastiek aangewezen. De twee meest gebruikte methoden zijn een darmvaginaplastiek en een vaginaplastiek waarbij gebruik wordt gemaakt van huidtransplantaten van de buik of van de dijen. Dit betreft gespecialiseerde chirurgie, die alleen in tertiaire centra wordt verricht. In het VU medisch centrum is een studie verricht waarbij de chirurgische uitkomsten van deze technieken zijn vergeleken. (7) In een studie van meer dan 50 patiënten bleek dat hoewel de operatietijd langer was, er minder complicaties optraden bij het uitvoeren van een laparoscopische darmvaginaplastiek. Deze optie wordt nu geprefereerd bij patiënten die hier geschikt voor zijn.

Tevredenheid en kwaliteit van leven

Het in kaart brengen van chirurgische complicaties is belangrijk, maar een minstens net zo belangrijke pijler van operatief succes in deze patiëntengroep is postoperatieve tevredenheid en kwaliteit van leven. In Nederland, maar ook wereldwijd, was dit tot vrij recent een onderbelicht onderwerp. Op het VU medisch centrum zijn gevalideerde vragenlijsten standaard zorg geworden om postoperatieve kwaliteit van leven en tevredenheid te meten. Deze vragenlijsten zijn onder andere de Female Sexual Function Index (FSFI) de Female Genital Self-Imaging Scale (FGSIS), de Subjective Happiness Scale (SHS) en de Satisfaction With Life Scale (SWLS). Na uitgebreid onderzoek bij transgender vrouwen die een penis inversie vaginaplastiek hebben ondergaan is geconcludeerd dat zij hoog scoren op de kwaliteit van leven schalen. (8) Functionaliteit en esthetisch resultaat van de vagina worden door patiënten zelf gescoord met een 8 uit 10. Ook transgender vrouwen die een darmvaginaplastiek hebben ondergaan ervaren een hoge kwaliteit van leven. (9) Ook zij geven hun vagina een 8 op gebied van functionaliteit en esthetiek. Zelfs in een groep transgender vrouwen die deze operatie voor 2000 heeft ondergaan is nog steeds tevreden. (10) Een nadeel van de gebruikte vragenlijsten is dat deze niet gevalideerd zijn voor de transgender populatie. In de toekomst zal een gevalideerde vragenlijst moeten worden ontwikkeld om betrouwbare metingen te kunnen doen.

De sigmoid neovagina en diversie neovaginitis

De belangrijkste voedingsstoffen van colonocyten zijn korte keten vetzuren. Colonocyten in het sigmoid zijn voor hun voedingsstoffen met name afhankelijk van lumenale nutriënten, en minder van nutriënten uit de bloedtoevoer. Als er geen feces meer langs het sigmoid komt, kan dit stuk darm ondervoed raken. Dit wordt vaker gezien, bijvoorbeeld bij patiënten met een stoma. Het ondervoede stuk darm gaat ontsteken door een gebrek aan nutriënten. Deze colon inflammatie heet 'diversie colitis'. Dit kan vervelende klachten geven bij patiënten

(buikpijn, stank, overmatige vochtproductie) die een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven. Na een sigmoid vaginaplastiek komen er geen voedingsstoffen meer in het lumen van het gebruikte stuk darm. De neovagina is een blind eindigende sigmoidstomp. Ook hier kan het gebruikte stuk darm gaan ontsteken door ondervoeding. Vanuit deze gedachte is onderzoek gedaan naar de endoscopische en histopathologische eigenschappen van de sigmoid neovagina na de operatie. In een groep van 30 patiënten werd endoscopisch onderzoek gedaan en werden bipten afgenomen. In ongeveer 70% van de patiënten werden inflammatoire afwijkingen gevonden, allen mild van aard. Deze histopathologische afwijkingen betreffen een toename van lymfoplasmacellulaire infiltraat, aanwezigheid van polymorfonucleaire neutrofielen en Paneth cel metaplasie. (11) Bij endoscopisch onderzoek wordt vaak minder vascularisatie gezien, oedeem, granulatie, kwetsbaarheid, stugheid en erytheem. (12) De aanwezigheid van neovaginale uitvloed en een onprettige geur correleren met deze afwijkingen. Transgender patiënten kunnen van deze aandoening dus hygienische en seksuele problemen ondervinden. Dit heeft geleid tot de introductie van een nieuw ziektebeeld: 'diversie neovaginitis'. Als patiënten hier erg veel last van hebben kunnen de colonocyten worden gevoed, met bijvoorbeeld korte keten vetzuur klysma's. Onderzoeksresultaten die hieruit volgen zijn ook van belang voor patiënten met een stoma. De neovaginale darm is een onderzoeksmodel om te kijken wat de invloed van afwezigheid van fecale passage heeft op de gezondheid en integriteit van de gezonde dikke darm.

De toekomst

In de nabije toekomst worden op dit onderwerp nieuwe studies verricht op het VU medisch centrum. In Europees (EPATH) en wereldwijd (WPATH) verband worden nieuwe operatietechnieken uitgewisseld en worden deze in studieverband vergeleken. Een alternatieve manier om een darmvaginaplastiek uit te voeren is met een stuk dunne darm, het ileum. Deze operatie wordt m.n. uitgevoerd door urologen, waarschijnlijk omdat zij meer ervaring

hebben met operaties van het ileum, bijvoorbeeld in chirurgische blaasreconstructies. Op dit moment wordt een onderzoek gestart naar de chirurgische resultaten van deze operatie.

Conclusie

Genitale chirurgie bij transgender vrouwen wordt beoefend in gespecialiseerde tertiaire centra. Postoperatieve complicaties komen regelmatig voor, maar zijn vaak makkelijk te corrigeren. De postoperatieve tevredenheid en kwaliteit van leven is bij de meesten hoog.

Over de auteur

Dr. W.B. van der Sluis studeerde biomedische wetenschappen en geneeskunde aan de Vrije Universiteit. Hij promoveerde in 2016 op het proefschrift: 'Sigmoid vaginoplasty and diversion neovaginitis' namens de plastische chirurgie op het VU Medisch Centrum. Dit onderzoek betrof het raakvlak tussen plastische, reconstructieve chirurgie en toegepaste biomedische wetenschappen. Momenteel is hij werkzaam als AIOs plastische chirurgie in het VU Medisch Centrum en nog betrokken bij nationaal en internationaal onderzoek naar chirurgische genitale reconstructie. Email: w.vandersluis@vumc.nl

Literatuur

1. Horbach SE, Bouman MB, Smit JM, Özer M, Buncamper ME, Mullender MG. Outcome of Vaginoplasty in Male-to-Female Transgenders: A Systematic Review of Surgical Techniques. *J Sex Med.* 2015;12:1499-512.
2. Bouman MB, Buncamper ME, van der Sluis WB, Meijerink WJ. Total laparoscopic sigmoid vaginoplasty. *Fertil Steril.* 2016;106:e
3. Buncamper ME, van der Sluis WB, van der Pas RS, Özer M, Smit JM, Witte BI, Bouman MB, Mullender MG. Surgical Outcome after Penile Inversion Vaginoplasty: A Retrospective Study of 475 Transgender Women. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:999-1007.
4. Van der Sluis WB, Bouman MB, Buncamper ME, Pigot GL, Mullender MG, Meijerink WJ. Clinical Characteristics and Management of Neovaginal Fistulas After Vaginoplasty in Transgender Women. *Obstet Gynecol.* 2016;127:1118-26.
5. Bouman MB, van der Sluis WB, Buncamper ME, Özer M, Mullender MG, Meijerink WJ. Primary Total Laparoscopic Sigmoid Vaginoplasty in Transgender Women with Penoscrotal Hypoplasia: A Prospective Cohort Study of Surgical Outcomes and Follow-Up of 42 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:614e-23e

6. Negenborn VL, van der Sluis WB, Meijerink WJ, Bouman MB. Lethal Necrotizing Cellulitis Caused by ESBL-Producing E. Coli after Laparoscopic Intestinal Vaginoplasty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Sep 21.
7. Van der Sluis WB, Bouman MB, Buncamper ME, Mullender MG, Meijerink WJ. Revision Vaginoplasty: A Comparison of Surgical Outcomes of Laparoscopic Intestinal versus Perineal Full-Thickness Skin Graft Vaginoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:793-800.
8. Buncamper ME, Honselaar JS, Bouman MB, Özer M, Kreukels BP, Mullender MG. Aesthetic and Functional Outcomes of Neovaginoplasty Using Penile Skin in Male-to-Female Transsexuals. *J Sex Med.* 2015;12:1626-34.
9. Bouman MB, van der Sluis WB, van Woudenberg Hamstra LE, Buncamper ME, Kreukels BP, Meijerink WJ, Mullender MG. Patient-Reported Esthetic and Functional Outcomes of Primary Total Laparoscopic Intestinal Vaginoplasty in Transgender Women With Penoscrotal Hypoplasia. *J Sex Med.* 2016;13:1438-44
10. van der Sluis WB, Bouman MB, de Boer NK, Buncamper ME, van Bodegraven AA, Neeffes-Borst EA, Kreukels BP, Meijerink WJ, Mullender MG. Long-Term Follow-Up of Transgender Women After Secondary Intestinal Vaginoplasty. *J Sex Med.* 2016;13:702-10.
11. van der Sluis WB, Neeffes-Borst EA, Bouman MB, Meijerink WJ, De Boer NK, Mullender MG, van Bodegraven AA. Morphological spectrum of neovaginitis in autologous sigmoid transplant patients. *Histopathology.* 2016;68:1004-12.
12. van der Sluis WB, Bouman MB, Meijerink WJ, Elfering L, Mullender MG, de Boer NK, van Bodegraven AA. Diversion neovaginitis after sigmoid vaginoplasty: endoscopic and clinical characteristics. *Fertil Steril.* 2016;105:834-9.e1.

De geschiedenis van de anticoagulantia

Patrick Kromhout, St. Antonius Ziekenhuis locaties Utrecht en Nieuwegein.

Door de jaren heen zijn er veel antistollingsmiddelen (of zoals het in de volksmond wordt genoemd bloedverdunners) uitgedacht en geproduceerd. Deze groep van medicijnen behoort tot één van de oudste nog bestaande medicaties in de wereld. Aangezien het stollingsmechanisme complex is en uit veel verschillende componenten bestaat, is het mogelijk om anticoagulantia te bedenken die op de verschillende componenten inwerken.

Hierdoor zijn er middelen die een directe werking hebben, terwijl andere middelen eerst ingesteld moeten worden. Het ene middel werkt kort, terwijl het andere middel een veel langere halfwaardetijd heeft. Het ene middel kan direct gecoupeerd worden, terwijl er voor een ander middel nog geen middel op de plank ligt met een couperende werking. Hierdoor blijven diverse anticoagulantia populair en hangt het van de zwaartstwegende factor af, voor welk middel er gekozen wordt. Voor het laboratorium zijn er hierdoor diverse testen nodig om de hemostase te controleren en in noodsituaties, de arts te kunnen adviseren hoe het met de stollingsstatus van de patiënt staat en welke acties de arts zou moeten ondernemen om de patiënt adequaat te kunnen behandelen. In dit artikel gaan we een goede 130 jaar geschiedenis bekijken van de ontdekking van de antistollingsmiddelen.

Inleiding

Anticoagulantia of bloedverdunners, zoals men het in de volksmond noemt, behoren tot de oudste nu nog steeds gebruikte medicijnen. De geschiedenis gaat terug naar 1884 toen John Haycraft in Engeland uit het speeksel van een bloedzuiger een antistollingsmiddel kon isoleren, dat later de naam hirudine (zie figuur 1) kreeg. Momenteel is dit middel nog steeds verkrijgbaar als recombinant middel. Reeds in 1890 ontdekte Maurice Arthus in Parijs dat oxalaat in plasma de stolling tegengaat. Na toevoeging van calcium komt de stolling weer op gang. In 1901 werd hetzelfde effect gezien in

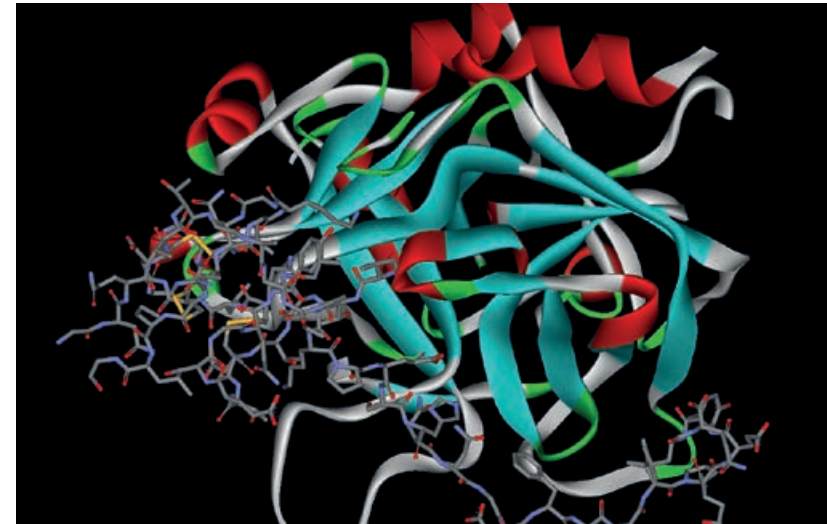
Italië toen Luigi Sabbatani citraat toevoegde aan plasma. Dit was minder toxisch dan oxalaat. In het jaar 1900 werd het heparine ontdekt. Daarna kwam het middel warfarine en de derivaten hiervan. Nu anno 2016 hebben we sinds een jaar of 5 de zogenaamde NOAC's. Waarom gebruiken we door de jaren heen nog steeds alle varianten anticoagulantia? Waarom vinden we nog steeds nieuwe varianten uit? Wat is de verwachting met betrekking tot de komende jaren? Dit zijn interessante vragen die gezorgd hebben voor veel discussie tussen voor- en tegenstanders. Laten we eens kijken welke middelen er worden gebruikt en wat daar de voor- en nadelen hiervan zijn.

Heparine (1, 2)

De geschiedenis gaat terug naar begin 1900 toen het heparine voor het eerst werd ontdekt. In 1916 toen de eerste wereldoorlog flink aan de gang was, werd er onderzoek gedaan naar verschillende stoffen die met de bloedstolling te maken hadden. In het Johns Hopkins ziekenhuis in Baltimore VS, deed de fysioloog William Henry Howell (zie figuur 2) onderzoek hiernaar en hij gebruikte geneeskundestudenten om meer kennis te verkrijgen over de hemostase. Eén van deze studenten, de tweedejaars Jay McLean, lukte het om in een hondenlever een in vet oplosbare stof te isoleren. Deze stof bleek in staat te zijn om flinke bloedingen bij dierproeven te veroorzaken. Aangezien deze stof uit een lever kwam, kreeg het de naam heparine (zie figuur 3).

Hepar betekent namelijk lever. Toen kon het nog niet als medicijn worden gebruikt. Howell presenteerde de bevindingen van zijn team op een congres in 1922, met als resultaat dat een farmaceutisch bedrijf deze heparine ging produceren. In 1935 ging men het heparine in klinische proeven gebruiken, wat ertoe leidde dat het als medicijn kort daarna op de markt kwam. In 1936 heeft het Zweedse bedrijf Vitrum AB, heparine gemaakt dat intraveneus kon worden toegediend. Heparine heeft als werking dat het antitrombine III enorm versterkt (300x), met als gevolg dat de bloedstolling wordt geremd. Het inactieve trombine en de geactiveerde factoren IX, X, XI en XII.

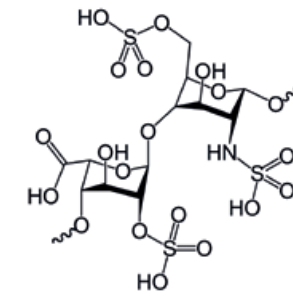
Het grote voordeel van heparine is de snelle werking. Het legt direct de stolling plat. Er kleven ook een aantal nadelen aan. De werking is heel kort, waardoor heparine intraveneus met een continu infuus gegeven dient te worden. Een ziekenhuis opname is hierdoor noodzakelijk. Heparine wordt gemaakt uit dierlijk materiaal, wat ervoor kan zorgen dat mensen een allergische reactie kunnen krijgen. Heparine bestaat uit verschillende (lange en korte) suikerketens, waardoor de samenstelling per verpakking verschilt. Grotere ketens kleven makkelijker aan de vaatwand, dan kortere ketens, waardoor het antistollingseffect moeilijk te voorspellen is. Hierdoor moet men 2 keer per dag bloedonderzoek doen om de antistolling te controleren. Tenslotte is heparine afhankelijk van antitrombine



Figuur 1: Schematische afbeelding van het hirudine-trombine complex.



Figuur 2: Onder leiding van William Henry Howell werd de stof heparine ontdekt.



Figuur 3: De structuurformule van het heparine.

III, een eiwit dat in de lever wordt geproduceerd. Bij leverproblemen, kan de productie van antitrombine III ook schommelen.

Warfarine en coumarine derivaten (2, 3)

Na de ontdekking van heparine, kwam de ontwikkeling van Warfarine. Warfarine is momenteel het meest gebruikte antistollingsmiddel in de wereld. In 1920 ging in Noord Amerika en Canada gezond vee dood aan inwendige bloedingen die niet te verklaren waren. Men dacht dat de meest waarschijnlijke oorzaak de aanwezigheid van micro organismen was. Deze werden echter niet gevonden tijdens het onderzoek. Men ging verder kijken naar een oorzaak, aangezien de veehouderij een belangrijke plek in de economie innam. De economische depressie zorgde ervoor dat boeren niet kieskeurig konden zijn wat betreft het eten voor de dieren. De schapen en koeien kregen hooi te eten en in dat hooi zat witte honing-

klaver (*Melilotus alba*, *Melilotus officinalis*) (zie figuur 4). Als het hooi vochtig was, werd de kans op bloedingen bij de dieren groter. Dit was de enige overeenkomst bij alle gevallen van sterfte, zonder dat men hier een verklaring voor had. Geld voor ander voer was er echter ook niet.

Rond 1930 had Ed Carlson een kudde koeien waar hij zelfs prijzen mee won. Deze boer geloofde het verhaal van de klaver niet, maar ook hij werd geconfronteerd met de raadselachtige koeiensterfte. Hij wilde een heldere verklaring voor deze sterfte en bracht een dode koe naar de lokale onderzoeker, Carl Link. Deze Karl gaf als raad om de koeien ander voedsel te geven en eventueel een bloedtransfusie. Dit waren adequate middelen die hielpen tegen het probleem. De oorzaak van de sterfte was bekend, alleen het mechanisme hiervan niet.

Karl ging verder met het onderzoek (zie figuur 5) en publiceerde in 1940

de oplossing van het raadsel. Het vochtige hooi was beschimmeld met schimmels, zoals *Penicillium nigricans* en *Penicillium jensi*. Deze schimmels waren in staat om de stof coumarine in de witte honingklaver, om te zetten in het actieve dicoumarol wat een antistollend effect had. In 1945 kwam dicoumarol op de markt als rattengif. Ratten stierven door dit middel binnen de 4 en de 14 dagen aan inwendige bloedingen. Dicoumarol kwam bekend te staan als warfarine (zie figuur 6). De naam is genoemd naar de Wisconsin Alumni Research Foundation. Men ontdekte dat dit middel goed in water oplosbaar is en daarom ook voor andere doeleinden kon worden gebruikt, bijvoorbeeld als antistollingsmedicijn. In de VS wordt warfarine nog steeds het meest voorgeschreven, terwijl men dit middel in Nederland niet kent onder deze naam. Wij kennen echter wel de coumarine derivaten acenocoumarol (sintrom®) en fenprocoumon (marcoumar®).

De werking van deze coumarine derivaten berust op het remmen van een aantal vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, namelijk stollingsfactor II (protrombine), VII, IX en X. Ook proteïne C en S zijn afhankelijk van het vitamine K. Vitamine K is een co-enzym dat helpt bij het omzetten van glutaminezuur door middel van het enzym γ -glutamylcarboxylase, naar γ -carboxyglutamaat (zie figuur 7). Deze carboxyleringsstap is essentieel om calcium ionen te kunnen binden. Zonder deze stap is het niet mogelijk om de bovengenoemde stollingsfactoren te kunnen activeren. Vitamine K in gereduceerde vorm is in staat om deze γ -carboxyleringsstap te kunnen activeren. Tijdens deze stap vindt er oxidatie plaats van het vitamine K. Het enzym vitamine K epoxide reductase, kan het vitamine K weer reduceren, zodat het opnieuw gebruikt kan worden. Warfarine en andere coumarine derivaten blokkeren de mogelijkheid om vitamine K in zijn geoxideerde vorm terug te laten reduceren via het enzym vitamine epoxide reductase, waardoor vitamine K zijn werking niet meer kan doen.

Mensen die ingesteld zijn met 1 van deze coumarine derivaten hebben een bloedingsneiging die vervelend is als



Figuur 4: Een afbeelding van witte honingklaver, de boosdoener in het voer van het vee. Wanneer het hooi vochtig is, kunnen schimmels de coumarine in deze klaver omzetten in de stof dicoumarol, wat voor bloedingen kan zorgen.



Figuur 5: Karl Link gebruikte vroeger dit micro verbrandingsapparaat om onderzoek te doen naar de mysterieuze dood van het vee.



Figuur 6: Warfarine tabletten die in verschillende doses verkrijgbaar zijn.

er plotseling geopereerd moet worden, of als deze mensen (inwendig) bloeden. Dan is het prettig dat de werking van deze anticoagulantia kunnen worden gecoupeerd. De halfwaardetijd van acenocoumarol is 8 tot 12 uur en die van phenprocoumon zelfs 160 uur! Naast het staken van deze anticoagulantia, kan men cofact[®] geven (4 factoren concentraat) of vitamine K intraveneus of oraal. Het geven van vitamine K als tegengif voor dicoumarol werd in 1942/1943 ontdekt. Dit is een belangrijke factor waardoor coumarine derivaten nu nog steeds de belangrijkste orale antistollingsmiddelen zijn. Bij aandoeningen, zoals een longembolie of diep veneuze trombose zal men direct beginnen met heparine vanwege de directe werking en ondertussen de persoon instellen op een coumarine derivaat. Als de persoon ingesteld is, kan de heparine-pomp gestaakt worden. Het duurt een aantal dagen voordat iemand is ingesteld.

LMWH

Om patiënten voor elke ingreep met een trombose risico aan een heparine-pomp te leggen, is niet te doen. Gelukkig ging de ontwikkeling van

heparine ook door. Heparine heeft een moleculair gewicht van 12-15 kDa. Men ontwikkelde laagmoleculaire heparines met een moleculair gewicht van 4-6 kDa. Dit wordt de zogenaamde Low Molecular Weight Heparine (LMWH) genoemd. Er zijn verschillende LMWH's op de markt, zoals de merknamen: Fragmin[®], Fraxiparine[®] en Innohep[®]. Ze bevatten fragmenten van heparine en zijn ook uit dierlijk materiaal afkomstig. Door de kleinere suikerketens, zijn ze wel zuiverder en meer voorspelbaar. Door de korte suikerketens blijft er minder aan de vaatwand kleven, zodat er ook minder werking verloren gaat. Het grote voordeel van LMWH's is dat je op basis van lichaamsgewicht de werking kan berekenen en doseren.

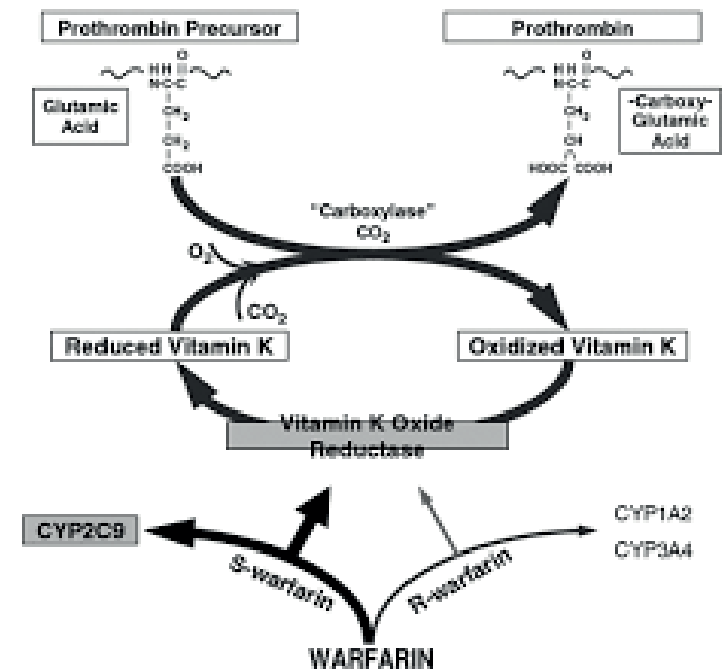
In principe hoeft de therapie niet met laboratorium onderzoek te worden gemonitord en moet de patiënt dus niet per se in het ziekenhuis worden opgenomen. LMWH is even efficiënt als heparine, maar geeft minder bloedingsrisico. De werking van LMWH berust voornamelijk op de inhibitie van factor Xa. Ze hebben een 2-3x hogere anti-factor Xa-activiteit en een zwakkere activiteit ten opzichte van trombine, dan ongefractioneerde heparine.

Pentasaccharides (4)

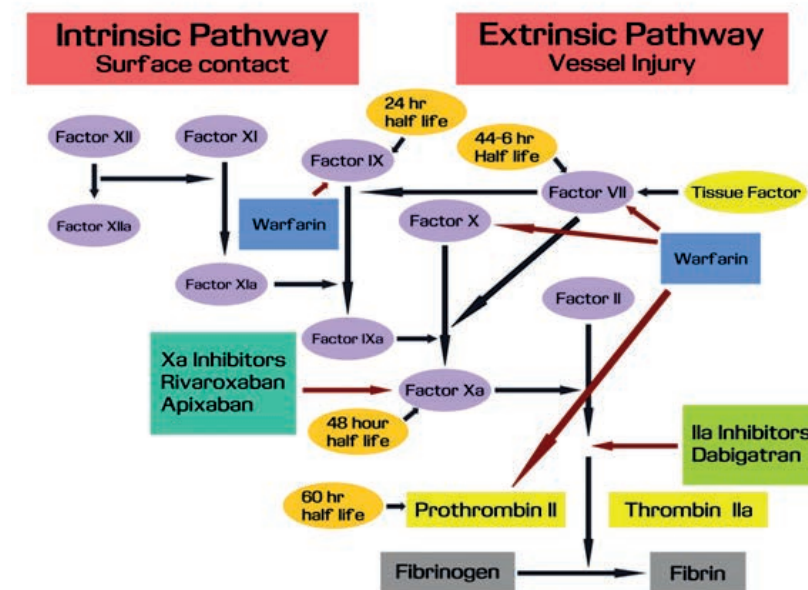
De LMWH maakte daarna ook een verdere ontwikkeling door. Waar de LMWH's uit dierlijk materiaal verkregen moet worden, kan men synthetisch een pentasaccharide maken, waardoor er nu een gestandaardiseerd product op de markt is. Er is een kortdurend middel met als merknaam Arixtra[®] (halfwaardetijd subcutaan is 17 uur) en een langwerkend middel idraparinux[®] (halfwaardetijd subcutaan is 80 uur).

NOAC's (5)

De laatste ontwikkeling in de orale antistollingsmiddelen zijn bekend onder de groep: Nieuwe Orale Anti Coagulantia (NOAC's). Dabigatran was het eerste middel in Nederland dat op de markt kwam en dat was op 1 oktober 2011. Een andere veel voorkomende verzamelnaam is DOAC (Directe Orale Anti Coagulantia). Afhankelijk van de soort NOAC, heeft deze zijn remmende werking op stollingsfactor Xa of IIa (zie figuur 8). Net als heparine werkt dit middel direct. Een NOAC remt dus 1 bepaalde stap in het hele stollingsproces. Zoals elk middel heeft de NOAC voor- en nadelen. Deze lijst is meteen een



Figuur 7: Een schematische weergave van het mechanisme hoe vitamine K wordt gedeactiveerd bij het gebruik van een vitamine K antagonist.



Figuur 8: Schematische weergave van de verschillende anticoagulantia op de stollingscascade.

discussiepunt tussen voor- en tegenstanders, afhankelijk welk argument het zwaarst weegt voor iemand.

Voordelen:

- Orale inname
- Directe werking
- Korte halfwaarde tijd

- Voorspelbare werking
- Geringer risico op andere interacties
- Vaste dosis om toe te dienen
- Geen laboratorium monitoring nodig, zolang er geen onverwachte gebeurtenissen plaatsvinden.
- De complicatie van een bloeding

met een NOAC of een vitamine K antagonist is ongeveer gelijk, alhoewel er met een NOAC meer kans op een maag/darmbloedingen en minder kans op een hersenbloeding is. Ook dit is een voordeel, want men kan beter anticiperen op een maag/darm bloeding, dan op een hersenbloeding. De overlevingskans is groter en de kans op restschade wordt kleiner.

Nadelen:

- Voor een enkele NOAC is er op dit moment een antidotum
- Labtest is niet zo simpel als bij vitamine K antagonist
- NOAC is veel duurder dan een vitamine K antagonist
- Nog weinig ervaring hoe te handelen bij een acute bloeding
- Artsen hebben de vrees voor een verminderde therapie trouw, doordat er geen regelmatige controle meer hoeft plaats te vinden. Mensen gaan hierdoor makkelijker worden, is de angst. Men is bang dat men dure middelen gaat voorschrijven, terwijl door de ongeregelde inname de kans op hart- of herseninfarct net zo groot blijft, als dat men geen medicijnen zou slikken. Dit zou de gezondheidszorg weer duurder kunnen maken.

Op dit moment zijn er een aantal NOAC's (zie tabel 1) op de markt die vergoed worden bij bepaalde medische behandelingen, zoals orthopedische ingrepen, atriumfibrilleren, DVT en preventie van een cerebrovasculair incident (CVA). Dit zijn de volgende merknamen: apixaban (Eliquis[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) en Edoxaban (Lixiana[®]) (werken in op factor Xa), en dabigatran (Pradaxa[®]) (werkt in op factor IIa). Voor de laatste is een antidotum op de markt ontwikkeld met als naam idarucizumab (Praxbind[®]). Idarucizumab bindt met een zeer hoge affiniteit aan (ongebonden) dabigatran[®], ongeveer 300 x zo sterk als de bindingsaffiniteit van dabigatran[®] voor trombine. Het idarucizumab-dabigatrancomplex is een zeer stabiel complex en neutraliseert zo het anticoagulerend effect van dabigatran[®]. De werking is onmiddellijk na toediening en heeft een werkingsduur van ca. 12 uur.

Characteristic	Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)*
Dosing				
Initial therapy	LMWH or fondaparinux for at least 5 days	Rivaroxaban 15 mg BID for 21 days (3 weeks)	Apixaban 10 mg BID for 7 days (1 week)	LMWH or fondaparinux for at least 5 days
Long-term therapy	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroxaban 20 mg OD (15 mg OD in patients with CrCl 15–50 judged to be at high risk of bleeding) from day 22 onward	Apixaban 5 mg BID from day 8 onward	Edoxaban 60 mg OD (30 mg in patients with a CrCl 30–50 mL/min, a body weight ≤60 kg or concomitant treatment with potent Pg-p inhibitors)
Extended therapy [#]	Same posology as long-term therapy	Same posology as long-term therapy	Dose reduction to 2.5 mg BID is recommended following completion of at least 6 months of anticoagulation	Same as long-term therapy but no clinical experience is available beyond 12 months [‡]
Intake with food	Not necessary	Mandatory (39% decrease in absorption when administered without food)	Not necessary	Not necessary
Absorption with proton pump inhibitors	30% decrease (no dose-adjustment necessary)	Not significantly altered	Not significantly altered	Not significantly altered
Relevant pharmacokinetic interactions	– Potent Pg-p inhibitors (contraindicated), – Potent Pg-p inducers (not recommended)	– Potent inhibitors of both P-gp and CYP3A4 (not recommended), – Potent inducers of both P-gp and CYP3A4 (use with caution)	– Potent inhibitors or inducers of both P-gp and CYP3A4 (use with caution)	– Potent Pg-p inhibitors (dose reduction) (see long-term therapy) – Potent Pg-p inducers (no specific recommendations available)
Relevant pharmacodynamic interactions	Drugs that alter hemostasis [¶]	Drugs that alter hemostasis [¶]	Drugs that alter hemostasis [¶]	Drugs that alter hemostasis [¶]
Use in renal insufficiency	Contraindicated in severe renal insufficiency (CrCl <30 mL/min)	Not recommended if CrCl <15 mL/min Dose-adjustment in some cases (see long-term therapy above)	Not recommended if CrCl <15 mL/min	Dose adjustment in some cases (see long-term therapy above). No data available in severe renal insufficiency)

Tabel 1: Een tabel met de verschillende NOAC’s met hun overeenkomsten en verschillen.

Agent	Parenteral anticoagulants			Oral anticoagulants				
	Heparin sodium	LMWH [†]	Fondaparinux	Vitamin K antagonists [‡]	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Source	Pig intestinal mucosa	Pig intestinal mucosa	Synthetic	Synthetic	Synthetic	Synthetic	Synthetic	Synthetic
Molecular weight (Da)	12,000–15,000	3,600–6,500	1,728	≈1,000	628	436	460	548
Target	FXa=FIIa (1:1 ratio)	FXa > FIIa (2:1 to 9:1 ratio)	FXa only	FII, VII, IX, X	Thrombin	FXa	FXa	FXa
Type of inhibition	Indirect (bind to AT)	Indirect (bind to AT)	Indirect (bind to AT)	Indirect [§]	Direct	Direct	Direct	Direct
Prodrug	No	No	No	No	Yes (as etexilate)	No	No	No
Bioavailability (%)	100 (IV), 60% (SC)	90–98 (SC)	≈100 (SC)	>60	6	80–100	50	62
T _{max}	Few min (IV), 4–6 h (SC)	2–3 h	30–60 min	1–3 h	0.5–2 h	2–4 h	3–4 h	1.5 h
Protein binding (%)	High	Low	Low	≈99	35	92–95	87	40–60
Half life	0.5–1 h	3–6 h	17–21 h	8–11 h (acenocoumarol); 36–42 h (warfarin)	14–17 h	7–12 h	12 h	6–11 h
Metabolism	Depolymerization	Desulphation, depolymerization (<10%)	Negligible	CYP2C9/19 (acenocoumarol); CYP2C9/1A2/3A4 (warfarin)	Glucuronidation (<10%)	CYP3A4 > CYP2J2	CYP3A4/5 > CYP21A2, SC8, 2C9/19, 2J2	Hydrolysis > CYP3A4/5
Renal excretion (% of administered dose)	Medium	High	64–77 (unchanged)	92	5 (4 unchanged)	66 (33 unchanged)	27 (22 unchanged)	35 (24 unchanged)
Renal excretion (% of absorbed dose)	Medium	High	64–77 (unchanged)	92	85 (80 unchanged)	73 (37 unchanged)	54 (44 unchanged)	56 (39 unchanged)
Biliary-fecal excretion (% of administered dose)	Medium	Low	Negligible	8	95	34	56	62
Antidote	Protamine	Protamine (partial neutralization)	None	Vitamin K	None	None	None	None
Monitoring test	aPTT (1.5–2.5 times the control value) and/or ACT (≈250–500 secs)	Not required routinely Anti-Xa assay	Not required routinely Anti-Xa assay	INR	Not required routinely. Diluted thrombin time	Not required routinely. Anti-Xa assay	Not required routinely. Anti-Xa assay	NA
Year of first marketing authorization (region)	1939 (EU, US)	1985 (EU)	2000 (US)	1941 (US)	2008 (EU)	2008 (EU)	2011 (EU)	2011 (Japan)

Tabel 2: Farmacologische karakteristieken van de diverse anticoagulantia die gebruikt worden bij gevaar van trombose.

Discussie

Zoals gezegd zijn er diverse meningen over het gebruik van orale antistolling. Wat de toekomst gaat brengen op dit gebied hangt van veel factoren af. De eerstelijns gezondheidszorg heeft momenteel veel ervaring met de coumarine derivaten en zijn vertrouwd met het voorschrijven hiervan. De tweedelijns gezondheidszorg is bezig met het voorschrijven van NOAC’s. Steeds meer studies laten zien dat het gebruik van NOAC’s minstens zo effectief en veilig is, als het gebruik van coumarine derivaten. Sommige artsen zijn nog wel terughoudend i.v.m. het ontbreken van een antidotum op de plank bij acute situaties. Het ontwikkelen van deze antidota gaat daarom onverminderd door, zodat er dan weer een argument minder overblijft om het middel te gaan gebruiken. Het kostenaspect zal een grote rol gaan

spelen bij de populariteit van het medicijn. Als blijkt dat patiënten veel therapie trouwer zijn dan verwacht, zal het gebruik van NOAC’s veel populairder worden, dan als patiënten minder therapie trouw zijn.

Het gebruik van heparinepompen zal noodzakelijk blijven, zolang men patiënten blijft instellen met coumarine derivaten als patiënten acuut een trombose neiging hebben. Aan de arts een belangrijke taak om de patiënt goed te informeren over de voor- en nadelen van de diverse anticoagulantia (zie tabel 2). Ook de patiënt heeft een inbreng welk argument voor hem/haar het zwaarste telt. Zolang er nog keus is, zal het laboratorium diverse stollingsbepalingen in huis moeten hebben, om aan elke (acute) situatie in het ziekenhuis het hoofd te kunnen bieden.

Over de auteur
Patrick Kromhout is werkzaam in het St. Antonius Ziekenhuis locatie Utrecht en Nieuwegein. Hij werkt daar als analist-specialist met als aandachtsgebieden hematologie, hemo-stase en transfusie. Hiernaast draait hij alle diensten mee over het gehele routine laborato-rium en houdt hij zich bezig met de kwaliteit in de vorm van interne audits.

Literatuur

1. News Medical Lifescience, De Geschiedenis van de Heparine, A. Mandal, herzien S. Robertson, 12-08-2014
2. Geschiedenis en ontwikkelingen in de antistolling, A. Gadisseur, Universitair Ziekenhuis Antwerpen afd. Hemostase (hemostaseantwerpen.be)
3. Mens en gezondheid, De geschiedenis van de antistolling (bloedverduunners), Miven, 12-06-2015
4. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 33: 238-243 Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling YMC Henskens, AK Stroobants, EJ van den Dool, et al.
5. Farmaceutisch kompas 1-10-2016

Nieuws

‘Malariavaccin testen op grotere groepen vrijwilligers’

Om een goed vaccin tegen malaria te vinden is het cruciaal dat kandidaat-vaccins in meer mensen worden getest dan tot nu toe werd gedacht. Dit blijkt uit onderzoek van het Erasmus MC Rotterdam en het Radboudumc in Nijmegen, waarbij wetenschappers een rekenmodel hebben ontwikkeld om te bepalen hoeveel mensen minimaal nodig zijn voor een goede studie. Ze schrijven dit vandaag in het toonaangevende wetenschappelijke tijdschrift PLoS Computational Biology. Aan malaria sterven jaarlijks 438.000 mensen en de ziekte is de nummer 1 doodsoorzaak in de wereld bij kinderen.

Voordat een malariavaccin getest mag worden op grote groepen mensen, moet er voldoende bewijs zijn voor een relevant en gunstig effect waarbij het risico op bijwerkingen laag is. Weinig kandidaat-vaccins voldoen hieraan. De afgelopen 10 jaar zijn slechts 40 van vele kandidaat-vaccins daadwerkelijk klinisch getest op mensen. Slechts één vaccin (RTS,S vaccin) lijkt veelbelovend met als resultaat dat kinderen na vaccinatie voor 45,7 procent beschermd zijn tegen malaria gedurende 18 maanden. “Door in de vroege test fase een kandidaat-vaccin in een grotere groepen mensen te vaccineren in studies is de kans groter dat we meer veelbelovende vaccins vinden en dus sneller een

effectief vaccin ontdekken tegen deze ziekte”, zegt Luc Coffeng, onderzoeker op de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC.

Één van de eerste stappen in het testen van kandidaat vaccins op mensen gebeurt in zogenoemde gecontroleerde malaria-infectiestudies (CHMI). In deze studies worden onder streng gecontroleerde omstandigheden gezonde vrijwilligers geïnfecteerd met malaria om te kijken naar een mogelijk beschermend effect van het kandidaat vaccin. “Het is belangrijk dat er genoeg vrijwilligers aan meedoen om juiste conclusies te trekken. Aan de andere kant wil je de groepen zo

klein mogelijk houden om zo niet meer mensen dan absoluut noodzakelijk aan malaria bloot te stellen”, zegt Robert Sauerwein, hoogleraar Medische Parasitologie in het Radboudumc. De onderzoekers denken dat er sneller een effectief vaccin gevonden kan worden als de onderzoeksgroep voor CHMI studies vergroot kan worden. Ze hebben een rekenmodel ontwikkeld om de ideale grootte van de onderzoeksgroep te berekenen. Coffeng: “We hopen dat dit model bijdraagt aan effectievere onderzoeken en uiteindelijk tot het uitbannen van malaria.”

Bron: ErasmusMC

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 belangen-behartiging): 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 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 Klinieken 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 Speciële Klinische Chemie en Hematologie, UMC Utrecht
dhr. A.J. van der Kolk, operationeel manager KCI Deventer ziekenhuis
dhr. B. klein Brink, Manager Histopathologie, Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn
mw. H. Duijn, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam
Aspirant bestuurslid: E.M. Wester, Opleidingsadviseur, Atalmedial Hoofddorp

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 / Landelijk kwaliteitnetwerk (LKN)

Contactpersoon: Petra Melsen

Commissie Nascholing

Contactpersoon: Alice Gosselt-Imming en

Ria Blom, bureau NVML.

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Redactiecommissie

Contactpersoon: Simone Priester-Vink

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

Werkgroep Hoofdanalisten Medische Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: Paul Rombout

Grenzeloos Medisch Speurwerk

Kijkt u ook terug op een prachtig jubileum congres? Ik in ieder geval wel! De NVML bestond in 2016 70 jaar en dat wilden we vieren. Mede door een publiekstrekker als André Kuipers was de zaal in Corpus tot op het laatste stoeltje bezet en heeft iedereen kunnen genieten van zijn verhaal. Ook de andere sprekers zorgden voor goede verhalen waardoor deze dag er één werd om niet meer te vergeten.



Het bestuur en de medewerkers van de NVML met André Kuipers

De NVML kan terug kijken op een geweldig jaar. Vele bijeenkomsten zijn georganiseerd en ook dit nieuwe jaar staan diverse cursussen, congressen etc. op de agenda. Deze kunt u vinden achter in de Analyse of op de website www.nvml.nl.

In 2015 was voor de eerste keer een congres georganiseerd speciaal voor de pre-analytische medewerkers. Wegens teveel inschrijvingen werd dit congres begin 2016 herhaald. Ook op 31 januari 2017 wordt een congres: 'Vooruit in de pre-analyse!' voor deze doelgroep georganiseerd.

Het e-learning pakket is het afgelopen jaar met een aantal nieuwe onderdelen uitgebreid. 34 laboratoria verspreidt over het land maken al gebruik van de mogelijkheid om een staffel af te spreken. Een organisatie/laboratorium krijgt dan toegang voor alle medewerkers tot alle modules voor één kalenderjaar. De kosten zijn afhankelijk van de grootte van uw organisatie/laboratorium. Wilt u meer informatie hierover, zien welke modules er beschikbaar of in ontwikkeling zijn? Kijk dan op de NVML website.

'Grenzeloos Medisch Speurwerk' was de titel van het jubileum congres. De laboratoriumwereld staat niet stil in zijn ontwikkeling. Ieder jaar is er wel weer een nieuwe bepaling of techniek beschikbaar die wordt geïntroduceerd op het laboratorium. De grenzen worden opgezocht en de NVML houdt de ontwikkelingen in de gaten en speelt daar ook in de toekomst op in!

Eline Liesting, Bestuurslid NVML

Vaste Prik

De rubriek voor de pre-analytisch medewerker

Pre-analyse: het 'ondergeschoven kind' van het lab?

De medewerkers op onze afdeling pre-analyse ervaren regelmatig dat analisten en stagiaires de pre-analytische taak een minder interessant en minder belangrijk onderdeel van het werk op het lab vinden. Zij willen hier dan ook niet graag ingepland worden en zien de pre-analyse ook niet als een taak die hoort bij analistenwerk.

Dat is jammer. De pre-analyse heeft juist een hele belangrijke functie in het grote geheel. Bedenk wel: indien materiaal niet op de juiste wijze is afgenomen kan er geen analyse plaatsvinden, indien materiaal niet de juiste voorbereiding heeft ondergaan kan er geen analyse plaatsvinden en indien een aanvraag niet correct in het systeem is ingevoerd kan er geen juiste rapportage van de aangevraagde bepalingen volgen. Helaas is het zo dat 70 tot 80 procent van de fouten die gemaakt worden op een lab pre-analytische fouten zijn. Er zijn meerdere oorzaken te benoemen voor deze fouten. Gebrek aan kennis, hoge werkdruk omdat een steeds snellere verwerking wordt vereist en de vele veranderingen waaraan het pre-analytisch proces onderhevig is. Ieder lab zou om bovenstaande redenen een goed opgeleid pre-analytisch team moeten hebben om het aantal fouten zo veel mogelijk te beperken.

Ons team (EZT-Elisabeth in Tilburg) van pre-analytisch medewerkers wordt dagelijks aangevuld met analisten die per toerbeurt op de pre-analyse gepland worden. Omdat zij hier niet dagelijks staan krijgen zij de eenvoudigste taken toebedeeld maar dit zijn tegelijkertijd ook de minst leuke taken. Dat kan een verklaring zijn van hun weerszin tegen

de pre-analyse. Dit per toerbeurt plannen is echter een bewuste keuze van de organisatie aangezien de analisten in de dienstsituatie ook pre-analytische taken moeten kunnen verrichten en op deze manier hun kennis behouden. Op dit moment worden onze pre-analytisch medewerkers opgeleid op de afdeling zelf. Er bestaat geen opleiding of training voor de pre-analytisch medewerker. De populatie op onze pre-analyse bestaat uit voormalige analisten, voormalige verpleegkundigen, doktersassistenten en administratieve krachten. Op een enkele uitzondering na, blijkt dat enige medische kennis wel noodzakelijk is.

Binnen het NVML is nu een commissie pre-analyse opgestart die ervoor wil gaan zorgen dat er een platform komt voor pre-analytisch medewerkers. Er is in 2015 een congres georganiseerd voor deze doelgroep en het aantal aanmeldingen was overweldigend. Op 31 januari 2017 wordt het tweede congres al weer gerealiseerd met als pakkende titel 'Vooruit in de pre-analyse'. Er blijkt vanuit de pre-analytisch medewerkers veel behoefte te zijn aan scholing maar ook aan erkenning voor hun vak.

Helaas zijn er geen opleidingen voor pre-analytisch medewerkers. De commissie pre-analyse is zich nu aan het oriënteren op een zinvolle manier van scholing voor deze groep. Dus wie weet? In de toekomst kunnen we hopelijk beschikken over gediplomeerde pre-analytisch medewerkers en kunnen we het aantal pre-analytische fouten op die manier omlaag brengen.

Monique Cleijssen

Commissie pre-analyse

Algemene Ledenvergadering

Hierbij nodigt het bestuur van de NVML haar leden uit tot het bijwonen van de Algemene Ledenvergadering. Deze vind plaats op dinsdag 16 mei aansluitend aan het Spring Event te Ede. Exacte locatie en tijd wordt bekend gemaakt via de nieuwsbrief of kunt u vinden op de website www.nvml.nl. Hier kunt u zich ook aanmelden.

Zoete kinderen eten geen suiker

Over zwanger zijn bestaan hardnekkige mythes en doen veel bakerpraatjes de ronde. En als kersverse ouder krijg je van alle kanten ongevraagd goedbedoeld advies over verzorging en opvoeding. Als zoveel mensen iets beweren, zal het wel waar zijn – of toch niet? In Zoete kinderen eten geen suiker ontkracht Ionica Smeets fabeltjes over zwangerschap en opvoeding aan de hand van de wetenschap.



Titel: Zoete kinderen eten geen suiker
Auteur: Ionica Smeets
Uitgever: Uitgeverij Nieuwezijds
ISBN: 9789057124679
Druk: 1e (2016)
Prijs: € 17,95

Ionica Smeets is hoogleraar wetenschapscommunicatie aan de Universiteit Leiden, zelfstandig wetenschaps-journalist en moeder van Tex en Rifka. Ze schrijft columns,

geeft regelmatig voordrachten, en presenteerde verschillende tv-programma's over wiskunde.

Tijdens haar zwangerschappen en het opvoeden van haar kinderen kreeg Ionica soms adviezen waarvan ze zich afvroeg of deze wel terecht zijn. Regelmatig vroeg ze zich zelf af of ze iets wel goed deed, ze maakte zich bijvoorbeeld druk over de invloed de sauna en stress tijdens de zwangerschap. Vanwege haar achtergrond ging Ionica op zoek naar wetenschappelijk onderbouwde antwoorden. Deze zoektocht naar antwoorden werd verwerkt in columns in het blad Kek Mama.

Omdat dit boek bestaat uit aparte columns kan je makkelijk als je even tijd hebt een paar columns lezen. Aangezien ik zelf moeder ben van jonge kinderen is dit heel fijn, want je bent niet snel de draad kwijt van het verhaal. Desalniettemin had ik het boek snel uit, het is erg leuk en aansprekend geschreven en bevat humoristische tekeningen.

Wie zelf jonge kinderen heeft of ooit heeft gehad zal veel herkennen in de columns van Ionica. Van het nut van de slapeloze nachten, tot televisie kijkende kinderen, tot tandjes en diarree én wanneer de beste tijd is om aan een tweede kind te beginnen. Als werkende moeder vond ik het fijn om te lezen dat mijn kinderen bij hun opa's en oma's en op het kinderdagverblijf relatief veilig zijn. De meeste ongelukjes gebeuren nog steeds thuis.

Tijdens mijn zwangerschappen kwam het regelmatig voor dat ik gesprekken had met mijn moeder of schoonmoeder over wat ik wel en niet mocht eten. "Vroeger had je die

regels niet, is al die voorzorg wel echt nodig?" Heel herkenbaar dus toen ik de column las over een taart met rauwe eieren erin verwerkt. De conclusie: Wees voorzichtig met wat je eet, maar maak je niet al te druk als je een keer iets blijkt te eten wat eigenlijk niet mag tijdens de zwangerschap.

Voor de kritisch en nieuwsgierige lezer staan de referenties naar de literatuur achterin. Wat ik zelf prettig vind is dat het boek heel menselijk geschreven is. We kunnen altijd naar wetenschappelijk onderzoek kijken, maar luisteren naar je moedergevoel is ook belangrijk. Ionica is in dit boek dan ook kritisch op het uitgevoerde onderzoek. Met een vleugje humor wordt een voorbeeld gegeven van onderzoek dat alleen uitgevoerd is op een specifieke groep mensen en van gebruikte tests die meer fout-positieven geven dan terecht positieven.

Kortom, dit boek is een aanrader voor zwangeren, jonge ouders, opa's en oma's, verloskundigen, pedagogisch medewerkers. Eigenlijk voor iedereen die het interessant vindt om meer te weten over de feiten en fabels rond zwangerschap en het opvoeden van kinderen.

Simone Priester-Vink, eindredacteur Analyse

Gezocht: Takkenwif voor Taqman

Anna Listje

Lab uitspraken is een nieuwe rubriek in Analyse. Wij verzamelen grappige en treffende uitspraken over hoe het is om te werken in het lab. Heeft u zelf een grappige uitspraak? Stuur deze dan naar: nvml.redactie@nvml.nl en misschien staat uw uitspraak de volgende keer in Analyse.

Nascholing 'Vitamine D, een veelzijdige vitamine'

Vitamine D is een van de weinige vitamines die het lichaam zelf kan maken. Het wordt in de huid gevormd onder invloed van zonlicht. Daarnaast levert de voeding vitamine D. Vette vis is de grootste bron van vitamine D, daarnaast bevatten onder meer vlees en zuivelproducten vitamine D en wordt het in Nederland toegevoegd aan onder andere margarine en bak- en braadproducten. De ontdekking van vitamine D is sterk verweven met de zoektocht naar een geneesmiddel voor rachitis, een ernstige botziekte. Naast de essentiële rol in botmetabolisme, speelt vitamine D een rol in verscheidene andere processen. In deze nascholing komt de veelzijdigheid van deze vitamine uitgebreid aan bod, alsmede de laboratorium- en klinische aspecten. Dr. ir. M. (Madeleen) Bosma, Klinisch chemicus in opleiding, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht

Data en locatie

- Middagnascholing 16 maart
14:00 - 16:30 uur Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn
- Avondnascholing 11 september
17:00 - 19:30 uur Maxima Medisch Centrum, Veldhoven

Niveau:

Post-HBO

UEC

Voor deze nascholingsmiddag ontvangt u 3 UEC.

Kosten

NVML-lid € 55,=

Niet-NVML-lid € 85,=

(NVML-leden kunnen persoonlijk 30 euro via de geld-terug-bon aanvragen)

Aanmelden

Graag **vóór 1 maart 2017** aanmelden voor de nascholingsmiddag op 16 maart. Aanmelden **vóór 1 september 2017** voor de nascholingsavond op 11 september. U kunt zich uitsluitend aanmelden via de website www.nvml.nl

Nieuws uit de stuurgroep

Voortgang samenwerking VAP (Vereniging Analisten Pathologie) en NVML

Zoals u misschien eerder hebt vernomen zijn de NVML en de VAP aan het onderzoeken of een fusie of andere vorm van samenwerking tot de mogelijkheden behoort.

De VAP en de NVML hebben als doel gesteld om eind 2017 een uitspraak te doen in welke vorm er samengewerkt kan gaan worden. Er zijn veel punten waar over nagedacht moet worden.

In 2016 heeft een SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities & Threats) analyse plaatsgevonden voor beide verenigingen. Hierbij is gekeken naar de sterke en zwakke punten van de afzonderlijke verenigingen en waar hun kansen en bedreigingen liggen.

Ook is er een SWOT analyse gemaakt als de verenigingen samen zouden gaan. Deze wordt nu verder door de stuurgroep uitgewerkt.

De redacties van VAPvisie en Analyse hebben al eenmalig in 2016 een prachtig vakblad uitgebracht. De leden van beide verenigingen waren enthousiast. Die samenwerking gaat een vervolg krijgen in 2017. Ook dan zal één gezamenlijk vakblad worden uitgegeven.

Middels deze rubriek zal ik u op de hoogte houden van de voortgang van de mogelijk op komst zijnde samenwerking. Zo zal de voorzitter van de VAP, Sjef van Gaalen, zijn leden ook op de hoogte houden van de voortgang.

Marianne Egbers, voorzitter NVML

Cao Umc's

Tussentijdse loonverhoging?

Afgelopen september zijn alle leden, werkzaam in een umc, geïnformeerd over een petitie van de vakbonden in verband met recht op loonsverhoging. Waar gaat het ook alweer over? In juli 2015 werd tussen de centrales van overheids-personeel en de overheidswerkgevers een loonruimteovereenkomst gesloten. Daarin is onder andere afgesproken de salarissen structureel met 1,4% te verhogen als compensatie voor de aanpassing van de ABP-regeling en de daaruit voortvloeiende verlaging van het werkgeversdeel in de premie voor de pensioenopbouw. Deze structurele loonsver-

hoging hadden medewerkers per 1 januari van dit jaar moeten ontvangen. Dat is niet gebeurd. De eenmalige uitkering die de werkgever afgelopen najaar aanbood is een fractie van wat ze op grond van de loonruimteovereenkomst zouden moeten uitkeren en daarmee wat de centrales betreft te weinig. De petitie is in oktober door velen ondertekend (ruim 15.000 handtekeningen), ook uit de laboratoria. Hierop hebben de vakbonden besloten door te zetten en verder te gaan met het aanspannen van een 'bodempcedure'. Meer informatie treft u aan op de nieuwspagina van onze website.

Cao Ziekenhuizen

Onderhandelingen gestart

Bij het uitkomen van dit blad zijn de onderhandelingen voor een nieuwe cao in volle gang. Echte resultaten worden pas over enkele maanden verwacht. In de tussentijd zullen we u zo goed en recent mogelijk informeren via onze website: op de Nieuwspagina's met kort nieuws, achter het ledenscherm met meer uitgebreide informatie.

Belangrijk onderwerp van gesprek is de duurzame inzetbaarheid. Vakbonden willen afspraken maken over een <generatiepact>: als een deel van de oudere werknemers vrijwillig minder gaat werken (met compensatie van inkomen en pensioenopbouw) kan aan naar schatting enkele duizenden jongeren een vaste baan worden aangeboden.

Werkgevers (vertegenwoordigd door de NVZ, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen) willen graag de leeftijd voor nachtdiensten uitbreiden. Voor de bonden is dit onbespreekbaar - zeker gezien de duurzame inzetbaarheid die de NVZ graag wil bevorderen is dit een vreemde wens. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat nachtdiensten zeker voor oudere werknemers zeer belastend zijn. De vakbonden vragen ook om een compensatie van 40 uur als ouderen toch vrijwillig bereikbaarheids-nachtdiensten draaien (voor de gewone nachtdiensten was dit al geregeld). Natuurlijk is er ook een loonsverhoging gevraagd door de vakbonden: 2,5% is de eis per 1-1-2017.

Index Analyse

De index van Analyse in 2016 is te vinden op de website www.nvml.nl, onder Analyse en Archief. Deze index is zowel ingedeeld op de naam van het artikel, als de namen van de auteurs.

Redactieleden gezocht

Vind jij het ook altijd zo leuk om Analyse te lezen, of mis je nog onderwerpen die je graag belicht zou zien? Dan is dit je kans! Analyse is op zoek naar nieuwe redactieleden. We zoeken enthousiaste analisten, die graag mee brainstormen over de inhoud van Analyse, die ideeën aandragen en misschien zelf ook wat willen schrijven. Wil je meer informatie of een keertje kijken of dit iets voor jou is, neem dan contact op met de NVML via nvml.redactie@nvml.nl of 030 - 2523 792



Verslag Landelijk KwaliteitsNetwerk (LKN) donderdag 10 november 2016

Terugblik Landelijke KwaliteitsNetwerk bijeenkomst

Op donderdag november 2016 vond de 5e bijeenkomst van het Landelijke KwaliteitsNetwerk (LKN) plaats. Circa 58 personen waren aanwezig. Kennis, ervaringen en tips m.b.t. ISO 15189 en veranderingen werden uitgewisseld. In de middag werd actief deelgenomen aan de workshop 'Resultaatgericht verbeteren'. Het bestuur kan terug zien op een geslaagde bijeenkomst. Hierbij in het kort een samenvatting van alle sprekers van die dag.

Mededelingen vanuit het bestuur

Binnen het NVML is besloten om het LKN bestuur op te heffen. In de praktijk bleek de taak en doelstelling van het LKN bestuur en de Commissie Kwaliteit elkaar te overlappen. Door het samenvoegen van het LKN bestuur met de Commissie kwaliteit verwacht men de organisatorische zaken efficiënter te regelen en de doelstellingen beter te bewaken. De jaarlijkse LKN bijeenkomst blijft wel bestaan.

Naar aanleiding van een vraag vanuit een eerdere LKN bijeenkomst of het toetsen tegen de toelichting bij de ISO 15189 mag, wordt door het bestuur gezegd dat: toetsen tegen de toelichting niet mag, je kunt hier als instelling bezwaar tegen maken.

'Ervaringen 2e ISO beoordeling'

Door Amber Jansma, kwaliteitsfunctionaris Erasmus MC, Laboratorium Medische Microbiologie

Amber vertelt over haar ervaringen met de 2e ISO beoordeling. Eerst geeft zij een samenvatting van de initiële beoordeling en hoe ze er nu op terugkijkt. Vervolgens vertelt Amber hoe de herbeoordeling is verlopen, geeft ze tips en blikkt vooruit op de toekomst.

Initiële beoordeling

De beoordeling was intensief. Een auditteam van 5 auditoren kwam 2 dagen langs. Tijdens de audit zijn geen alarmerende of verrassende zaken aangetroffen. Dat de teamleider een onafhankelijke en geen vakdeskundige is, heeft Amber als zeer positief ervaren.

Het laboratorium heeft de keuze gemaakt om voor de 2H cyclus te gaan (geen jaarlijks bezoek maar om de 2 jaar). Dit heeft voor en nadelen. Over het voor de 2H-cyclus of de H3C-cyclus gaan, wordt gediscussieerd. Er blijken microbiologische laboratoria te zijn die alleen voor de H3C-cyclus konden gaan, dit in

verband met de visitatie frequentie van de beroepsvereniging NVMM. Tot nu toe blijken er in de zaal slechts 2 laboratoria te zijn die voor de 2H-cyclus gaan.

Herbeoordeling

Het controle bezoek was ook intensief. Het volledige auditteam kwam weer twee hele dagen langs maar het systeem was bekend, dus het bezoek kostte qua tijd iets minder uren. De afwezigheid van de veldnorm/beroepsnorm - is verantwoordelijkheid beroepsgroep - werd gevoeld.

Praktische tips hoe om te gaan met geschillen

- probeer afwijking tijdens visitatie 'af te wenden'
- blijf rustig / constructief
- grijp 'terug' op normtekst met de auditor
- overtuig van gelijk of 'meerdere wegen gaan naar Rome'
- wend je eventueel tot teamleider

Nadat een afwijking is aangegeven in eindgesprek is de enige uitweg interpretatiegeschil!

Interpretatiegeschil

Aanmelding

- binnen 10 werkdagen aanhangig maken middels geschillenformulier (RvA²-F039)
- hangende de uitspraak gaat drie maanden termijn nog niet in, actie nemen hoeft (nog) niet
- goed beargumenteren vanaf begin, lever zoveel mogelijk aan
- bij beroepsvakinhoudelijke zaken zal vaak een expert van extern door de RvA worden betrokken
- geen termijn afhandeling vastgesteld, duurt minstens een aantal weken

Afwikkeling

- je krijgt een geschillenformulier terug met uitspraak RvA
- uitspraak is 'bindend' voor teamleider en instelling
- diverse uitkomsten mogelijk:
 - afwijking ongewijzigd gehandhaafd
 - afwijking gehandhaafd, maar geherformuleerd
 - afwijking ingetrokken
 - andere uitkomst geschil
 - niet ontvankelijk

Lessen

- norm en interpretatie ervan = mensenwerk
- geschil = nuttig, met elkaar in dialoog gaan
- norm wordt 'beter' door er over in discussie te gaan (voer voor herzieningen)

- goed als beroepsgroepen verdere invulling geven, voor labs maar ook vakauditors
- Toekomstkijken**
- Binnen de organisatie wordt getwijfeld over een eventueel kwaliteitssysteem MMIZ³-brede accreditatie.
- Diagnostiek = ISO 15189
 - Infectiepreventie = ISO 9001 (+ KRIZ⁴ / NIAZ⁵-Qmentum)
 - R&D⁶ = ISO...?

Op de site van de Raad van Accreditatie is een toelichting op de ISO 15189 specifiek voor research laboratoria beschikbaar.

‘Overgaan van CCKL naar ISO doe je niet alleen, ervaringen 1e ISO beoordeling’
Door Chantal Huyben, kwaliteitsfunctionaris Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Laboratorium Pathologie

Chantal geeft uitleg over hoe de 1e ISO beoordeling in hun organisatie is verlopen. Tijdens de presentatie komen de voorbereiding, de accreditatie en de non-conformiteiten aan de orde. Verder geeft ze veel tips. Duidelijk is dat je deze overgang als kwaliteitsfunctionaris niet alleen kunt.

- Voorbereidingen**
- Nieuw kwaliteitshandboek geschreven
 - Kwaliteitssysteem opgeschoond
 - Managementreview / zelf-evaluatie uitgebreid en aangevuld
 - Nieuwsbrieven
 - Presentaties tijdens algemeen werkoverleg
 - Auditors opnieuw geschoold
 - Opfrisdemonstraties gegeven van databases

- Accreditatie**
- 13 en 14 januari 2016
 - Beoordeling door 1 teamleider en 3 vakdeskundigen
 - 26 NCB's⁷. De NCB zijn gevonden op: organisatie, sturing en meting, personele middelen, methoden, middelen en voorzieningen en één specifiek onderwerp: Proficientie Testing en Interlaboratoriumvergelijkingen. De meeste NCB's zijn gescoord op middelen en voorzieningen.

Het aantal NCB's had minder kunnen zijn; achteraf bleken enkele NCB's kleine slordigheden te zijn.

- Tips:**
- Validatie van onderzoeksmiddelen: Denk er aan dat alle speciale onderzoeksmethoden gevalideerd zijn, ook al gebruik je ze misschien al meer dan 20 jaar.
 - Competentie van medewerkers: Bedenk goed wat een passende interval is per functie. Maak er een risico-inschatting van. Beschrijf goed wat de gevolgen zijn bij een onvoldoende beoordeling.
 - Managementsysteem: Beschrijf niet alleen wat er behaald en gedaan is, maar ook wat je er aan extra's hebt uitgehaald.

- Risico-analyses: Zorg dat de cyclus 1 x minimaal rond is geweest. Een planning alleen is niet voldoende.
- Leveranciersbeoordeling: Leg alle evaluaties en overlegvormen vast en trek hieruit een overall conclusie. Ook hier geldt dat alleen vastleggen niet voldoende is.
- Audits: Zorg dat de volledige auditcyclus is doorlopen en dat er beoordeling op alle norm-elementen heeft plaatsgevonden. Denk eraan dat je meerjaren planning ook uit gaat van de processen. Dus niet alleen van de norm-elementen.
- Soft ware validatie/back-up/versiebeheer: Test regelmatig met intervallen en leg alle testen goed vast. Check of het versiebeheer werkt.
- Validatie van apparatuur: neem de ruwe data op in het validatie rapport of verwijs naar een locatie waar de ruwe data te vinden is.
- Klachten en afwijkingen: Probeer zo ver mogelijk terug te gaan om de basisoorzaak te achterhalen.
- Check, check, dubbel check.
- Goed opruimen en labels checken.
- Informeer alle medewerkers goed over wat er te wachten staat.
- Maak er iets van de afdeling van... niet alleen van de kwaliteitsfunctionaris en het management.

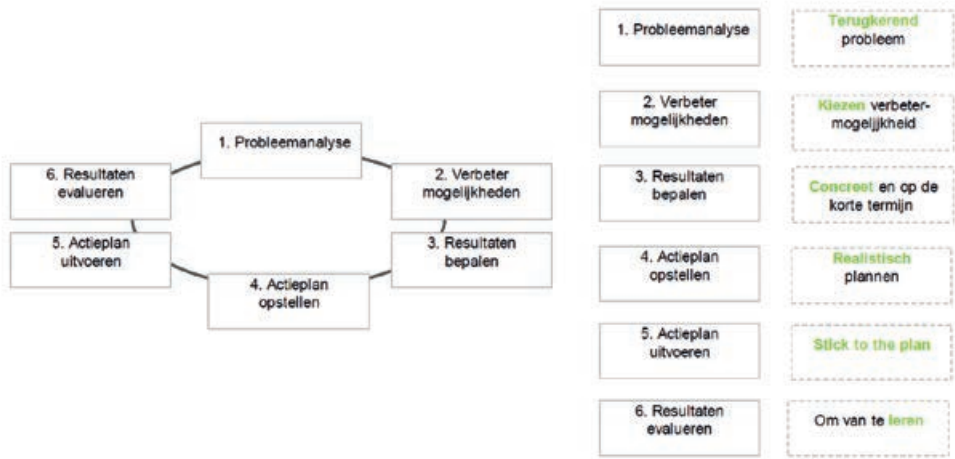
‘Iedere kunstenaar was ooit een amateur! De kunst van leiderschap in tijden van verandering’
Door Edith Koopmans, Business Manager Radboud UMC, Translational Metabolic Laboratory

Edith neemt ons mee in het veranderingsproces, veranderingsbegrippen en geeft tips hoe met veranderingen om te gaan. Continue vernieuwen is geen optie maar pure noodzaak; het kunnen omgaan met veranderingen is een cruciale vaardigheid. Dit vergt wat van een kwaliteitsfunctionaris, zeker bij een overgang van CCKL naar de ISO 15189. Kwaliteitsfunctionarissen zijn daar niet altijd in opgeleid. Als metafoor gebruikt Edith daarbij een kunstwerk; het kunstwerk wordt voltooid door mensen die naar het kunstwerk kijken en niet door de kunstenaar. Mede aan de hand van enkele filmpjes wordt een en ander toegelicht.

- Een visie op ontwikkeling van mens en organisatie volgens TML POWER**
- Teamplayer
 - Meedenken in het verbeterproces
 - Leren van elkaar
 - Persoonlijke ontwikkeling
 - Optimaliseren van de werkprocessen
 - Werkplezier en gezonde werkdruk
 - Expertise en kwaliteit uitbouwen
 - Resultaat boeken

Ijsberg van McClelland
Boven de oppervlakte

- Wat doe je
 - Gedrag
 - Kennis
 - Vaardigheden



- Onder de oppervlakte
- Wat vind je
 - Opvattingen
 - Overtuigingen
 - Normen

- Wat wil je
 - Drijfveren
 - Waarden
 - Karakter

- Tips**
- Maak de dingen bespreekbaar: Iedereen in de organisatie moet hetzelfde doel voor ogen hebben, dat is al een uitdaging op zich. Als er geen gesprek is, kunnen meningen en inzichten de verkeerde kant uitlopen. Iedereen kijkt vanuit zijn eigen bril, je moet dit bespreekbaar maken anders geeft ieder daar zijn eigen invulling aan.
 - Als je de emoties niet begrijpt, vraag dan door. Emoties - zowel positieve (betrokkenheid) als negatieve (weerstand) - kunnen belangrijke bronnen van informatie zijn. Emoties hebben een reden.
 - Kijk ook onder de ijsberg. Niet alleen alles boven de ijsberg wordt geventileerd en met symptoombestrijding los je niets op.
 - Veranderen gaat over leren en heeft een begin maar geen einde. Ga niet forceren, als mensen hakken in het zand gaan zetten, creëer je weerstand.
 - Geef uitleg waarom nu overgegaan wordt naar de ISO en wat daarvan de meerwaarde is.
 - Aandacht geven is al een start. Je moet focus hebben op het leerproces. Wees bewust dat je mensen mee ziet te krijgen. Je hebt voorlopers en niet.
 - Draag het binnen je organisatie uit.

Het gaat om het samenspel!

‘Workshop Resultaatgericht verbeteren’
Door AMI consultancy, Martijn Jong en Yvette van Herwijnen

Martijn Jong en Yvette van Herwijnen geven een workshop ‘Resultaatgericht verbeteren’.

‘Resultaatgericht verbeteren’ biedt praktische handvatten om terugkerende problemen te lijf te gaan. Resultaatgericht verbeteren helpt bij het snel vinden van de kern van het probleem, het maken van een scherpe analyse en het bedenken van praktische acties om tot verbeteringen in de dagelijkse werkpraktijk te komen, ‘Resultaatgericht verbeteren’ is laagdrempelig.

- Deze workshop was er vooral op gericht om:
- Ervaring op te doen met resultaat gericht verbeteren:
 - de fun er van in te zien
 - te begrijpen hoe dat eenvoudig kan werken
 - Deze ervaring direct toe te kunnen passen in de eigen werkcontext.

Na introductie en uitleg van de methode zijn we per discipline onderdeel - in groepjes van 6 - aan de slag gegaan. Aan de hand van een fictieve en reële casus konden we ervaren hoe eenvoudig het op gang brengen van verbeteringen in de dagelijkse praktijk werkt. Na afloop van de workshop kregen we het boekje ‘Resultaat gericht verbeteren’ mee om samen met de opgedane ervaringen direct met je eigen team aan de slag te gaan.

*LKN bestuur
Johanna Herbig*

¹ Nederlandse Vereniging voor de Medische Microbiologie
² Raad van Accreditatie
³ Medische microbiologie en infectieziekten
⁴ Kwaliteitsrichtlijn voor Infectiepreventie in Ziekenhuizen
⁵ Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg
⁶ Research en development
⁷ Non-conformiteit of afwijking categorie B

NVML ‘Spring event’

16 mei 2017 in Cinemec Ede

Het tweejaarlijks terugkerende congres, voorheen NVML Vakbeurs ‘Techniek en diagnostiek’, is in een nieuw jasje gestoken! De zeer gevarieerde programma’s in 4 zalen lopen volledig parallel en er is met voldoende tijd om te hopen van de ene naar de andere zaal. Daag uzelf uit en neem ook eens een kijkje buiten uw eigen vakgebied!

Op de beursvloer kunt u kennis nemen van de nieuwste ontwikkelingen in de laboratoriumindustrie, maar mogelijk ook ziekenhuizen en scholen worden vertegenwoordigd.

Benieuwd?
Van dit programma wordt u beslist enthousiast.



Zaal 1	Zaal 2
10.00-10.30 Zikavirus <i>Prof. Dr. E.C.M. van Gorp, internist-infectioloog, hoogleraar klinische virologie, Erasmus MC, Rotterdam</i>	10.00-10.30 ‘Een goed begin is het halve werk’: Gezondheid van de ene generatie op de volgende <i>Prof. Dr. T.J. Roseboom, hoogleraar Vroege ontwikkeling en gezondheid, AMC, Amsterdam</i>
10.40-11.10 LymeProspect studie <i>Mw. Drs. H.D. Vrijmoeth, arts-onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen</i> <i>Mw. Drs. J. Ursinus, arts-onderzoeker, AMC, Amsterdam</i>	10.40-11.10 Het Urogenitaal microbiom als voorspeller van IVF uitkomst (eindconclusie onderzoek) <i>Mw. Drs. R. Koedooder, arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam</i>
11.20-11.50 Koffie/thee	11.20-11.50 Koffie/thee
12.00-12.30 Fecestransplantatie <i>Drs. E.M. Terveer, AIOS medische microbiologie, LUMC, Leiden</i>	12.00-12.30 SCRaTCH studie: endometrium scratching <i>Mw. Drs. L. Brentjens, IVF-arts/ arts-onderzoeker, Maastricht UMC, Maastricht</i>
12.40-13.10 Azoolresistentie bij schimmels <i>Prof. dr. P.E. Verweij, arts-microbioloog, hoogleraar medische microbiologie, Radboudumc, Nijmegen</i>	12.40-13.10 Digitaal analyseren van microscopische beelden <i>Ir. G. Slootweg, salesmanager. Philips Digital Pathology Solutions, Best & dhr. J. Pijnenburg, sales director, Visiopharm, Breda.</i>
13.20-13.50 Lunch	13.20-13.50 Lunch
14.00- 14.30 Antibiotica en -resistentie in de dierhouderij: relatie met de mens <i>Prof. dr. D.J. Mevius, veterinaire microbioloog, Diergeneeskunde Universiteit Utrecht</i>	14.00-14.30 Innovatieve moleculaire beeldvormingstechniek: ‘massa-microscopie’ <i>Mw. Ing. N.J. Kurten, sales and product specialist, A.Menarini Diagnostics, Valkenswaard & A. Djukanovic en E. Tempelaars, productspecialisten microscopie, Leica Biosystems, Son.</i>
14.40-15.10 Rotavirus <i>Mw. Dr. P.C.J. Bruijning- Verhagen, kinderarts/epidemioloog, UMCU, Utrecht</i>	14.40-15.10 Wat is Next Generation Sequencing? <i>Dr. B.B.J. Tops, klinisch moleculair bioloog, Prinses Maxima Centrum, Utrecht</i>
15.20-15.50 Theepauze	15.20-15.50 Theepauze
16.00-16.30 Uitroeien van malaria <i>Dr. G.J.H. Bastiaens, AIOS medische microbiologie, Radboudumc, Nijmegen</i>	16.00-16.30 Forensisch onderzoek <i>Dr. F.R.W. van de Goot, forensisch patholoog, Symbiant, Alkmaar</i>

Zaal 3	Zaal 4
10.00-10.30 Liquid Biopsy/digital PCR <i>Dr. D. van den Broek, klinisch chemicus Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam</i>	10.00-10.30 SKML visie op criteria voor externe kwaliteitsbewaking en de alternatieven <i>Dhr. M.H.M. Thelen, wetenschappelijk directeur SKML, Radboudumc, Nijmegen</i>
10.40-11.10 Koffie/thee	10.40-11.10 Koffie/thee
11.20-11.50 Echte verandering of natuurlijke schommeling? Interpretatie van opeenvolgende laboratoriumuitslagen met behulp van de smartphone app Labtracker+ <i>Mw. Drs. J.M. Hilderink, arts-onderzoeker, Maastricht UMC, Maastricht</i>	11.20-11.50 40-systematiek <i>Mw. M. Engelberts, adviseur /trainer, Kerteza</i>
12.00-12.30 Nieuwe tumormarker <i>Mw. T. Korse, wetenschappelijk medewerker, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam</i>	12.00-12.30 Inspecties IGZ <i>Dr. P.T.L. van Wijk, senior inspecteur, inspectiepreventie/ AMR</i>
12.40-13.10 Lunch	12.40-13.10 Lunch
13.20-13.50 De opkomst van nieuwe anti-stolingsmedicijnen <i>Prof. dr. J.C.M. Meijers, hoogleraar hemostase en trombose, AMC/Sanquin, Amsterdam</i>	13.20-13.50 Strikte glucose regulatie op Intensive Care, kan dat met POCT? <i>Mw. Dr. J. Klein Gunnewiek, Klinisch chemicus, Gelderse Vallei, Ede</i>
14.00-14.30 Differentiatie van stamcel naar bloedcel d.m.v. flowcytometrie <i>Dr. F.M.W.B. Preijers, directeur stamcel-laboratorium, Radboudumc, Nijmegen</i>	14.00-14.30 Veilige diabeteszorg in de kliniek (POCT) <i>Mw. Dr. J. van der Linden, internist, interne geneeskunde/ endocrinologie, Diabetes Expertisecentrum, Maasstad ziekenhuis, Rotterdam</i>
14.40-15.10 Theepauze	14.40-15.10 Theepauze
15.20-15.50 Farmacogenetica <i>Prof. Dr. R.H.N. van Schaik (Inter) Nationaal Expertisecentrum Farmacogenetica, afd. klinische chemie, Erasmus MC, Rotterdam</i>	15.20-15.50 De wondere (leer)wereld van de pré-analyse medewerker <i>Mw. E.M. Wester, opleidingsadviseur, Atalmedial Amsterdam</i>
16:00-16:30 Clinical Chemistry in the heat of the moment: het infectielab <i>Dr. H.J. Vermeer, specialist Klinische Chemie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht/ Beatrixziekenhuis, Gorinchem</i>	16.00-16.30 Belang van 24-uurs urine <i>Prof. Dr. S.J.L. Bakker, hoogleraar interne geneeskunde, UMCG, Groningen</i>

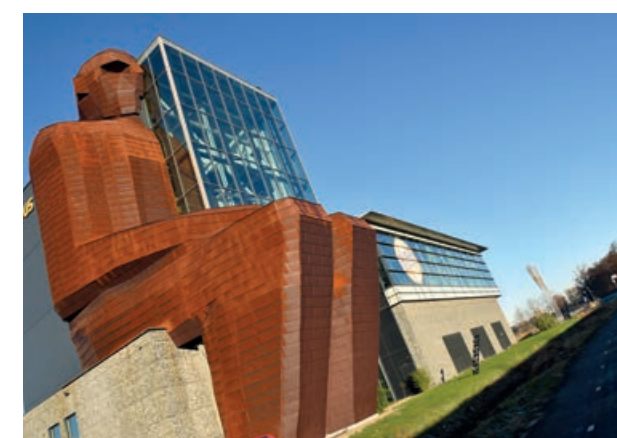
Jubileumcongres 70 jaar NVML: Grenzeloos medisch speurwerk



Op dinsdag 29 november 2016 was het zover – het 70-jarig jubileum van onze NVML werd gevierd met een veelbelovend programma op een zeer toepasselijke medische speurlocatie: het "Corpus" in Oegstgeest! Met uiteenlopende presentaties over de strijd tegen kanker, bio terrorisme, ruimtelijk-speurwerk met André Kuipers, kinderdiabetes en sport, mammoetonderzoek en de invloed van kou ("De ijsman" als voorbeeld) hebben we kunnen genieten van een verhelderende en leerrijke congresdag!

Rein Lindenbergh - Redactiecommissie Analyse

Foto's door: Marleen Bouwman en Simone Priester-Vink





Overuren en vakantie-uren

Heeft u een vraag over de arbeidsomstandigheden op uw werk? Er kan wel eens wat mis gaan. Niet alle werkgevers kennen de cao van A tot Z. Hiervoor bestaat de Commissie Sociale Belangen van de NVML. Leden van de NVML kunnen hier kosteloos advies over hun kwestie of vraag krijgen. Een aantal vragen die we behandeld hebben, worden in deze rubriek besproken.

Vraag: door fusie en verhuizing van het lab heb ik het afgelopen jaar veel extra gewerkt, waardoor ik nu een enorm aantal teveel gewerkte uren heb staan. Kan mijn werkgever die mij verplicht uitbetalen? Of mag ik zelf kiezen uit opnemen of uitbetalen?

Eerst voor de duidelijkheid het verschil tussen vrije dagen die vakantiedagen zijn - en door overwerk, bereikbaarheidsdienst en dergelijke opgebouwde teveel aan gewerkte uren. Na de invoering van de jaarurensystematiek is er niet echt sprake meer van 'overuren': te veel gewerkte uren worden meestal bij het totaal opgeteld. Toch is het raadzaam om zelf in de gaten te houden dat er niet teveel boven het afgesproken aantal uren gewerkt wordt, en anders de leidinggevende op de hoogte te stellen en afspraken te maken.

Vakantieuren

Dit bestaat bij de cao Ziekenhuizen uit 144 uur, cao UMC's: 9% van de aanstellingsuren (of naar rato). Als je aan het eind van het jaar nog uren over hebt, mag je die meenemen naar het volgende jaar, maar let op: neem die wel op vóór 1 juli van dat jaar, anders vervallen ze! In de cao Ziekenhuizen heb je naast de 144 uur nog recht op 22 uur extra (bij een voltijds contract, de vroegere 'bovenwettelijke vakantie-uren'). Deze worden opgeteld bij je Persoonlijke Leeftijds Budget (PLB), maar die kun je, in overleg met de werkgever, gewoon opnemen.

Teveel gewerkte uren

Tijdens of aan het eind van het jaar kan blijken dat je teveel uren gewerkt hebt. Dat kan komen doordat je te weinig vakantie-uren hebt gehad: ofwel je hebt er zelf niet om gevraagd, of er was onvoldoende ruimte om die uren op te nemen. In dat geval zal je werkgever je de ruimte moeten geven, desnoods aan het einde van het jaar of het begin van

het nieuwe jaar, om die uren alsnog op te nemen.

Het is ook mogelijk dat je door bijvoorbeeld overwerk of onregelmatige diensten onvoldoende vrij hebt kunnen nemen. Voor deze uren geldt dat de werkgever je kan verplichten om die uit te laten betalen of op te nemen. Meestal gebeurt dit in goed overleg. Het is (zeker als de overuren nodig zijn door te voorziene oorzaken als verhuizing) wel raadzaam om die afspraken te maken vóórdat er een 'stuwmeer' aan verlofuren ontstaat.

Nog een aantal tips:

- wellicht is het aan te raden om een regeling voor de hele instelling te maken, waar de ondernemingsraad dan ook zijn fiat aan kan geven zodat de regels voor iedereen duidelijk zijn;
- verder is het bij uitbetaling mogelijk om iets met bruto/netto bedragen te doen, zoals bij het meerkeuzesysteem (cao Ziekenhuizen artikel 3.2.10) of cao à la carte (cao umc artikel 18). Bijvoorbeeld: je contributie van de NVML of een vakbond te voldoen hiervan*.
- Het is aan te raden, om goede afspraken te maken zodat in de toekomst problemen vermeden kunnen worden. Bijvoorbeeld als er door drukte extra inzet van mensen nodig is, ook gelijk afspraken maken hoe die overuren verrekend worden.
- Verder vergt het natuurlijk leidinggevende(n) die goed de vinger aan de pols houden, zodat de overuren niet teveel oplopen.

Commissie Sociale Belangen van de NVML

Heeft u ook een vraag of zit u iets dwars? Neem contact op met de Commissie Sociale Belangen via nvml.csb@nvml.nl. Uw post wordt vertrouwelijk behandeld.

* Wil je hierover meer informatie, kijk dan op de NVML-website, pagina 'lid worden', in de tabel onder 'gewoon lid'.

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)
Stagebegeleiding (B)
Malaria diagnostiek
Stagebegeleiding, het vervolg (NIEUW)

Aanmelding

Vanaf 21 december
 Vanaf 4 januari
 Vanaf 21 december
 Vanaf 4 januari

Sluitingsdatum inschrijving

28 februari
 21 maart 2017
 18 april 2017
 9 mei 2017

Word lid!

Een persoonlijk lidmaatschap van de NVML betekent:

- Verdieping en verbreding van kennis
- Verbinden via netwerken
- Aantrekkelijk en informatief vakblad
- Korting op de contributie bij deelname aan nascholing, cursus of congres
- Voorrang op cursussen
- Belangenbehartiging en advies



"Het grote voordeel van het NVML-lidmaatschap is: korting op de contributie als je nascholing volgt!"

"Naast het inhoudelijke deel van een nascholing vind ik de onderlinge contacten in de wandelgangen altijd erg leuk: je kunt eens uitwisselen hoe het op andere laboratoria georganiseerd is."

Interesse gewekt?

Ga naar www.nvml.nl pagina 'lid worden?'



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: **€ 603,-**
Locatie: **n.v.t.**

Titel: **Introductie Massa Spectrometrie**
Datum: **7 maart 2017 (1 dag 9.00 – 17.30 uur)**
Kosten: **€ 550,-**
Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Proteomics**
Datum: **14 en 21 maart 2017 (2 dagen 9.00 – 17.00 uur)**
Kosten: **€ 1.505,-**
Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Toegepaste Microbiële Genomics**
Start: **22 maart 2017 (2x2 dagen 9.30 – 16.30 uur)**
Kosten: **€ 1.910,-**
Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Morfologie van het Urinesediment**
Datum: **1 juni 2017 (1 dag 9.30 – 17.00 uur)**
Kosten: **€ 455,-**
Locatie: **Nijmegen**

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

Hogeschool Utrecht

Institute for Life Sciences & Chemistry, Heidelberglaan 7, Utrecht

Cursussen met een efficiënt studieprogramma en een erkend certificaat.

Titel: **Antibiotica en resistentie**
Startdatum: **23 maart 2017**
Omvang: **3 bijeenkomsten van 09.30-17.00 uur**
Kosten: **€ 1.275,-**

Titel: **Hematologie**
Startdatum: **7 maart 2017**
Omvang: **8 bijeenkomsten van 18.00-21.40 uur (+ tentamen en evt. hertentamen)**
Kosten: **€ 1.375,-**

Kijk op onze website www.cvnt.nl voor het volledige cursusaanbod of kies voor keuzemodules uit het bacheloronderwijs. 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.

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 groeps-gewijze aanpak. Zo garanderen we maximale effectiviteit.

Titel: **De PCR van A tot Z**
Data: **20, 27 maart, 3 en 10 april 2017**

Inschrijven: **vóór: 6 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 2.320,-**

Titel: **Masterclass kwaliteitsanalyse van real-time PCR amplificatiecurven**
Data: **8 en 9 mei 2017**
Inschrijven: **vóór: 20 april 2017**
Cursusprijs: **€ 785,- (bij inschrijving tot 27 februari 2017 € 715,-)**

Titel: **Kwaliteitsaspecten en troubleshooting bij PCR-technologie**
Data: **15, 22 en 29 mei 2017**
Inschrijven: **vóór: 3 april 2017**
Cursusprijs: **€ 1.220,- (bij inschrijving tot 6 maart 2017 € 1.105,-)**

Titel: **Immunologie en diagnostiek: Pathogeen-gastheer interacties**
Data: **5, 13 en 19 april 2017**
Inschrijven: **vóór: 22 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 650,-**

Titel: **Workshop analyse NGS data**
Data: **18 en 19 mei 2017**
Inschrijven: **vóór: 6 april 2017**
Cursusprijs: **€ 845,- (bij inschrijving tot 9 maart 2017 € 770,-)**

Titel: **Alternatieven voor ELISA's: Luminex, MSD assay en AlphaLISA**
Datum: **29 maart 2017**
Inschrijven: **vóór: 15 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 510,-**

Titel: **Bloedgasanalyse: achtergronden en interpretatie van uitslagen**
Datum: **4 april 2017**
Inschrijven: **vóór: 21 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 410,-**

Titel: **Symposium en workshop Medische mycologie: "what's in a name"-van top tot teen**
Datum: **24 maart 2017**
Inschrijven: **vóór: 10 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 315,- voor workshop en symposium**
Cursusprijs: **€ 115,- voor alleen het symposium**

Titel: **In situ hybridisatie**
Data: **10 en 17 mei 2017**
Inschrijven: **vóór: 29 maart 2017**
Cursusprijs: **€ 765,- (bij inschrijving tot 1 maart 2017 € 695,-)**

Titel: **Basic Principles of GMP (English course)**
Data: **29 en 30 mei 2017**
Inschrijven: **vóór: 17 april 2017**
Cursusprijs: **€ 845,-**

Titel: **GMP Advanced**
Datum: **5 april 2017**
Inschrijven: **vóór: 23 februari 2017**
Cursusprijs: **€ 740,-**

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 2017 worden de volgende internationale cursussen georganiseerd:

Titel: **Flowcytometrie, van kalibratie tot applicatie**
Datum: **maandag 27 maart, 3 april en 10 april 2017, om 16.00-18.30 uur**
Locatie: **Erasmus MC, Rotterdam**
Kosten: **€ 600,-**

Voor meer informatie over deze cursus verwijst 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

Maastricht UMC+

Het cluster Laboratorium Speciële Hemostase en Speciële Transfusie, onderdeel van het Centraal Diagnostisch Laboratorium van het MUMC Maastricht, heeft onderwijsmodules op het gebied van de

transfusiegeneskunde en bloedstolling ontwikkeld. In deze cursus wordt de theorie achter de laboratoriumanalyses alsook de praktijk van het transfusie- en het stollingslaboratorium besproken en wordt de link met de kliniek gelegd betreffende interpretatie van de laboratoriumresultaten.

Titel: **Cursus Transfusie en Hemostase: van Theorie naar Praktijk**
Datum: **13 en 20 februari en 6 en 13 maart 2017, om 17.00-21.00 uur.**
Kosten: **€ 95,- voor één module, inclusief diner. Inschrijven voor meerdere modules is voordeliger.**

Voor meer informatie over deze cursus, de verschillende modules, de prijzen en aanmelden kunt u kijken op: <http://www.labmaastricht.nl/actueel/agenda>.

Wat is het?

Wat is het?

Vorige keer stond de rubriek 'Wat is het?' weer in Analyse. De oplossing was: een centrifuge (zoals links te zien). De gelukkige winnaar is Angela Vrolijk. Zij krijgt binnenkort een leuke prijs 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 3 maart 2017. De winnaar ontvangt een prijs. De winnaar en de oplossing worden bekend gemaakt in Analyse nummer 2 van 2017.

Agenda

Februari	7	NVML cursus Beenmergdiagnostiek in de dagelijkse praktijk	Utrecht
Maart	14	Leidinggevenden dag 'keuzes maken' (verzorgd door: WHAPA-NVML)	Amersfoort
	16	Nascholing: "Vitamine D, een veelzijdige vitamine" (middagnascholing)	Apeldoorn
	31	Landelijke Analistentag Genoomdiagnostiek, meer info: www.ladgenoomdiagnostiek.nl/	Utrecht
April	4	Start cursus Meewerkend Leidinggevende plus	Utrecht
Mei	2	Start NVML-cursus Stagebegeleiding (B)	Utrecht
	16	NVML-congres Spring Event (voorheen Vakbeurs Techniek & diagnostiek)	Ede
	16	ALV	Ede
	25	Cursus en congres AETEL (Asociacion Espanola Technicos de Laboratorio)	Cadiz, Spanje
Juni	1	Start NVML-cursus Malaria diagnostiek	Rotterdam
	6	SKML-congres: Hoe goed moet het?	Ede
	15	Start NVML-cursus Stagebegeleiding, het vervolg	Utrecht
September	11	Nascholing: "Vitamine D, een veelzijdige vitamine" (avondnascholing)	Veldhoven
	14	start NVML-cursus Stagebegeleiding (C)	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.

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 profiel voor
- alle DNA en RNA analyses

