

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

De zin en onzin van transfusietriggers



Ontwikkelingen binnen de
klinische pathologie

Uit de oude doos: salarissen uit 1950

Arbeidsvitaminen:
borstvoeding en werk

Prijsvraag: Wat is het?

Kwaliteit en service voor in-vitro diagnostiek

Fast-Track multiplex PCR Dermatofyten

Detecteert en differentieert klinisch relevante dermatofyten

- ✓ Geen smeltcurve analyse nodig
- ✓ Uit te voeren op swabs, huidschilfers, haren, nagels of stammen



Voor de bepaling van: T. mentagrophytes complex, T. tonsurans, T. violaceum, T. rubrum complex, M. canis, M. audouinii, M. ferrugineum met een interne controle.

fast-track >>
DIAGNOSTICS

Nieuw: POCT PCR Analyser



- ✓ < 1 uur testtijd
- ✓ < 1 min hands-on time
- ✓ Real-time Multiplex PCR tot 12 targets per reactie
- ✓ 8 testen per run

Beschikbaar: Group B Strep., C.diff.
In ontwikkeling o.a: CRE, Gastro panel, MRSA, Respiratoir

Van monster tot resultaat in drie simpele stappen.

 **GenePOC™**

Hepatitis E – ELISA en PCR verder geoptimaliseerd

ELISA:

- ✓ Sensitiviteit verhoogd met behoud van de hoge specificiteit
- ✓ Uitstekende vergelijking met WHO standaard

PCR:

- ✓ Verhoogde sensitiviteit (LoD: 36.13 IU/ml)
- ✓ Gemakkelijk in gebruik: incl. controles en mastermix

MIKROGEN
DIAGNOSTIK



Revolutionaire PCR gastro enteritis

- ✓ Resultaat in 3 uur
- ✓ Geen DNA extractie
- ✓ Geen manuele pipetteer stap
- ✓ Diverse panels

- Salmonella
- Shigella
- Campylobacter
- Yersinia enterocolitica
- VTEC (Shiga Toxin 1/Shiga Toxin 2)

- Cryptosporidium
- Giardia
- Entamoeba histolytica

- Clostridium difficile toxin B

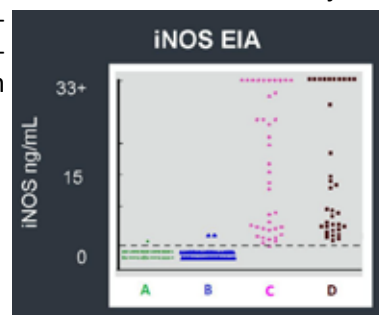
- Norovirus

Binnenkort verwacht:
Viraal Gastro Panel (Rota-Adeno-Sapo-Astro-Noro)

EntericBio realtime

Nieuwe marker bij sepsis screening: iNOS

Het circulerende enzym iNOS is betrokken bij sepsis en kan vanaf 24 uur voor het verschijnen van de klinische verschijnselen worden bepaald in serum.



Studie resultaten*: (data on file)

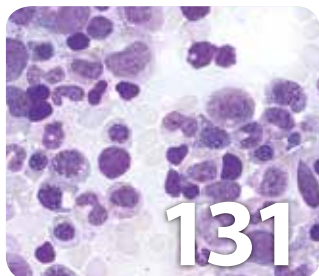
de PliNOSA test differentieert normale populatie (A) en IC patiënten die niet septisch zijn (B) met patiënten welke na 24-48 uur septisch zijn en de al gediagnosticeerde patiënten met sepsis (C en D).

Distributie in Nederland:

 **MEDIPHOS**
MEDICAL SUPPLIES

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

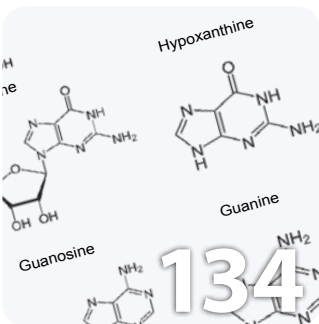
www.mediphos.com



131 Technische aspecten van het beoordelen van beenmerg

E. Klop – van Kleef, R. Verzijl – van der Slikke

In het beenmerg vindt de hematopoïese (bloedcelvorming) plaats. Bij verdenking op verstoorde aanmaak van bloedcellen of infiltratie van bijvoorbeeld carcinoomcellen, kan beenmerg worden afgenomen door middel van een punctie. Dit artikel gaat in op de technische aspecten van het afnemen en beoordelen van beenmergpreparaten met als doel om een optimaal resultaat te rapporteren naar de kliniek.



134 Urinezuur als indicator voor erfelijke stofwisselingsziekten

J. Bierau

Aan de hand van veranderingen in urinezuurconcentratie in lichaamsvloeistoffen, kunnen onderzoekers aandoeningen in het purine metabolisme opsporen. Dit artikel heeft als doel te laten zien dat urinezuur veel meer is dan alleen een parameter voor de diagnostiek van jicht. De urinezuurconcentratie in serum is zeer waardevolle informatie voor metabole laboratoria, die gespecialiseerd zijn in het opsporen van stofwisselingsziekten.

137 De zin en onzin van transfusietriggers

F.J. Kranenburg, A.I. de Graaf-Dijkstra, J.G. van der Born

Er zijn twee belangrijke indicaties voor bloedtransfusie: massaal bloedverlies en anemie. Bij anemie bestaan echter nog twijfels over het nut van bloedtransfusie in specifieke patiëntengroepen en bij verschillen in de ernst van de anemie. In dit artikel kijken we naar het gebruik van de Hb concentratie als transfusietrigger in hemodynamische stabiele patiënten met (acute) anemie.

141 Ontwikkelingen binnen de klinische pathologie

144 Nieuwe leerstoel richt zich op autoimmuun-gemedieerde bloedcelafbraak

147 De zomer is voorbij!

148 Nieuws

152 Arbeidsvitamine

153 Uit de oude doos: salarissen uit 1950

154 Cao Nieuws

155 Cursussen

157 Opleidingen

158 Wat is het?

158 Agenda

Uitgave

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

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

Redactiecoördinatie en eindredactie

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

Redactie

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

Vormgeving en opmaak

Interface Communicatie, Ede
www.ifcommunicatie.nl

Coverfoto

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 2016

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 6: 18 november 2016

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse 6 graag uiterlijk
28 oktober 2016 tegemoet. Analyse 6 verschijnt
op dinsdag 29 november 2016 en Analyse 1 op
dinsdag 31 januari 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

Technische aspecten van het beoordelen van beenmerg

E. Klop - van Kleef, R. Verzijl - van der Slikke, Hematocytologie, Erasmus MC, Rotterdam

Beenmerg bestaat uit stroma (steunweefsel), onrijpe en rijpe bloedcellen. In het beenmerg vindt de hematopoïese (bloedcelvorming) plaats. Indien er verdenking is op een gestoorde aanmaak van bloedcellen of infiltratie van bijvoorbeeld carcinoomcellen, kan er beenmerg worden afgenomen door middel van een punctie. De cytologische beoordeling van de beenmergcellen vormt de basis (1). Daarnaast kan er flowcytometrisch, cytogenetisch, moleculair en eventueel microbiologisch onderzoek worden verricht. Dit artikel gaat in op de technische aspecten van het afnemen en beoordelen van beenmergpreparaten met als doel om een optimaal resultaat te rapporteren naar de kliniek.

Beenmerg wordt bij volwassenen meestal verkregen uit de spina iliaca superior posterior (bekkenkam) en soms uit het sternum (borstbeen) (Figuur 1). Een holle naald wordt door de cortex (bot) in de beenmergholte geplaatst. Vervolgens wordt er een spuitje op de beenmergnaald gezet en het beenmerg opgezogen. Het eerste aspiraatsel wordt beoordeeld op de aanwezigheid van weefselbrokjes en vervolgens gebruikt voor het maken van preparaten. Op dit moment is communicatie tussen degene die de punctie uitvoert en de assistentie van groot belang; bij onvoldoende brokjes wordt de naald verzet en wordt er opnieuw geprobeerd beenmerg op te zuigen. Indien er weefselbrokjes aanwezig zijn worden de volgende aspiraten opgevangen voor andere analysetechnieken.

Bij bepaalde vraagstelling (bijvoorbeeld staging Non Hodgkin Lymfoom) is het noodzakelijk om naast het beenmergaspiraatsel, een pijpje beenmerg af te nemen. Het biopt wordt naar de patholoog gestuurd. Ook is het zinvol om een biopt af te nemen wanneer er uitsluitend bloed wordt geaspireerd (bloody tap) of als er geen aspiraatsel kan worden opgezogen (dry tap).

De preparaten en buizen beenmerg gaan vervolgens naar het laboratorium met een aanvraagformulier of een order in het ordermanagement. Hierbij

worden een aantal items vermeld die van belang zijn voor een uiteindelijke optimale interpretatie van de bevindingen: de diagnose indien bekend, medicatie, eventueel voorgeschiedenis, vraagstelling en natuurlijk welke onderzoeken er gedaan moeten worden. Sommige analyses zijn duur en complex. Interactie tussen kliniek en laboratorium is dan ook van groot belang: bij welke vraag past welke onderzoeksmethode?

Preparaten maken

De analist of verpleegkundige die aanwezig is bij de punctie, vangt de eerste 1 à 2 ml beenmergaspiraatsel op in een EDTA-buisje. Daarna wordt het ontstolde beenmerg op een horlogeglas gegoten en worden er preparaten gemaakt. Direct opvangen op het horlogeglas kan ook. Het is dan wel belangrijk om snel te handelen in verband met het stollen van het beenmerg. Met een spatel worden enkele weefselbrokjes van het horlogeglas overgebracht op een geslepen objectglas. Een tweede objectglas wordt op de weefselbrokjes gelegd en zonder veel druk uit te oefenen worden de glaasjes van elkaar geschoven. Op YouTube is een filmpje te zien: Hoe maakt u goede beenmergpreparaten (2). Het is ook mogelijk om uitstrijkpreparaten te maken zoals gedaan wordt met bloed.

Als de analist zelf niet aanwezig is bij de punctie, dient het EDTA-beenmerg

binnen 4 uur op het laboratorium aanwezig te zijn om aantasting van de cellen te voorkomen. Beenmerg opvangen in heparine geeft een blauwe gloed in de MGG-kleuring en dient te worden vermeden. Bij een bloody-tap of dry-tap kan het beenmergbiopt worden gebruikt voor de cytologische beoordeling. Verwijder overtollig bloed met een gaasje en rol het biopt vervolgens voorzichtig over een objectglas.

Indien 8 beenmergpreparaten van goede kwaliteit worden gemaakt is dat ruim voldoende. Drie tot vijf preparaten kunnen worden gekleurd volgens May-Grünwald Giemsa (MGG) en één voor de ijzerkleuring. Er blijven voldoende preparaten over voor eventuele aanvullende kleuringen of beoordelingen.

De preparaten behoren direct te worden voorzien van patiëntidentificatie: een etiket met patiëntnummer, materiaalcode, kleuring (bijv. MGG of Fe), archiefnummer en eventueel een patiëntnaam en barcode. De spatel en het horlogeglas worden schoon gemaakt met water en daarna met alcohol. Om ervoor te zorgen dat er geen alcohol achterblijft worden het horlogeglas en de spatel weer nagespoeld met water.

Kleuren

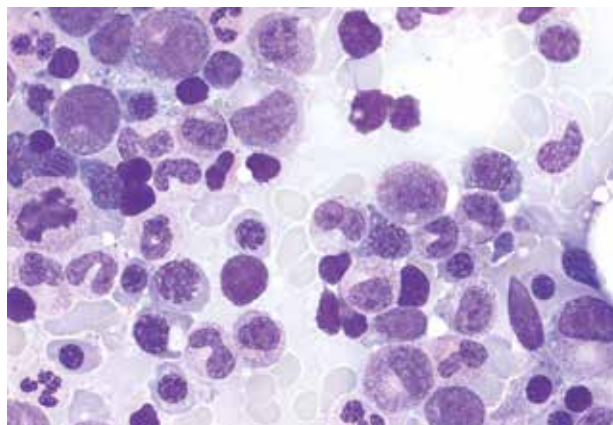
De beenmergpreparaten kunnen, direct als ze droog zijn, zonder voor-



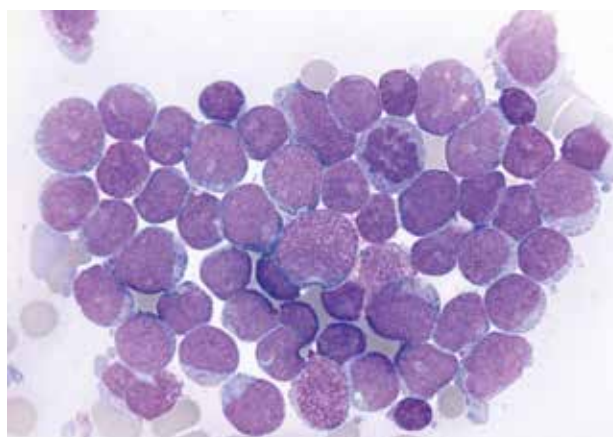
Figuur 1 De beenmergpunctie vindt vaak plaats in de spina iliaca superior posterior (bekkenkam).



Figuur 2 Beenmergpreparaat zonder brokjes (links), met enkele brokjes (midden) en met voldoende brokjes (rechts).



Figuur 3a Beeld van een normaal beenmerg.



Figuur 3b Beeld van een beenmerg met acute leukemie.

fixatie worden gekleurd volgens MGG. Deze kleuring kan manueel of geautomatiseerd uitgevoerd worden. Het blijkt dat hyper- en hypocellulariteit weinig invloed heeft op de kleurintensiteit van de cellen, daarom heeft het de voorkeur de kleurtijden te standaardiseren. Voor een goede kleuring is het van belang om de kleurstof regelmatig te verversen en een buffer met de juiste pH te gebruiken. Controle op de kleuring na het verversen van de kleurstoffen is gewenst.

Direct na het kleuren kunnen de preparaten bekeken worden. Ze kunnen ook eerst afgedekt worden met een dekglasje en inbedmiddel bijvoorbeeld Leica CV mount (artikelnummer: 14046430011). De preparaten moeten dan wel even drogen in de zuurkast voordat ze bekeken kunnen worden, omdat de

damp van het inbedmiddel schadelijk is voor de gezondheid.

Een ijzerkleuring wordt verricht om de hoeveelheid weefselijzer te bepalen en de aanwezigheid van ring-sideroblasten. De Sudan Black (SB) kleuring en alfa-naphtylacetaates-terase (ANAE) kleuring worden uitgevoerd bij een acute leukemie en MDS, waarbij de blasten worden beoordeeld op positiviteit. SB kleurt de myeloïde blasten, ANAE de monocytoïde blasten. In sommige ziekenhuizen is de SB-kleuring inmiddels vervangen door de cytoplasmatische peroxidase meting via de flowcytometer. Bedenk wel dat de cytochemische SB eerder positief is dan de flowcytometrische peroxidase meting. De ANAE-kleuring wordt nog maar weinig toegepast; de immunofenotypering heeft de typering van de blasten bij leukemie grotendeels overge-

nomen. Indien er een SB of ANAE-kleuring wordt uitgevoerd, horen er controle preparaten te worden meegenomen.

Microscop

Een volgens Köhler ingestelde microscoop en goede (olie) objectieven zijn onmisbaar. Tegenwoordig wordt vaak ledverlichting gebruikt. Het licht daarvan is helder en bovendien wordt het lamphuis niet warm, wat vooral plezierig is bij discussiemicroscopen. De 10x lens wordt gebruikt voor het overzicht en het zoeken naar de juiste plaats om te differentiëren. De 63x of 100x lens worden gebruikt voor differentiatie.

De microscoop moet ergonomisch juist zijn ingesteld voor de analist. Let hierbij op de houding van rug, schouders en armen. Zorg voor voldoende andere werkzaamheden en

rust tussendoor. Aan het eind van de dag wordt de immersie-olie van de lenzen gepoetst. Indien nodig worden ook de andere microscooponderdelen schoongemaakt.

Beoordelen

Controleer de patiëntgegevens op het preparaat voor het starten van de beoordeling. Kijk of er voldoende weefselbrokjes zijn (zie figuur 2). Dit hoort in het verslag te worden vermeld. Gebruik indien mogelijk 3 MGG-preparaten voor de kwantitatieve en kwalitatieve beoordeling van het beenmerg. Zoek met de 10x lens naar een stukje in het preparaat zo dicht mogelijk bij een brokje, waar de beenmergcellen los liggen, zodat ze goed te differentiëren zijn (zie figuur 3). Beoordeel voor een betrouwbaar percentage 500 cellen in minimaal 2 preparaten met een 100x vergroting. Indien het aspiraat celarm is, is een differentiatie niet betrouwbaar; dan volstaat een beschrijving van de aanwezige cellen. Is het deppreparaat van het botbiopt voldoende celrijk, dan kan men van dit preparaat de kwantitatieve en kwalitatieve beoordeling verrichten. Ook dit dient vermeld te worden in het verslag.

Tel het aantal megakaryocyten met de 10x vergroting en bekijk hiervoor minimaal 5 velden. Vermeld in het verslag ... tot ... megakaryocyten per gezichtsveld.

In principe volstaat een beoordeling door één ervaren analist. Bij lastig te beoordelen beenmerg wordt de differentiatie door twee of zelfs meer personen gedaan. Wanneer de getallen met elkaar overeen komen worden de percentages gemiddeld. Hierbij kunnen betrouwbaarheidsintervallen volgens Rümke (3) worden gebruikt. Soms liggen de percentages ver uit elkaar en moet er worden gekeken wat de oorzaak zou kunnen zijn. Mogelijk is er een inhomogene verdeling, een verschil van inzicht of verschil in celpopulaties tussen preparaten. In overleg worden de differentiaties gemiddeld of wordt één differentiatie gekozen voor rapportage.

Na de differentiatie worden alle cellijnen beoordeeld op morfologische

afwijkingen. Bij de vraagstelling 'MDS' en 'AML' worden de drie verschillende cellijnen gescoord op dysplasie. Welke afwijkingen gescoord worden als dysplasie staat uitgebreid beschreven in het boek 'WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues' (4). Voor de myeloïde maligniteiten is recent een update gepubliceerd (5). Bij vraagstelling 'lokalisatie Non Hodgkin Lymfoom (NHL)', 'Multipel Myeloom (MM)', 'lokalisatie carcinoom' of 'hemofagocytair syndroom (HL)' worden 3 preparaten gescreend op de aanwezigheid van groepen of haarden cellen en in geval van HL op hemofagocytose. Screen voor carcinoomcellen en hemofagocytose ook de randen van het preparaat.

Het kan voorkomen dat het beeld morfologisch moeilijk te interpreteren is of dat er niet-hematologische cellen in het beenmerg voorkomen. Overleg met andere laboratoria zoals immunologie of pathologie kan dan verhelderend zijn. Bij onverwachte bevindingen is het noodzakelijk om de behandelend arts direct in te lichten, om eventuele verdere diagnostiek in te zetten of behandeling te starten. Naast het beoordelen van het beenmerg is het van belang om ook de perifere bloedcellen te bekijken omdat het aanvullende informatie geeft over wat er perifeer gebeurt.

Na volledige beoordeling van het bloed- en beenmergpreparaat kan de eindbeoordelaar (vaak de hematoloog/internist of klinisch chemicus) een eindconclusie formuleren die antwoord geeft op de vraagstelling. Hierbij is het belangrijk om ook de klinische gegevens van de patiënt mee te nemen.

Archiveren

Na het afronden van het verslag en wanneer er een conclusie geformuleerd is, worden de preparaten gearchieveerd. De immersie-olie wordt eraf gehaald met een droge tissue of met alcohol. Om te voorkomen dat de preparaten aan elkaar plakken blijven ze één week liggen na inbedden. Daarna kunnen de preparaten op een logische volgorde worden opgeborgen, bijvoorbeeld op archiefnummer. Per lade controleren of de preparaten op

de goede volgorde staan voorkomt problemen bij het achteraf opzoeken van preparaten. De bewaartermijn voor preparaten is 30 jaar.

Correspondentie
Afdeling Hematocytologie
Erasmus MC Rotterdam
e-mail e.vankleef@erasmusmc.nl

Literatuur

1. Handboek medische laboratoriumdiagnostiek, JM Pekelharing, H Hooijkaas, JMHM Punt et al, Prelum uitgevers, Houten 2009
2. Hoe maakt u goede beenmergpreparaten: https://www.youtube.com/watch?v=RIKu4-Obu_4
3. Ned. Tijdschrift Geneeskunde 1983; 127: nr. 20, Chr. L. Rümke,
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Lyon, France: IARC Press; 2008
5. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, and James W. Vardiman

Urinezuur als indicator voor erfelijke stofwisselingsziekten

J. Bierau, Ph.D., laboratorium specialist klinische genetica – Erfelijke Metabole Ziekten, Klinische Genetica, Maastricht UMC+

Urinezuur is bij mensen het eindproduct van het purine metabolisme. Aan de hand van veranderingen in urinezuurconcentratie in lichaamsvloeistoffen, kunnen onderzoekers aandoeningen in het purine metabolisme opsporen. Ieder algemeen klinisch chemisch laboratorium is in staat urinezuur te meten. Dit artikel heeft als doel te laten zien dat urinezuur veel meer is dan alleen een parameter voor de diagnostiek van jicht. De urinezuurconcentratie in serum is zeer waardevolle informatie voor metabole laboratoria, die gespecialiseerd zijn in het opsporen van stofwisselingsziekten. Het geeft namelijk richting aan het onderzoek en kan in sommige gevallen zelfs levensreddend zijn.

Purines vormen samen met pyrimidines een groep heterocyclische verbindingen, ook wel stikstof basen genoemd. Stikstofbasen vormen de bouwstenen van DNA en RNA. Daarnaast zijn stikstofbasen betrokken bij talloze processen in de stofwisseling en cel integriteit. Purines en pyrimidines komen in verschillende vormen voor: als losse basen, maar ook als nucleosiden. Bij nucleosiden zijn purines en pyrimidines via een stikstofatoom covalent gebonden aan de 1'-positie van een ribose of een 2'-deoxyribose molecuul. De nucleosiden kunnen gefosforyleerd zijn op de 5'-positie van de ribose groep. Deze groep kan een ester zijn van een, twee of drie fosfaat residuen en dit bepaald of er sprake is van een nucleoside mono-, di- of trifosfaat. In figuur 1 wordt de elementaire architectuur van een base, nucleoside en nucleotide de weergegeven. De

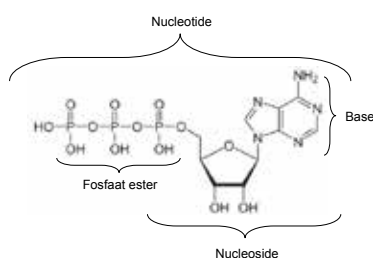
structuren van de natuurlijke purines en pyrimidines worden in figuur 2 getoond. De natuurlijke purine basen zijn hypoxanthine, guanine en adenine. De corresponderende nucleosiden zijn inosine, guanosine en adenosine. De guanosine en adenosine nucleotiden worden in DNA en RNA ingebouwd. De natuurlijke pyrimidine basen zijn uracil, thymine en cytosine, de corresponderende nucleosiden zijn uridine, thymidine (dit is een 2'-deoxynucleoside) en cytidine. DNA is opgebouwd uit thymidine en cytidine eenheden, terwijl RNA uridine en cytidine eenheden bevat. De nucleotiden kunnen beschouwd worden als de actieve vormen van purines en pyrimidines en zijn betrokken bij onder andere:

- Energieopslag
- Energie-transport en -overdracht
- Signaal transductie (bijvoorbeeld in de vorm van cyclisch AMP en GMP)

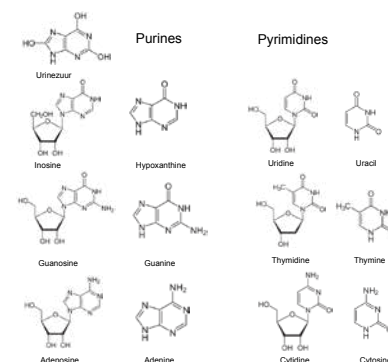
- DNA en RNA synthese en onderhoud
- Lipide biosynthese
- Glycosylering
- Biosynthese van cofactoren en co-enzymen die voor biokatalyse essentieel zijn (onder andere co-enzym A, pterines, molybdenum cofactor, cobalamine)

Purine stofwisseling

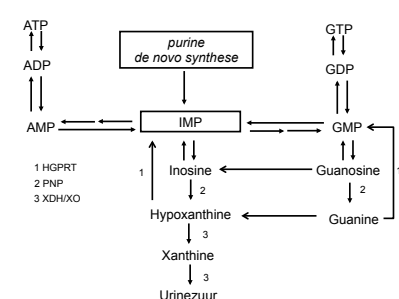
De purine stofwisseling is een complex biochemisch proces waarin zich nog vele blinde vlekken in onze kennis bevinden. We weten gelukkig wel veel van de bio synthetische routes en we kennen alle intermediairs in het metabolisme. Helaas voor de metabole laboratoria die zich bezighouden met de diagnostiek van stofwisselingsziekten, zijn zeer veel van deze verbindingen niet verkrijgbaar als zuiver standaard. Dit zorgt ervoor dat de diagnostiek op het terrein van de



Figuur 1



Figuur 2



Figuur 3

purine stofwisseling nog niet zo ver is. Met de opmars van de nieuwe DNA sequencing technologie, is het opsporen van aandoeningen zonder biomarkers drastisch vereenvoudigd en vooral versneld en worden nieuwe aandoeningen ontdekt.

Purines worden door het lichaam op twee manieren verkregen:

- De eerste manier is volledige opbouw van inosine-5'-monofosfaat, dé centrale metaboliet in het purine metabolisme, uit ribose en aminozuren. Deze route is de purine *de novo* biosynthese en is energetisch zeer kostbaar.
- De tweede manier is hergebruik van nucleosiden en basen, waarbij de reeds bestaande structuur gefosforyleerd wordt door een specifiek kinase enzym of overgedragen wordt op een ribose fosfaat. Deze route is energetisch veel voordeliger dan de *de novo* biosynthese route. In figuur 3 worden beide routes zeer sterk vereenvoudigd weergegeven.

Urinezuur als merker metaboliet voor defecten in het purine metabolisme

Hypoxanthine Guanine Fosforibosyl-transferase deficiëntie (HGPRT)

HGPRT katalyseert de omzetting van de purine basen hypoxanthine, guanine en xanthine naar de respectievelijke nucleotide monofosfaten IMP, GMP en XMP, waarbij XMP snel omgezet wordt naar GMP. HGPRT gebruikt hierbij fosforibosylpyrofosfaat als cosubstraat. De nucleotiden monofosfaten zijn vervolgens beschikbaar voor de metabole processen. Bij een deficiëntie van HGPRT worden de purine basen afgebroken naar urinezuur. Echter, de grootste bijdrage van de urinezuur overproductie komt uit *de novo* synthese van IMP. Door de stapeling van PRPP wordt de purine *de novo* synthese gestimuleerd.

Er zijn van HGPRT-deficiëntie twee duidelijk van elkaar te onderscheiden ziektebeelden beschreven. Nagenoeg complete deficiëntie is geassocieerd met het Lesch-Nyhan syndroom. Gedeeltelijke deficiëntie is geassocieerd met het Kelley-Seegmiller syndroom. Lesch-Nyhan syndroom manifesteert zich in de vorm van metabole en vooral neurologische afwijkingen. Jongetjes

met de klassieke presentatie van het Lesch-Nyhan syndroom hebben onder andere matige tot ernstige mentale en motore retardatie. Daarnaast hebben zij last van plotselinge onwillekeurig gecoördineerde, rukkende bewegingen en onophoudelijke, krampachtige, onwillekeurig, langzame buig- en sterkbewegingen van vingers en tenen (choreoathetose). Het meest kenmerkend is het zelf beschadigend gedrag dat zich rond de leeftijd van twee jaar openbaart. Deze ernstige vorm van Lesch-Nyhan syndroom gaat gepaard met nagenoeg complete deficiëntie van HGPRT activiteit (<1,5 %). Er bestaat ook een mildere variant, met meer HGPRT rest activiteit) waarbij het zelf beschadigende gedrag afwezig is. Zowel in Lesch-Nyhan syndroom en Kelley-Seegmiller syndroom is er sprake van urinezuur overproductie als gevolg van verminderde hergebruik en overproductie van purines. In tegenstelling tot patiënten met het Kelley-Seegmiller syndroom, komen nierstenen en nefropathie zelden voor bij patiënten met het Lesch-Nyhan syndroom.

Het gen dat codeert voor HGPRT heet *HPRT* en is gelegen op het X-chromo-

soom. Dit betekent dat deze aandoeningen voornamelijk bij mannen voorkomt. Er zijn echter ook vrouwen beschreven met klinische symptomen die even ernstig zijn als bij mannelijke patiënten. In vrouwen is één van de twee X-chromosomen per cel actief en is de andere geïnactiveerd. Dit proces wordt lyonisatie genoemd en is willekeurig. Soms komt het voor dat één van de twee X-chromosomen preferentieel actief is. Als dit actieve chromosoom een mutatie in bijvoorbeeld *HPRT* bevat, kan toch het complete ziektebeeld ontstaan. Tegenwoordig erkent en herkent men steeds meer dat de klinische en biochemische presentatie van X-gebonden aandoeningen bij vrouwen een breed klinisch spectrum oplevert.

Fosforibosylpyrofosfaat synthetase (PRPPS) deficiëntie en superactiviteit

PRPP synthetase is het allereerste enzym van de purine *de novo* biosynthese route en tevens de snelheidsbepalende stap. Er zijn zowel genetische varianten bekend die deficiëntie als hyperactiviteit van het enzym veroorzaken. Een verlaagde activiteit leidt tot verlaagde urinezuur spiegels, en hyper-

Tabel 1. Aandoeningen die gepaard gaan met veranderde urinezuur concentraties in plasma/serum/urine

Verhoogd urinezuur	Verlaagd urinezuur
<i>Somatische oorzaken</i>	
Tumor lysis syndroom	Behandeling met uricase
Verminderde renale klaring	
Overmatige purine consumptie	
<i>Genetische oorzaken</i>	
Hypoxanthine Guanine Fosforibosyl-transferase (HGPRT) deficiëntie (Lesch-Nyhan en Kelley-Seegmiller syndroom)	Purine Nucleoside Fosforylase (PNP) deficiëntie
Fosforibosyl Pyrofosfaat Synthetase (PRPPS) superactiviteit	Fosforibosyl Pyrofosfaat Synthetase (PRPPS) deficiëntie (Arts syndroom)
Familiaire Juvenile Hyperuricemie en Nefropathie (FJHN) (uromodulin deficiëntie)	Xanthine dehydrogenase/oxidase deficiëntie
Glycogeen stapelingsziekten	Gecombineerde xanthine oxidase/aldehyde oxidase deficiëntie
Barth syndroom (3-methylglutaconacidurie type II)	Molybdenum cofactor deficiëntie
Erfelijke fructose intolerantie (fructose-1-fosfaat aldolase deficiëntie)	
Fructose 1,6-bisfosfatase deficiëntie	

activiteit voor verhoogde spiegels. Het *PRPS1* gen dat codeert voor Fosforibosylpyrofosfaat synthetase is, net als *HPRT* op het X-chromosoom gelegen en het klinisch spectrum dat met mutaties gepaard gaat is bijzonder breed. Activiteit verlagende genetische varianten zijn geassocieerd met Charcot-Marie-Tooth Disease (CMTX) en Arts Syndroom. Klinische symptomen bij CMTX zijn onder anderen perifere neuropathie, sensorineurale doofheid en verminderd zicht. De symptomen van Arts syndroom overlappen grotendeels met CMTX. Bij deze groep patiënten komt onder andere ook mentale retardatie en ontwikkelingsachterstand voor. Opvallend is dat de genetische varianten die Fosforibosylpyrofosfaat synthetase superactiviteit veroorzaken klinisch óók grote overlap vertonen met CMTX en Arts syndroom, met de uitzondering van sterk verhoogde spiegels van urinezuur die jicht veroorzaken.

Purine Nucleoside Fosforylase (PNP) deficiëntie

PNP katalyseert de fosforylyse van de purine nucleosiden waarbij ribose-1-fosfaat en de purinebase vrij komen. De purine basen worden vervolgens door xanthine oxidase in urinezuur omgezet. Een deficiëntie van PNP leidt tot verlaagde urinezuur spiegels en verhoogde spiegels van de purine nucleosiden in plasma en urine. Intracellulair stapelen de purine nucleotiden en met name ook de purine deoxynucleotiden. De stapeling van de deoxynucleotiden veroorzaakt een disbalans in de intracellulaire deoxynucleotiden pool, waar T-cellen bijzonder gevoelig voor blijken te zijn. Patiënten met PNP-deficiëntie hebben dan ook een T-cel immunodeficiëntie en lijden aan frequente bacteriële, virale en andere opportunistische infecties. Een subgroep van patiënten heeft ook in min of meerdere mate last van neurologische symptomen zoals bewegingsstoornissen, vertraagde ontwikkeling, gedragsproblemen en mentale retardatie. PNP-deficiëntie heeft een autosomaal recessief overervingspatroon.

Xanthine dehydrogenase/oxidase deficiënties

De purine basen xanthine en hypoxanthine worden omgezet in urinezuur. Het enzym dat hier verantwoordelijk voor is

wordt gecodeerd door het gen *XDH* waarvan het eiwitproduct xanthine dehydrogenase is. In de dehydrogenase vorm, wordt bij de omzetting van hypoxanthine naar xanthine en van xanthine naar urinezuur NAD⁺ als cosubstraat gebruikt. Zowel door irreversible autoproteolyse als reversibele oxidatie, ontstaat de oxidase vorm van het enzym dat zuurstof gebruikt als cosubstraat en waarbij het superoxide radicaal gevormd wordt. Xanthine dehydrogenase bevat molybdeen cofactor dat gesulfureerd moet worden om het enzymcomplex actief te maken. Xanthinurie type 1 wordt veroorzaakt voor mutaties in het *XDH* gen. Doordat de purine basen niet omgezet worden naar urinezuur, stapelen xanthine en hypoxanthine op in de urine. In plasma en urine is de concentratie van urinezuur sterk verlaagd. Hoewel de oplosbaarheid van xanthine beter is dan die van urinezuur, ontstaan door oververzadiging van de urine xanthine kristallen. Dit leidt uiteindelijk tot xanthine stenen, die weer kunnen leiden tot obstructies in de urineleiders en hydro-nefrose en nierbekkenontsteking kunnen veroorzaken.

Het gendefect bij xanthinurie type 2 ligt in het *MOCOS* gen, dat codeert voor het transsulfurase enzym dat molybdeen cofactor sulfureert. Zowel xanthine oxidase als aldehyde oxidase zijn afhankelijk van de sulfurering van molybdeencofactor om actief te zijn. Klinisch zijn xanthinurie type 1 en 2 nagenoeg identiek. Biochemisch kan er echter onderscheid gemaakt worden, doordat patiënten met xanthinurie type 1 de xanthine oxidase remmer allopurinol kunnen omzetten in oxypurinol en xanthinurie type 2 patiënten niet. De omzetting van allopurinol naar oxypurinol wordt gekatalyseerd door aldehyde oxidase, waardoor het onderscheid vrij eenvoudig te maken is. Tegenwoordig wordt het onderscheid door moleculaire diagnostiek gemaakt. Xanthine dehydrogenase/oxidase, aldehyde oxidase en sulfiet oxidase bevatten alle drie molybdeen cofactor. Deze cofactor is een pterine dat in drie stappen uit GTP gevormd wordt en een molybdeen atoom coördineert. Bij een defect in de biosynthese van molybdeen cofactor zijn drie metabole paden aangedaan. De biochemie bij patiënten met molybdeen cofactor deficiëntie laat dezelfde afwijkingen in het purine

metabolisme zien als xanthinurie type 2. Maar het onvermogen om het zeer reactieve sulfiet ion onschadelijk te maken door oxidatie naar sulfation geeft aanleiding tot een dramatisch klinisch beeld. De klassieke presentatie is de neonat met onstuitbare, therapieresistente, convulsies (aanvallen) die al vlak na de geboorte beginnen. Loslating van de lenzen is ook een klassiek symptoom. Daarnaast zijn er tal van andere afwijkingen die ernstig neurologisch lijden tot gevolg hebben. De meeste patiënten met molybdeen cofactor deficiëntie overlijden op of voor de kinderleeftijd. Voor één type molybdeen cofactor deficiëntie is (experimentele) behandeling beschikbaar die alleen zinvol is wanneer de behandeling snel na geboorte gestart wordt. Een snelle diagnose is dus uiterst belangrijk. Het meten van serum urinezuur is bij deze klinische symptomen richting gevend voor de spoed diagnostiek die het metabole laboratorium zal uitvoeren. Bij een verlaagde of laag normale concentratie van urinezuur zal dan ook direct een analyse van purine metabolieten gedaan worden die anders minder urgent is. De combinatie van laag urinezuur, xanthinurie en de aanwezigheid van de verbinding S-sulfocysteïne in de lichaamsvloeistoffen toont de molybdeen cofactor deficiëntie aan, waarna in allerijl de typering op DNA-niveau gedaan zal moeten worden.

Urinezuur als merker voor andere stofwisselingsziekten

Naast de defecten in het purine metabolisme, is de concentratie van urinezuur in serum ook verhoogd bij een aantal andere stofwisselingsziekten, zie tabel 1. Direct van invloed op de serumconcentratie van is de renale transporter uromoduline. Deze transporter zorgt in de nieren voor het transport van overtollig urinezuur van de circulatie naar de urine. Een defect in deze transporter veroorzaakt de aandoening die bekend staat als familiale juveniele hyperuricemie en nefropathie. Oftewel nierschade in combinatie met jicht. Defecten in de energiehuishouding, en dan vooral aandoeningen van het koolhydraat metabolisme, leiden in de acute fase vaak tot uitputting van de ATP voorraad waarbij de patiënt niet in staat is deze snel te regenereren. Het

resultaat is dat de adenine nucleotiden versneld afgebroken worden en als urinezuur worden afgevoerd. Ook hier is de combinatie met de klinische symptomen richtinggevend voor het verdere onderzoek.

Ten slotte is urinezuur ook een merker voor een aantal verkregen klinische condities. Plotseling verhoogde concentraties van urinezuur in het plasma kunnen optreden bij patiënten die chemotherapie ondergaan. Door massale sterfte van tumorcellen komen veel purine residuen vrij uit het DNA van de tumor. Deze worden

massaal afgebroken tot urinezuur met alle gevolgen van dien. Dit verschijnsel wordt het tumorlysis syndroom genoemd. Verder wordt een verhoogde urinezuur spiegel gevonden bij excessieve inname van purine rijk voedsel, zoals vlees, bier en zuurdesembrood. Mensen die met het urinezuur afbrekende enzym uricase behandeld worden voor jicht hebben een verlaagde urinezuur concentratie.

Samenvattend

Omdat urinezuur de ultieme metaboliet van het purine metabolisme in de

mens is, geeft het bepalen van deze stof zeer veel en zeer waardevolle informatie over het wel of niet aanwezig zijn van een defect in de stofwisseling. In sommige gevallen kan het in een vroeg stadium meten van urinezuur levensreddend zijn.

Literatuur

1. *Online Mendelian Inheritance in Man®*: www.omim.org
2. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*; Blau, Duran, Gibson & Dionisi-Vici eds. Springer, 2014

De zin en onzin van transfusietriggers

F.J. Kranenburg, MSc^{1,2,3}, A.I. de Graaf-Dijkstra¹, Prof. dr. J.G. van der Bom^{1,2}

1. Sanquin-LUMC, Jon J. van Rood Centrum voor Klinische Transfusiegeneskundig Onderzoek Leiden

2. LUMC, afdeling Klinische Epidemiologie

3. LUMC, afdeling Intensive Care

In de geneeskunde bestaan twee belangrijke indicaties voor bloedtransfusie. De eerste is massaal bloedverlies, waarbij men overtuigd is van de levensreddende kwaliteiten van bloedtransfusie. Voor de tweede indicatie, anemie, bestaan echter nog twijfels over het nut van bloedtransfusie in specifieke patiëntengroepen en bij verschillen in de ernst van de anemie. Er is voldoende wetenschappelijk bewijs dat een zeer ernstige anemie (Hb <3 mmol/l) geassocieerd is met een verhoogd risico om te overlijden (1). Echter bij hogere Hb concentraties is het gunstige effect van bloedtransfusie niet altijd eenduidig. In dit artikel besteden we aandacht aan het gebruik van de Hb concentratie als transfusietrigger in hemodynamische stabiele patiënten met (acute) anemie.

Hemoglobine concentratie als transfusietrigger

Het eiwit hemoglobine is verantwoordelijk voor het zuurstoftransport. Het merendeel van het zuurstof is immers gebonden aan het hemoglobine en maar een klein deel is opgelost in ons bloed. Hemoglobine is opgebouwd uit 4 subeenheden, elk bestaande uit een polypeptideketen en een heemgroep. Zuurstofmoleculen kunnen zich binden aan het ijzer-ion in de heemgroep en deze binding is reversibel. De sterkte van deze binding is afhankelijk van meerdere factoren en heeft als gevolg dat het hemoglobinemolecuul in de longen zuurstof opneemt en afstaat in de weefsels (2). Vandaag de dag is de Hb concen-

tratie nog altijd de belangrijkste determinant voor het besluit om bloedtransfusie te geven aan patiënten met een acute anemie. Als de Hb concentratie onder een bepaalde waarde daalt, de zogenaamde transfusietrigger, zal een bloedtransfusie worden gegeven. Na een bloedtransfusie van een standaard erythrocytenproduct met een volume tussen de 270 en 290 ml stijgt het Hb bij een volwassen patiënt van 70 kg met circa 0.5-0.6 mmol/l (3). Hiermee hoopt men de zuurstofdragende capaciteit van het bloed te vergroten en daarmee ook de zuurstofaanvoer naar de perifere weefsel. Dit is eigenlijk pas noodzakelijk vlak voor het moment dat het zuurstofaanbod niet meer kan

voldoen aan de vraag. Een verlaagde Hb concentratie en dus een daling van het zuurstofaanbod hoeft niet direct tot problemen te leiden. Onder normale omstandigheden wordt meer zuurstof aangevoerd dan nodig is voor de energievoorziening van de weefsels. Tevens beschikt ons lichaam over compensatiemechanismen om, ondanks de daling in het Hb, te kunnen voldoen aan de zuurstofbehoefte van de weefsels. De balans tussen zuurstofaanbod en -verbruik wordt dus niet alleen bepaald door de Hb concentratie. Naast de genoemde compensatiemechanismen spelen nog vele andere factoren een rol. Hierbij valt te denken aan het vermogen om zuurstof te extraheren uit de ingeademde

lucht, de affiniteit van hemoglobine voor zuurstof, de partiële arteriële zuurstofspanning, de cardiac output, structurele en functionele microcirculatorische eigenschappen en het metabolisme van de patiënt.

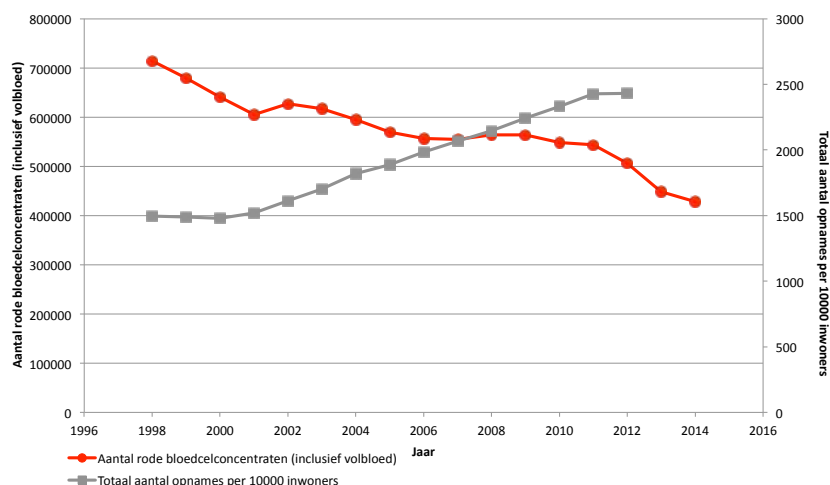
Desondanks blijft de Hb concentratie nog steeds de belangrijkste determinant voor het besluit om bloed te transfunderen. Dit komt mede door het feit dat er geen betere meting beschikbaar is om een inschatting te maken tussen enerzijds zuurstofaanbod en anderzijds zuurstofconsumptie. De eerste transfusietrigger die genoemd wordt in de literatuur is afkomstig van Adams en Lundy. In 1942 luidde hun advies bloed te geven bij een Hb concentratie van 6,3 mmol/l of lager of bij een hematocriet van 30% of lager (4). Deze transfusietrigger werd gedurende lange tijd gebruikt, maar de afgelopen decennia is de waarde van deze trigger gedaald door toenemende bewijslast ten faveure van een lagere transfusietrigger.

Wetenschappelijk onderzoek naar het effect van bloedtransfusie

In de afgelopen decennia stapelde het bewijs zich op over de beperkte effectiviteit van bloedtransfusie op klinische uitkomsten zoals overleving. Dit heeft ertoe geleid dat artsen steeds terughoudender zijn geworden in het gebruik van bloedtransfusie. De afgelopen jaren is het verbruik van erythrocytenconcentraten in de Nederlandse ziekenhuizen dan ook flink gedaald (figuur 1) (5). Aan de basis van deze kritische houding ten opzichte van bloedtransfusie ligt het toenemend aantal meldingen van bloed overdraagbare virussen als hiv en hepatitis C aan het einde van de 20^e eeuw. Men werd steeds bewuster van de nadelige gevolgen van bloedtransfusie met als gevolg dat men kritischer ging kijken naar het effect van bloedtransfusie. Hierop volgde wetenschappelijke onderzoek naar de effecten van bloedtransfusie op klinische uitkomsten.

Eén van de eerste grote wetenschappelijke onderzoeken was een trial naar het effect van bloedtransfusie: de TRICC-trial. In deze studie werden ic-patiënten op basis van

Figuur 1 Bloedverbruik per jaar in Nederland, gerekend in aantallen rode-bloedcelconcentraten, inclusief volbloed (rode lijn; bron: Sanquin Bloedvoorziening). Ter vergelijking zijn ook de aantallen ziekenhuisopnames per jaar weergegeven (grijze lijn: totaal aantal opnames per 10.000 inwoners; bron: CBS, Kerncijfers). Figuur overgenomen uit "Blood is not for everyone: the usefulness of erythrocyte transfusion" door Kranenburg FJ, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2015;159:A9408.



toeval ingedeeld (gerandomiseerd) in één van de volgende groepen: een 'restrictieve' groep die pas bloedtransfusie kregen bij een Hb-waarde lager dan 4,4 mmol/l en een 'liberale groep' die al bij een Hb-waarde van 6,3 mmol/l of lager een bloedtransfusie kregen. Na 30 dagen follow up vonden de onderzoekers geen verschil in overleving tussen beide groepen (6). Oftewel, het maakte niet uit voor de korte termijn overleving of ic-patiënten bij een Hb van 6,3 mmol/l al bloed kregen, of pas bij een Hb lager dan 4,4 mmol/l. Inmiddels is een groot aantal gerandomiseerd studies uitgevoerd in verschillende patiëntengroepen. Vaak worden de resultaten van dergelijke gerandomiseerde studies samengevat in één studie, dit is een meta-analyse. Deze methode wordt gebruikt om de precisie van de effectschattingen te vergroten en de resultaten te generaliseren naar een grotere populatie. Tabel 1 presenteert resultaten van verscheidende recente meta-analyses (5). Uiteraard zijn niet alle studies binnen een meta-analyse identiek. Dit verklaart ook de spreiding van de verschillende Hb-waardes als transfusietrigger. Het merendeel van de meta-analyses laat geen verschil zien tussen beide transfusiestrategieën ten aanzien van klinische uitkomstmaten als

mortaliteit en het optreden van een myocardinfarcten. Dit is op te maken uit het feit dat de betrouwbaarheidsintervallen (BI) van de effectmaten (relatief risico en oddsratio's) meestal de waarde 1 bevatten. Een relatief risico of oddsratio van 1 betekent dat het risico op de uitkomst in beide groepen gelijk is en dus niet verschilt. Eén meta-analyse laat wel een duidelijk gunstig effect zien van een restrictief beleid. Dat is de meta-analyse van Salpeter et al., waarbij het gepoolde resultaat van gerandomiseerde onderzoeken met ic-patiënten en patiënten met gastro-intestinale bloedingen een lager risico op overlijden laat zien in de groep van patiënten met een restrictieve (lagere) transfusietrigger (relatief risico 0,81; 95%-BI:0,61 -0,96) (8). Op basis van deze onderzoeken wordt geconcludeerd dat het voor de meeste patiënten veilig is om pas bloed te geven bij waarden gelijk of lager dan 4,4 mmol/l. Dat wil niet zeggen dat voor elke patiënt geldt dat transfusie niet zinvol is bij waarden hoger dan 4,4 mmol/l. Er zijn namelijk meerdere kanttekeningen te plaatsen bij de resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken. De belangrijkste kanttekening is dat het gemeten groepseffect niet per definitie geldt voor het individu. In geval van bloedtransfusie is

dit nog waarschijnlijker, omdat de Hb concentratie alleen niet voldoende voorspellend is voor de balans tussen zuurstofaanbod en -verbruik. Naast de gerandomiseerde onderzoeken is ook observationeel onderzoek verricht. In deze onderzoeken worden vaak patiënten die bloedtransfusie hebben gehad vergeleken met patiënten die geen bloedtransfusie hebben gehad. Bijna alle meta-analyses van observationele onderzoeken rapporteren slechtere klinische uitkomsten bij patiënten die bloedtransfusie hebben gekregen. (13-15) Het is echter onjuist om op basis van deze resultaten direct te concluderen dat bloedtransfusie leidt tot slechtere uitkomsten. Het is namelijk zo dat de meest ernstig zieke patiënten bloedtransfusie krijgen. Als hier geen rekening mee wordt gehouden, worden er dus ziekere mensen (getransfundeerde patiënten) vergeleken met minder zieke mensen (niet-getransfundeerde patiënten). Hierdoor lijkt het alsof bloedtransfusie slecht is, terwijl in werkelijkheid dat niet het geval hoeft te zijn. De naam voor deze verstoring van het effect is 'confounding by indication' (16).

Wanneer is bloedtransfusie nu noodzakelijk?

Door de opzet en de beperkingen van

het klinisch transfusieonderzoek is nog steeds onduidelijk wanneer een individu baat heeft bij een bloedtransfusie. Voor de gehele groep van ic-patiënten, patiënten met orthopedisch trauma, septische shock of hoge gastro-intestinale bloeding is voldoende bewijs dat het niet uitmaakt wanneer er pas bij een Hb-waarde van 4,4 mmol/l bloed wordt gegeven. Het gebruik van deze lagere transfusietrigger bespaart bloed en leidt tot verminderde blootstelling aan bloed en de daarbij behorende risico's. Of dit ook geldt voor andere patiëntengroepen is nog onvoldoende onderzocht. Op individueel niveau is nog minder bekend over de effecten van bloedtransfusie, omdat de balans tussen zuurstofaanvoer en -verbruik in elk individu anders is en afhankelijk is van de klinische situatie waarin de patiënt zich bevindt. Zoals eerder is vermeld spelen vele factoren een rol bij die balans. Eén van de belangrijkste factoren is het vermogen om te compenseren voor een verlaagde Hb concentratie en dus de verminderde zuurstoftransport capaciteit. Een belangrijk compensatiemechanisme is de verhoging van het hartminuutvolume, waardoor meer bloed naar de weefsels wordt gepompt. Mogelijk is een beperking van dit compensatiemechanisme de verkla-

ring voor het hogere risico op overlijden bij patiënten met cardiovasculair lijden in vergelijking met patiënten zonder cardiovasculair lijden (17). Zij zouden minder goed in staat zijn om het hartminuutvolume te verhogen en zo te compenseren voor het gecompromitteerde zuurstofaanbod. Wellicht heeft deze patiëntengroep al bij een hogere Hb-waarde baat van bloedtransfusie. Een recente meta-analyse in patiënten met cardiovasculair lijden ondersteunde deze hypothese en concludeerde dat het mogelijk niet veilig is om bij patiënten met acuut coronair syndroom of chronische cardiovasculair lijden een trigger onder de 5 mmol/l aan te houden. Deze conclusie baseerden de auteurs op het feit dat ze een verhoogd risico vonden op het krijgen van myocardinfarct bij patiënten in de studiearm met de restrictieve transfusietrigger (relatief risico 1.78; 95% CI 1.18 – 2.70). Echter vonden zij geen duidelijk verhoogd risico op overlijden in dezelfde studiearm (tabel 1) (12). Om een inschatting van de balans tussen zuurstofaanvoer en -verbruik in het individu te maken is het dus van belang ook andere klinische factoren mee te nemen. Vele richtlijnen betreffende de indicatie voor bloedtransfusie geven naast de

Tabel 1 Gepubliceerde meta-analyses van gerandomiseerde studies waarin verschillende Hb-drempelwaarden voor bloedtransfusie met elkaar werden vergeleken. Tabel bewerkt van "Blood is not for everyone: the usefulness of erythrocyte transfusion" door Kranenburg FJ, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2015;159:A9408.

jaar van publicatie; referentie	populatie	aantal geïncludeerde studies (totaal aantal patiënten)	Hb-waarde als trigger voor bloedtransfusie; mmol/l		relatief risico of oddsratio (95%-BI)	
			restrictief beleid	liberaal beleid	mortaliteit	myocardinfarct
2012 ⁷	heterogene groep	11 (n = 4979)	4,4-5,6	5,6-6,3	0,85 (0,70-1,03)	0,88 (0,38-2,04)
2014 ⁸	IC-patiënten (inclusief kinderen) en patiënten met hoge gastro-intestinale bloeding	3 (n = 2364)	4,4	5,6-6,3	0,81 (0,61-0,96)	0,44 (0,22-0,89)
2014 ⁹	thoraxchirurgische patiënten	7 (n = 1272)	4,4-5,6	5,0-6,3	1,12 (0,65-1,95)	0,94 (0,30-2,99)
2015 ¹⁰	heterogene groep	9 (n = 5707)	4,4-5,6	5,6-8,1	0,86 (0,74-1,01)	1,28 (0,66-2,49)
2015 ¹¹	operatief herstel heupfractuur	5 (n = 2683)	5,0-6,0	6,3-7,0	1,09 (0,79-1,49)	1,69 (1,04-2,78)
2016 ¹²	cardiovasculair lijden	11 (n=3033)	4,4-5,6	5,6-7,1	1,15 (0,88-1,50)	1,78 (1,18-2,70)

transfusietrigger ook een dergelijk advies. Helaas wordt vaak niet aangegeven welke factoren dit precies zijn en hoe zwaar deze mee moeten wegen. De Nederlandse 4-5-6 regel voor patiënten met acute normovolemische anemie biedt enige houvast. Deze regel maakt onderscheid tussen patiënten op basis van de ernst van ziekte. Voor de meest ernstig zieke patiënten wordt een hoge transfusietrigger van 6 mmol/l geadviseerd. Voor de gezondere populatie een trigger van 4 mmol/l. Echter lijkt deze regel gedeeltelijk achterhaald. Op basis van de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken onder patiënten met hoge gastro-intestinale bloeding, patiënten met septische shock en ic-patiënten kan gesteld worden dat strikte toepassing zal leiden tot overbodige transfusies (6,18,19).

Conclusie

Het blijft een uitdaging om voor een individuele patiënt te bepalen of hij of zij baat heeft bij een bloedtransfusie. Bij een transfusiebeslissing moet de verbetering van de klinische uitkomst het uitgangspunt zijn, niet enkel het corrigeren van een lage Hb concentratie. De resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken suggereren dat bloedtransfusie niet nodig is bij Hb concentraties boven de 4.4 mmol/l. Het is waarschijnlijk dat deze transfusietrigger niet voor alle patiëntengroepen geldt. Voor het individu zal men naast de Hb concentratie ook rekening moeten houden met andere klinische factoren zoals leeftijd, metabole behoefte en cardiopulmonale reserves. In de meeste richtlijnen wordt vaak ook een dergelijk advies gegeven, maar de wetenschappelijke onderbouwing is summier. De Hb concentratie zal de belangrijkste determinant van de transfusiebeslissing blijven, totdat er een parameter wordt gevonden waarmee in combinatie met het Hb een betere inschatting kan worden gemaakt van de balans tussen zuurstofaanvoer en -verbruik.

Literatuur

1. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who

- decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;**42**(7):812-8.
2. Nelson DA, Cox MM. *Lehinger Principles of Biochemistry* (4th ed.): W.H. Freeman and Company, 2005.
3. van Rhenen DJ, Haas FJLM, de Vries RRP. *Transfusiegids*. 2011.
4. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in Cases of Poor Surgical Risk. Some Suggestions for Decreasing the Risk. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1942;**3**(5):603-07.
5. Kranenburg FJ, Arbous MS, So-Osman C, et al. [Blood is not for everyone: the usefulness of erythrocyte transfusion]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;**159**:A9408.
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1999;**340**(6):409-17.
7. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4):Cd002042.
8. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *The American journal of medicine* 2014;**127**(2):124-31.e3.
9. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, et al. Transfusion triggers for guiding RBC transfusion for cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014;**42**(12):2611-24.
10. Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;**350**:h1354.
11. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, et al. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4):Cd009699.
12. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2016;**352**:i1351.
13. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;**36**(9):2667-74.
14. Zheng Y, Lu C, Wei S, et al. Association of red blood cell transfusion and in-hospital mortality in patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;**18**(6):515.
15. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA internal medicine* 2013;**173**(2):132-9.
16. Middelburg RA, van de Watering LM, van der Bom JC. Blood transfusions: good or bad? Confounding by indication, an underestimated problem in clinical transfusion research. *Transfusion* 2010;**50**(6):1181-3.
17. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;**348**(9034):1055-60.
18. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;**371**(15):1381-91.
19. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;**368**(1):11-21.

Correspondentie

Prof. dr. J.G. van der Bom
Centrum voor Klinische Transfusie-
geneeskundig Onderzoek
Sanquin Research, Leiden
Email: j.g.van_der_bom@lumc.nl
Telefoon: +31 (0)71 568 5060

Ontwikkelingen binnen de klinische pathologie

Annet Nawijn en Lysbeth Vlaskamp, Pathologie Friesland

Naarmate de wetenschap meer mogelijk maakt op het gebied van 'targeted therapy' wordt de rol van klinisch pathologen steeds belangrijker. Zij bepalen immers aan de hand van weefsel of cellen, wat de juiste diagnose is en, indien nodig, de DNA-code van een tumor. De afgelopen jaren hebben klinisch pathologen zich, net als andere medisch specialisten, steeds meer gespecialiseerd. "Alleen dan kun je je echt ontwikkelen tot superspecialist", stelt Robby Kibbelaar, voorzitter van de vakgroep Klinische Pathologie van Pathologie Friesland. "Een klinisch patholoog die zich uitsluitend richt op bijvoorbeeld mammapathologie en hematopathologie behaalt daarmee veel betere resultaten dan wie zich richt op alle terreinen."

Hoe kun je als pathologieafdeling een optimale kwaliteit bieden?

"Het is heel belangrijk dat binnen een afdeling alle pathologiesubspecialisaties vertegenwoordigd zijn. Een patholoog kan twee tot maximaal drie specialisaties optimaal beheersen. Binnen ons vakgebied zijn er twintig specialisaties. Een goed team moet bovendien altijd de mogelijkheid bieden tot collegiaal overleg en samenwerking met andere pathologieteams", aldus Robby Kibbelaar

Een project waar we bij Pathologie Friesland onlangs mee zijn gestart ter bevordering van de kwaliteit, is de Rapid On Site Evaluation, oftewel de ROSE-techniek", vertelt Marrit de Jong, teamleider cytologie. "Voor de ROSE-techniek gaan de cytologisch analisten naar ziekenhuizen in de regio om te assisteren bij puncties. Direct na de punctie wordt het materiaal door middel van de Quick dip kleuring gekleurd en onder de microscoop bekeken. Er wordt dan gekeken of er voldoende cellen zijn afgenomen om tot een beoordeling te kunnen komen. Blijkt dit niet het geval te zijn, dan wordt er meteen een nieuwe punctie verricht. Op deze manier wordt voorkomen dat de patiënt op een later tijdstip terug moet komen, omdat een punctie kwalitatief niet voldoende is om te beoordelen.

We zijn in 2015 gestart met een pilot in de ziekenhuizen Tjongerschans in Heerenveen en het MCL in Leeuwarden met assistentie bij schildklierpuncties. De resultaten hiervan waren zeer positief en om deze reden hebben de radiologen en internisten in samenspraak met Pathologie Friesland besloten om de ROSE-techniek standaard in te zetten bij schildklierpuncties. De MDL-afdeling van het MCL in Leeuwarden heeft eveneens contact met ons opgenomen met de vraag voor ROSE-ondersteuning bij de endo-echo-puncties. Ook heeft ziekenhuis Nij Smellinghe in Drachten het verzoek neergelegd voor ROSE-techniek ondersteuning bij de puncties

van het hoofdhalsg gebied. "Dit is een mooi voorbeeld van hoe wij, samen met de ziekenhuizen, werken aan de verbetering van kwaliteit, waar de patiënt direct profijt van heeft.", aldus Marrit de Jong, teamleider cytologie

Wat is een voorbeeld van subspecialisatie binnen de pathologie?

Robby Kibbelaar: "Er zijn bij Pathologie Friesland momenteel drie pathologen die gecertificeerd zijn om onderzoek te doen voor het bevolkingsonderzoek darmkanker. Als er uit de eerste tests blijkt dat een patiënt mogelijk een kans heeft op kanker, dan krijgen ze een verwijzing naar het





ziekenhuis en worden ze onderzocht door een MDL-arts. In veel gevallen doen zij een coloscopie. Zien zij tijdens deze coloscopie verdacht weefsel, dan laten ze dit onderzoeken door een Pathologie laboratorium. Onze organisatie heeft in 2015 ongeveer 4000 bipten binnengekregen voor dit onderzoek. Deze worden vervolgens door één van onze gespecialiseerde pathologen onderzocht op de aanwezigheid van maligniteit. 85% van de bipten die we binnenkrijgen, verwerken we binnen een dag en 95% binnen twee dagen. Voor de patiënt is dit prettig zodat ze niet lang in spanning hoeven te zitten. Doordat drie pathologen zijn gecertificeerd voor het bevolkingsonderzoek darmkanker, kan het werk altijd doorgaan. Ook bij drukte, vakantie of ziekte.

De gespecialiseerde pathologen werken nauw samen met de MDL-artsen in het ziekenhuis. Ze schuiven ook aan bij besprekingen in het ziekenhuis met betrekking tot het bevolkingsonderzoek darmkanker. Zo is er in het MCL in Leeuwarden elke maandag overleg met een groep specialisten over patiënten bij wie kwaadaardigheid van het maagdarmkanaal is geconstateerd. Hierbij is ook een patholoog aanwezig. Dit is voor beide partijen prettig, omdat dit de communicatie bevordert en er sneller geschakeld kan worden. Zo heeft Pathologie Friesland bijvoorbeeld haar werkwijze aangepast aan die van de MDL-artsen. Hierdoor sluit het onderzoek van onze pathologen

beter aan op het scopieverslag van het ziekenhuis. Dit soort aanpassingen zorgen ervoor dat het proces accurater en sneller verloopt."

Heeft ieder ziekenhuis een eigen pathologie afdeling?

"Dit verschilt per regio", vertelt Marrit de Jong. "Pathologie Friesland bijvoorbeeld werkt samen met de vijf Friese ziekenhuizen en circa driehonderd huisartsen en verpleeghuizen in Friesland en de Noordoostpolder. Het is belangrijk dat wij onze werkzaamheden in nauw overleg en in afstemming met onze aanvragers uitvoeren. Hierbij is het van belang dat wij goed weten wat de aanvragers van ons verlangen, welke bijdrage we kunnen leveren en hoe het staat met

hun tevredenheid met betrekking tot onze organisatie. Hiervoor houden wij eens in de paar jaar een tevredenheidsonderzoek onder onze aanvragers. Verder zijn er afstemmingsoverleggen en proberen wij ook door middel van informeel contact een goede relatie met onze aanvragers op te bouwen en te behouden. Daarnaast heeft Pathologie Friesland een eigen koeriersdienst en haalt dagelijks (of op verzoek) het onderzoeksmateriaal op bij huisartsen en ziekenhuizen in Friesland en de Noordoostpolder.

"Het is ook van belang dat zowel de klinisch pathologen als Pathologie Friesland meer zichtbaar worden voor de aanvragers, vult Robby Kibbelaar aan. "Ze moeten weten wat ze van ons kunnen verwachten en wij moeten aan deze verwachtingen voldoen. Hierbij gaat het om alle aspecten van onze dienstverlening zoals diagnose en doorlooptijden, maar ook op het gebied van samenwerking en contact. Onze klinisch pathologen zijn lid van de medische staven van de ziekenhuizen. Ze maken deel uit van de multidisciplinaire behandelteams en nemen deel aan commissies en patiëntenbesprekingen".

Waarom is samenwerking, intern en extern, zo belangrijk?

"Een patholoog moet absoluut zeker zijn van zijn zaak. Ons motto is dan ook 'alles voor de diagnose'. De diag-



nose is immers bepalend voor het opstellen van het behandelplan en de prognose van de patiënt. Daarom moet een patholoog bij twijfel andere bronnen kunnen raadplegen zoals collega's, vakliteratuur en binnen- en buitenlandse expertisecentra. Om onze kennis te delen en te vergroten zijn we bezig met de ontwikkeling van Pathologie Netwerk Noord-Nederland. Dit is een samenwerkingsinitiatief met andere pathologie laboratoria in de regio met als doelstelling om overal in de regio de continuering van kwalitatief hoogwaardige pathologie diagnostiek te waarborgen. Verder hebben wij op het gebied van moleculaire diagnostiek een intensieve samenwerking met de afdeling Pathologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.", aldus Robby Kibbelaar.

Wie controleert de kwaliteit van een pathologieafdeling?

Marrit de Jong: "De CCKL, een onderdeel van de Raad van Accreditatie, controleert aan de hand van de ISO 15189, de internationale norm voor medische laboratoria, de kwaliteit van het laboratorium en de organisatie. De Landelijke Visitatie Commissie van de beroepsvereniging van klinisch pathologen houdt toezicht op zowel de kwaliteit van de organisatie als de kennis en vaardigheden van de klinisch pathologen. Daarnaast worden voortdurend controles uitgevoerd door interne en externe auditors. Mede dankzij de continue verbeteringsstructuur behoren Nederlandse pathologieafdelingen wereldwijd tot de top."

Welke ontwikkelingen zijn er gaande op het gebied van de klinische pathologie?

"De uitdaging waarvoor de pathologie zich geplaatst ziet is dat er steeds meer inzet en kwaliteit geleverd moeten worden om tot een optimaal behandelplan voor de individuele patiënt te komen. Hierbij kan worden gedacht aan multidisciplinaire besprekingen, aanvullende onderzoeken, waaronder moleculaire technieken, etc. Deze toenemende vraag vereist verdergaande subspecialisatie en om een hoge kwaliteit tegen een redelijke prijs te kunnen leveren is schaalvergroting noodzakelijk. Patho-



logie Friesland wil daarom graag *state of the art* pathologie leveren voor de ziekenhuizen en eerste lijn in Friesland en de Noordoostpolder. Het leveren van een *state of the art* diagnostiek kan gedeeltelijk worden gerealiseerd door het optimaliseren van de eigen organisatie, door bijvoorbeeld het optimaliseren van de workflow, aanschaf van goede apparatuur en het inspringen op nieuwe ontwikkelingen en technologieën in de branche. Maar het vraagt daarnaast ook om een oriëntatie op samenwerkingsmogelijkheden en samenwerkingspartners.", vertelt Robby Kibbelaar.

Daarnaast is er een groeiende vraag naar digitale pathologie en telepathologie. Digitale uitwisseling van microscopie maakt consultatie en samenwerking tussen teams mogelijk. Digitale pathologie maakt vriescoupe snel diagnostiek tijdens operaties efficiënt. Wij hebben overigens in samenwerking met plastische chirurgen en dermatologen in Friesland een vriescoupe methode (gemoedificeerde Mohs) ontwikkeld die kan worden toegepast bij het verwijderen van tumoren in het gelaat. Het voordeel van de toepassing van deze techniek is dat minder littekenvor-

ming ontstaat en dat operaties, die anders enkele uren kunnen duren, binnen drie kwartier kunnen worden uitgevoerd.

Bij Pathologie Friesland streven we naar dienstverlening dicht bij de klant, terwijl gewerkt wordt vanuit Leeuwarden. We willen verder onderzoeken wat de mogelijkheden voor pathologie 'op afstand' zijn. Er is onlangs een VisionTek microscoop aangeschaft. Dit is een digitale microscoop met scanfunctie die gekoppeld is aan een computer. In de digitale modus kun je microscopie demonstren op het beeldscherm tijdens besprekingen. Daarnaast kun je de computer van de VisionTek op een andere locatie 'overnemen'. Op deze manier wordt consultatie op afstand mogelijk zonder dat je de gehele coupe eerst moet scannen. Zo kunnen bijvoorbeeld bij een nierbiopt de coupes in de VisionTek worden geladen en direct in het UMCG in Groningen worden beoordeeld. Wanneer de VisionTek in een vriescouperuimte zou staan, kan een patholoog in zijn of haar kamer in Leeuwarden een vriescoupe beoordelen. Het is de bedoeling om dit proces in de komende periode te optimaliseren.", besluit Robby Kibbelaar.

Nieuwe leerstoel Translationele Immunohematologie richt zich op diagnostiek van aandoeningen bij patiënten met antistoffen tegen bloedcellen

Peter Ligthart, Senior vakspecialist Immunohematologische Diagnostiek, Sanquin Diagnostiek, Amsterdam

Op 3 juni 2016 heeft prof. Masja de Haas haar inaugurele rede uitgesproken. Zij is clustermanager Immunohematologische Diagnostiek bij Sanquin en recent benoemd als bijzonder hoogleraar Translationele Immunohematologie bij de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Haar rede ging met name over de continue verbetering die nagestreefd wordt binnen de transfusieketen en voor de behandeling van hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene. Onderzoek binnen deze leerstoel zal zich daarnaast ook richten op autoimmuungemedieerde bloedcelafbraak. Al met al leidt dit onderzoek tot verdere verfijning van de diagnostiek en daarmee ook van de behandeling van patiënten.

Achtergrond

De immunohematologie omvat laboratoriumonderzoek gericht op het opsporen van een afweerreactie die op kan treden na contact met lichaamsvreemde bloedcellen. Na een bloedtransfusie kan het immuunsysteem structuren die aanwezig zijn op de celwand van de toegediende donorerythrocyten als 'vreemd' herkennen en overgaan tot de vorming van antistoffen tegen specifieke kenmerken: bloedgroepen of bloedgroepantigenen. Bloedgroepantistoffen kunnen na transfusie de gezondheid van de patiënt schade berokkenen. Ook tijdens de zwangerschap kunnen deze antistoffen het bloed van de baby afbreken, waardoor al vroeg in de zwangerschap ernstige bloedarmoede bij de baby kan ontstaan.

Met antistoffen beladen bloedcellen zullen door witte bloedcellen in de milt of de lever worden weggevangen en vernietigd. De binding van de antistoffen kan ook leiden tot stapsgewijze activatie van de eiwitten van het complementsysteem. Volledige activatie van de complementcascade kan resulteren in het in de bloedbaan kapotgaan van erythrocyten. Een snelle afbraak van erythrocyten door antistoffen en/of complementactivatie heeft koorts als gevolg. Het kan zich

ontwikkelen tot een zogeheten transfusiële reactie met potentieel ernstige ziekteverschijnselen, als het hemoglobine eiwit uit de erythrocyten vrijkomt en schade geeft aan de organen. Bij het laboratoriumonderzoek dat voorafgaat aan een bloedtransfusie is alles er dan ook op gericht om bij de toediening van het donorbloed het optreden van een transfusiële reactie te voorkomen.

Voorafgaand aan een bloedtransfusie een bloedtransfusie wordt eerst de ABO-bloedgroep en het RhD antigeen van de patiënt bepaald. ABO en RhD zijn de belangrijkste bloedgroepen waar rondom een transfusie rekening mee gehouden wordt en waarvoor je als bloeddonor altijd getypeerd wordt. Naast ABO en RhD zijn er nog 35 andere bloedgroepsystemen en honderden subtypen. Bij elkaar zijn er iets meer dan 400 bloedgroepen.

De volgende vragen leiden tot continue verbetering van de behandeling van patiënten met erythrocytenantistoffen: 1. Was de vorming van erythrocytenantistoffen te voorkomen geweest? 2. Op welke wijze kan optimaal in getypeerd donorbloed voorzien worden? Het zorgvuldig afwegen en benutten van mogelijkheden om transfusie-gerelateerde bijwerkingen

te voorkomen doet daarbij recht aan de kostbare gift van de bloeddonor.

Onderzoek binnen de transfusiegeneskunde: basis voor nieuw beleid en behandeling

Bij iedere bloedtransfusie is er een kans op het opwekken van antistoffen gericht tegen een bloedgroepkenmerk. Deze kans is echter sterk afhankelijk van het verschil tussen het bloedgroepprofiel van de donor en de patiënt en een veelheid van factoren die nog niet allemaal inzichtelijk gemaakt zijn, maar waarbij de onderliggende ziekte van de patiënt, de behandeling die de patiënt ondergaat, en individueel bepaalde, genetische factoren, zeker een rol spelen.

In de Nederlandse richtlijn Bloedtransfusie wordt sinds 2011 aanbevolen dat men, ter preventie van antistofvorming, getypeerd donorbloed dient te selecteren voor de groep patiënten die regelmatig bloedtransfusies nodig hebben. Te weten: patiënten met sikkelcelziekte, thalassemie of myelodysplastisch syndroom; voor patiënten met een, deels verondersteld, hoger risico op erythrocytenantistofvorming. Hieronder vallen patiënten met auto-immun hemolytische anemie of de groep die al een eerdere antistof gevormd heeft en voor vrouwen

jonger dan 45 jaar, om problemen tijdens de zwangerschap te voorkomen.

De afgelopen jaren is vanuit het Jon J. van Rood centrum voor transfusiegeneskundig onderzoek, oftewel het Center for Clinical Transfusion Research (CCTR), een samenwerkingsverband tussen het LUMC en Sanquin, de zogeheten R'fact studie opgezet. Deze studie heeft als doel om klinische, omgevings- en genetische factoren vast te stellen die, voor een patiënt die een bloedtransfusie krijgt, bijdragen aan het risico op vorming van erythrocytenantistoffen. Binnen de R'fact studie werkt het CCTR samen met zes ziekenhuislaboratoria en worden aan de hand van een dataverzameling afkomstig van duizenden getransfundeerde patiënten onderzoeksvragen beantwoord.

Binnen een ander onderzoeksproject wordt nut en noodzaak van geëvalueerd van het preventief Rhc, RhE en K-matchingsbeleid bij transfusie aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Onderzoek gericht op de ontwikkeling van een donorbestand waarbij van iedere donor voldoende bloedgroepkenmerken bekend zijn, dat voldoende divers van samenstelling is en waarbij er altijd voldoende donoreenheden direct beschikbaar zijn voor transfusie is onderdeel van de BloodMatch studie die door Sanquin wordt uitgevoerd.

Voor een aantal patiënten per jaar blijft het ook na zorgvuldig onderzoek niet mogelijk om passend donorbloed te selecteren. Een oplossing zou zijn om vanuit de eigen bloedvoorlopercellen van de patiënt het eigen bloed in het laboratorium te kweken. Idealiter zouden ook, met behulp van DNA-technieken gemodificeerde voorlopercellen voor dit doel gebruikt kunnen worden, waarbij wisselend structuren wel of niet op het celmembraan tot expressie gebracht kunnen worden. Het kweken van dit 'kunstbloed' wordt in de toekomst misschien een gangbaar bloedproduct.

Het ultieme doel dat daarnaast nagestreefd dient te worden is het doen verminderen of zelfs laten uitdoven van deze ongewenste immuunreacties tegen bloedgroepkenmerken. Onder-

zoek in muizenmodellen laat hiertoe mogelijkheden zien, maar de toepassing van dit type immuuntherapie in de mens is er nog niet.

Immunohematologische kennisoverdracht in de keten

In Nederland werd op 30 april 1930 de eerste bloedtransfusie gegeven, onder leiding van dr. H.C.J.M van Dijk, in Rotterdam. Sinds dit moment heeft de ontwikkeling van reagentia, geautomatiseerde bepalingen via bloedgroepserologierobots en typeringssoftware, het steeds eenvoudiger gemaakt om het laboratoriumonderzoek voorafgaand aan een bloedtransfusie correct te verrichten. Hierbij blijft voldoende immunohematologische kennis een voorwaarde om op het juiste moment, en dus zonder onnodige vertraging, een transfusie veilig doorgang te laten vinden.

Veilig: door onverwachte bloedgroepserologische reacties bij het laboratoriumonderzoek te verklaren via het vaststellen van de oorzaak van de reacties en niet door zondermeer gebruik te maken van een minder gevoelige laboratoriumtechniek die de gewenste negatieve testresultaten geeft.

En zonder onnodige vertraging: door niet-relevante antistoffen te benoemen en vervolgens deze niet te betrekken in het transfusieadvies, waardoor de selectie van donorbloed eenvoudiger wordt en eenheden direct beschikbaar zijn.

Of, in geval van autoantistoffen, die het eigen bloed van de patiënt afbreken, risico's rondom transfusie af te wegen en te minimaliseren via enerzijds het snel en correct bepalen of het warmte dan wel koude autoantistoffen betreft, dat ook te melden aan de dokter zodat hij of zij de juiste therapie kan starten. Anderzijds niet de uitkomst van het benodigde langdurige laboratoriumonderzoek volledig af te wachten, maar via de selectie van donorbloed met een passende typering, een transfusie direct te laten volgen, bijvoorbeeld indien door de sterke mate van bloedarmoede een zuurstofschuld ontstaat en er een kans is op een hartinfarct.

In dit soort complexe gevallen is een goede communicatie tussen kliniek, het eigen ziekenhuislaboratorium en het referentielaboratorium een vereiste. Eenvoudige en directe toegang tot specialistische kennis op het gebied van de immunohematologie als ondersteuning van de dagelijkse praktijk is een van de doelen die de leerstoel nastreeft. Goed IHD-onderwijs en advisering zijn immers een voorwaarde om alle schakels in de transfusieketen op IHD-gebied te verbinden.

Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene; translationeel onderzoek in de praktijk

Bloedgroepantistoffen kunnen ook ernstige hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP; of "Rhesus babies") geven. In 2002 is de OPZI-studie (Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie) gestart om nut en noodzaak van het screenen op erythrocytenantistoffen aan te tonen. Uit de OPZI-studie is de aanbeveling voortgekomen om, naast de groep RhD-negatieve vrouwen, alleen bij vrouwen die anti-c kunnen vormen de screening op antistoffen tegen erythrocyten later in de zwangerschap te herhalen. Deze screening is in juli 2011 ingevoerd.

De evaluatie van de performance van dit nieuwe element in het screeningsprogramma toont aan dat ernstige anti-c-gemedieerde HZFP opgespoord wordt met de verwachte frequentie van enkele zieke kinderen per jaar. En dat tientallen door anti-c-antistoffen gecompliceerde zwangerschappen nu met aandacht gevolgd worden, zodat tijdig ingrijpen mogelijk gemaakt is. Overigens moet men altijd opmerkzaam blijven op onverwacht optredende geelzucht bij de pasgeboren baby.

Erythrocytenantistoffen kunnen laat in de zwangerschap gevormd worden, snel toenemen in hoeveelheid en zelfs het doorgaan onschuldige ABO-antagonisme kan tot schadelijk hoge bilirubine spiegels leiden. Het zorgvuldig analyseren van casuïstiek, waarbij een risico op kernicterus is opgetreden, is noodzakelijk om te zien welke preventieve maatregelen genomen zouden kunnen worden.

Onderzoek naar antistoffen tegen bloedplaatjes in de zwangerschap

Naast onderzoek op het gebied van HZFP, ligt er ook een uitdaging om nut en noodzaak in kaart te brengen van een screeningsprogramma dat mogelijk gezondheidsschade voorkomt, die antistoffen gericht tegen bloedplaatjes van het ongeboren kind kan aanrichten. Bloedplaatjesantistoffen kunnen leiden tot een ernstige bloedingsneiging, met in het ergste geval een hersenbloeding tot gevolg. Er is meer kennis nodig om een verhoogde kans op dit ziektebeeld tijdig met geschikte laboratoriumtesten op te sporen en gericht en effectief te behandelen. Daarom wordt nu door Dian Winkelhorst (Sanquin/LUMC) de HIP-studie opgezet, wat staat voor HPA typing in Pregnancy, oftewel HPA-typering in de zwangerschap. HPA is een afkorting voor humaan plaatjes antigeen; een bloedgroepkenmerk van bloedplaatjes.

Tot slot

In de dagelijkse ziekenhuispraktijk komt men af en toe in aanraking met patiënten die antistoffen hebben tegen donorbloed, of tegen het bloed van het ongeboren kind tijdens de zwangerschap of tegen de eigen bloedcellen. Aangezien het in alle drie genoemde gevallen aandoeningen betreft die niet frequent voorkomen, kan kennis op dit gebied uitsluitend via landelijke, en zo mogelijk internationale, multidisciplinaire, samenwerkingsverbanden worden verkregen. Het is dus noodzakelijk dat iedereen vanuit zijn of haar werkomgeving een bijdrage wil leveren aan patiëntgebonden onderzoek. Alleen op die manier zijn informatieve studies mogelijk en kunnen nieuwe, meer geïndividualiseerde behandelingen van patiënten ingericht worden. We hopen dat ook dit artikel bijdraagt aan het enthousiasme bij iedereen in het land om de tijd te vinden te participeren aan onderzoek. Het wordt in ieder geval zeer op prijs gesteld!



SARSTEDT

Your Partner in Medicine
and Science Worldwide



SARSTEDT – Product solutions
for enhanced reproducibility
in analytics

info.nl@sarstedt.com • www.sarstedt.com



SARSTEDT

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-behertiging): 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, Hillelrom, transitie-manager

Leden

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

Adviseurs

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

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit

Contactpersoon: Petra Melsen

Commissie Nascholing

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

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Redactiecommissie

Contactpersoon Annerieke Nieuwenhuijs

Werkgroep Registratie

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en
Jenny Schoemaker, bureau NVML.

Werkgroep e-learning

Contactpersoon: Nelly IJzerman

Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN)

Contactpersoon Sandra Versluis

Landelijk kwaliteitnetwerk (LKN)

Contactpersoon Elly Bom

Werkgroep Hoofdanalisten Medische

Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische

Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: vacant

De zomer is voorbij!

En dan is het al weer oktober, de zomer is voorbij en we maken ons op voor herfst en winter! Zomer is voor de meeste mensen vakantie, ontspannen, onthaasten en uitrusten. De zomer en met name de vakantie is ook de tijd om rustig na te denken over het komende jaar. Gaan we nog een leuke cursus doen? Voor mij staat er de basiscursus Kunstgeschiedenis op het programma, waar ik me heel erg op verheug.



De foto bij dit stukje is dan wel niet van een zomervakantie, maar wel van een reis, waar ik nog jaren van zal nagenieten; de grandioze vakantie in Patagonië.

Hoe ziet het programma van schouwburg en het concertprogramma er uit en kunnen we al wat leuke voorstellingen inplannen in ons meestal toch al te drukke leven? En ja, ook daarin heb ik mezelf al voorzien. Ook dit jaar is er een abonnement op de Tapasconcerten van de Philharmonie (concertgebouw) in Haarlem. Dit zijn klassieke middagconcerten, met een hapje (tapas) en een drankje na afloop. Ook iets om naar uit te kijken.

Op de laboratoria is de zomer ook de tijd voor het begin van het begrotingsproces. Wat kunnen/mogen de afdelingen uitgeven; aan mensen, aan nieuwe apparatuur, maar natuurlijk ook aan opleidingen en zo? In het kader van de ISO 15189 wordt dit steeds belangrijker en dat is terecht. De ontwikkelingen in laboratoriumland gaan door en het is dan wel de bedoeling dat analisten, maar ook de pre-analysemedewerkers hun kennis en kunde op peil houden. Voor de begroting moet dan een keuze worden gemaakt wie welke scholing kan/mag/ moet gaan volgen en op welk moment.

De NVML kan en wil hierbij graag een leidraad zijn. Dit doen we door het aanbieden van bij- en nascholingen. Het programma hiervan is te vinden in de Analyse en natuurlijk op onze website. Verder zijn er de symposia en de congressen. En niet te vergeten ons uitgebreide e-learning programma. Op dit moment zijn er 17 modules en komen er in 2016 zeker nog twee à drie bij. Meer dan dertig laboratoria hebben ontdekt dat het aanschaffen van een e-learning staffel een goede toevoeging is aan het opleidingsprogramma. Voor lage kosten per persoon kunnen alle analisten en pre-analysemedewerkers de modules volgen.

Een noemenswaardig moment in het najaar is het jubileumcongres op 29 november ter ere van het 70 jarig bestaan van de NVML. Dit wordt een heel bijzondere dag met een heel bijzonder programma.

We raden jullie aan toch beslist te komen om bijvoorbeeld André Kuipers te zien en horen. Wie zich vroeg opgeeft kan ook nog in aanmerking komen voor de gratis rondleiding in Corpus (Oegstgeest) waar het congres plaats zal vinden. Uitgerust en ontspannen aan een nieuw seizoen beginnen met kansen, uitdagingen en natuurlijk het NVML scholingsprogramma, symposia en congressen. Wat wil je nog meer!!!

Nelly IJzerman

Werkgroep analisten UMC Groningen goed van start met eigen congres

Op 29 september vindt in Groningen de eerste bijeenkomst plaats, georganiseerd door de Werkgroep Analisten UMCG. Nadat analisten van het Leids Universitair Medisch Centrum en het Radboudumc zich organiseerden (Analyse besteedde hier eerder aandacht aan), is nu ook in Groningen behoefte ontstaan aan een eigen werkgroep. Hieronder presenteert de werkgroep zich in woord en beeld.

Vorig jaar november zijn zeven analisten binnen het UMCG aan de slag gegaan om een speciale dag voor analisten te organiseren, analoog aan de jaarlijks terugkerende dag van de verpleging. Op een oproep aan de voorzitter van de Raad van Bestuur door de initiator Erik Nijboer, om dit initiatief te ondersteunen, is positief gereageerd. Waarna de groep analisten, ondertussen omgedoopt tot Werkgroep Analisten UMCG (WAU), begon met de organisatie.

De dag is bedoeld om de belangrijke rol van analisten in wetenschappelijk onderzoek en de diagnostiek binnen het UMCG meer onder de aandacht brengen. Tevens biedt deze dag de mogelijkheid om in contact te komen met collega's, die werkzaam zijn op andere werkplekken binnen het UMCG.



Op de foto van links naar rechts: Bram Maas (Nucleaire Geneeskunde), Gertrud Kortman (Eriba) en Mariska Geuken (Laboratoriumgeneeskunde). Afwezig op de foto: Andre Cappelle (Laboratoriumgeneeskunde), Erik Nijboer (Pathologie), Mathilde Broekhuis (Eriba) en Ingrid Douma-Werven (Apotheek).

Het thema 'onderzoek je kansen' is voortgekomen uit diverse ontwikkelingen binnen en buiten het UMCG namelijk: De keuze van het UMCG zich meer te richten op 'complexe zorg', de technologische ontwikkelingen en aandacht voor duurzame inzetbaarheid.

De vragen die de werkgroep zich stelden waren:

- Hoe gaat de toekomst er uit zien voor de analisten?
- Welke technologische veranderingen komen er op de analisten af?
- Is iedereen zich (voldoende) bewust van de veranderingen?
- Heeft iedereen voldoende bagage om met die veranderingen om te gaan?
- 'Beperkte' loopbaanontwikkeling?
- Professionele ontwikkeling; verbreding en verdieping van werkzaamheden.

Naar aanleiding van deze bovenstaande vragen is een prikkelend programma samengesteld, met presentaties over de nieuwste innovaties, onderzoeken, loopbaanontwikkeling en de toekomst van het vakgebied. Het Poolbureau van het UMCG zal tijdens deze dag (in workshops) de aanwezigen op de hoogte brengen van de mogelijkheden van het nemen van regie op het gebied van loopbaanontwikkeling.

Het Wenckebach opleidingsinstituut geeft op deze informatiemarkt voorlichting over mogelijkheden voor verdere professionele ontwikkeling. Verder zijn verschillende bedrijven vertegenwoordigd op deze informatiemarkt.

De dag wordt afgesloten met een presentatie van de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor bioMedisch Laboratorium Medewerkers (NVML) en trendwatcher Ajiedj Bakas. Bakas geeft een verrassende kijk op de toekomst van de gezondheidszorg en ons beroep als analist. Kortom, een leuk en divers programma!

Voor de toekomst hopen we op totstandkoming van een analistenplatform, met als doel verdere verbinding tussen analisten en informatievoorziening op het gebied van belangrijke thema's zoals loopbaanontwikkeling, professionele ontwikkeling en duurzame inzetbaarheid.

Wat zit er in het ivf-bad?

Het eerste badje waarin menselijk leven enkele dagen komt te liggen tijdens de kunstmatig bevruchting, is van invloed op het geboortegewicht van het kind dat negen maanden later geboren wordt. Alleen, de samenstelling van de vloeistof waarin de eicel wordt bevrucht en een paar dagen uitrijpt, is niet bekend. Vandaar dat het blad Human Reproduction, die onderzoek van het AMC en collega's uit Maastricht over het kweekmedium bij ivf onlangs heeft gepubliceerd, een oproep doet aan de fabrikanten om de samenstelling bekend te maken.

AMC-onderzoeker Sebastiaan Mastenbroek heeft een langdurige en grote studie gedaan naar de effecten van het kweekmedium waarin de bevruchte eicellen komen te liggen. In zijn studie gebruikte hij twee soorten vloeistof en keek hij bij ruim achthonderd ivf-pogingen, uitgevoerd in tien voortplantingscentra in Nederland, hoe goed het ging. Het toeval besliste welke van de twee vloeistoffen werden gebruikt. Er werden 383 kinderen geboren. De resultaten waren opmerkelijk. Bij de ene vloeistof was de kans op een succesvolle zwangerschap groter en ontstonden meer embryo's, maar die baby's werden iets vroeger geboren en gemiddeld 150 gram lichter in vergelijking met de embryo's die in de vloeistof van de concurrent waren ontstaan. Hoewel niet onderzocht kunnen de verschillen effect hebben op de groei van het kind en de gezondheid later in het leven. Mastenbroek: "We kunnen op grond van de uitkomsten nu nog niet zeggen welke van de twee vloeistoffen beter is. De verschillen zijn echter duidelijk." De kweekvloeistoffen moeten de omstandigheden in de baarmoeder zo goed mogelijk nabootsen. Vroeger werden simpele zoutoplossingen gebruikt, nu bestaan sommige van de gebruikte vloeistoffen uit meer dan tachtig componenten, zoals hormonen, die de ontwikkeling van de bevruchte eicel moeten bevorderen. Bij ivf worden de eicellen in de vloeistof gebracht en daarbij wordt het zaad gevoegd. De bevruchting vindt plaats en daarna begint de groei tot een embryo is ontstaan van gemiddeld acht cellen. Dat duurt ongeveer drie dagen. Daarna wordt het embryo teruggeplaatst om in negen maanden uit te

groeien tot een gezonde baby. Als alles goed gaat. Verklaren kunnen Mastenbroek en zijn Amsterdamse en Maastrichtse collega's, het verschil niet, omdat de samenstelling van de vloeistof geheim is. Daarom roept de hoofdredacteur van het blad Human Reproduction in een begeleidend commentaar op tot betere wet- en regelgeving en dat de fabrikanten de exacte samenstelling van de vloeistof bekend maken. De onderzoekers sluiten zich daarbij van harte aan.

Bron: Academisch Medisch Centrum, 31 augustus 2016

Mw. Leeftang overleden



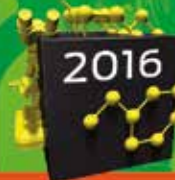
Op 29 augustus jl. is mw. Leeftang, die we interviewden in Analyse nr. 3, overleden. Zij was, voor zover bekend, de laatste nog levende analiste die de oprichting van de VvMA heeft meegemaakt. Mw. Leeftang is 102 jaar geworden.





BEZOEK ONZE STAND

WORLD OF LABORATORY



STANDNUMMER 7E060

4-7 OKT JAARBEURS UTRECHT



Boom BV Meppel T 0522 268700
boombv@boomlab.nl boomlab.nl

Nanoknife als nieuwe behandeling voor lever- en alveeskliertumoren

Met de beeldgestuurde kankertherapie Irreversibele elektroporatie (IRE), ofwel nanoknife, vernietigen elektrische stroomstootjes de tumorcellen. Uit het proefschrift van arts-onderzoeker Hester Scheffer blijkt dat behandeling met nanoknife uitzaaiingen van leverkanker volledig vernietigt, en dat alveesklierkanker tijdelijk afgeremd kan worden. Scheffer toonde ook aan dat het een veilige techniek is, dat wil zeggen een techniek met aanvaardbare risico's, die omliggend weefsel grotendeels spaart. Op 9 september promoveert Scheffer.

IRE wordt toegepast door een interventieradioloog bij onder andere mensen met lever- en alveeskliertumoren waarbij een operatie of bestralen niet goed mogelijk is vanwege de ligging van de tumor rondom bloedvaten of galwegen. Voor haar proefschrift 'Lightning strikes' – irreversible electroporation in interventional oncology – onderzocht Hester Scheffer deze kankertherapie. Met haar promotieonderzoek toont Scheffer aan dat de behandeling uitzaaiingen van leverkanker volledig vernietigt. In het geval van alveesklierkanker – een veel agressievere vorm van kanker – kan de ziekte tijdelijk afgeremd worden. Bovendien veroorzaakt de behandeling bij patiënten met alveesklierkanker een immuunrespons, die mogelijk in de toekomst gebruikt kan worden om de vorming van uitzaaiingen te voorkomen.

Onomstotelijk aangetoond

Scheffer geeft aan dat nog veel onbekend is over de optimale protocollen per weefsel- en tumorsoort zoals voltage, aantal pulsen en snelheid van toedienen. Deze hangen onder andere af van de elektrische geleiding van de tumor en het omliggende weefsel. Er kan dus nog veel aan de techniek IRE verbeterd worden. Dat IRE in staat is om tumoren op een veilige manier te vernietigen, heeft Hester Scheffer echter onomstotelijk aangetoond. Scheffer: "Ik verwacht dat IRE de komende jaren steeds meer zal worden toegepast en een belangrijke plaats gaat innemen binnen het oncologische behandelarsenaal. We gaan in VUmc inmiddels onvermoeibaar door met verder onderzoek naar IRE."

Bron: VUmc Cancer Center Amsterdam

Dag-nacht ritme in spierstofwisseling ontdekt

Wetenschappers van de Universiteit Maastricht/Maastricht UMC+ hebben ontdekt dat de spierstofwisseling een dag-nacht ritme volgt. De onderzoekers bestudeerden de functie van de mitochondria – de energiecentrales van de cel – op vijf verschillende momenten gedurende 24 uur. Hieruit blijkt dat mitochondria laat in de avond het best werken en het minst in de middag. Eerder bleek al dat mitochondria minder goed functioneren bij diabetes type 2. Deze resultaten zijn de eerste stap in het onderzoek naar de reden waarom mensen met een chronisch verstoord dag-nacht ritme veel vaker overgewicht en diabetes mellitus type 2 ontwikkelen.

In de Westerse wereld komt een verstoord dag-nacht ritme veel voor, bijvoorbeeld bij mensen die in ploegendienst werken. Dit heeft invloed op onze biologische klok, die zich in alle organen van het lichaam bevindt. Deze klok bereidt het lichaam voor op ons normale gedrag, zoals eten, slapen en activiteit. De laatste jaren is bekend geworden dat een verstoord dag-nacht ritme gepaard gaat met een verhoogd risico op o.a. overgewicht, diabetes type 2 en hart- en vaatziekten. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is echter nog niet geheel opgehelderd.

In dit onderzoek is getest of de stofwisseling in onze spieren, waar de meeste koolhydraat verbranding plaats

vindt, een dag-nacht ritme vertoont. Niet alleen de spierstofwisseling blijkt om 11 uur 's avonds het hoogste te zijn, ook het energiegebruik in rust piekt op dat moment. Nu wordt onderzocht of het dag-nacht ritme in de spier inderdaad verstoord kan worden, en of dit ook het geval is bij mensen met overgewicht of diabetes type 2. Met de uitkomsten van deze studie hopen onderzoekers nieuwe adviezen te kunnen definiëren (of nieuwe medicatie te ontwikkelen) die ervoor zorgen dat het dag-nacht ritme in de spieren zo optimaal mogelijk blijft.

Bron: Maastricht University

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?'



NVML-Nascholing 'Infecties van en via de huid'

Het avondprogramma op 25 oktober in Zwolle is hetzelfde als het middagprogramma op 1 november in Nijmegen.

Avondprogramma Interactieve nascholing Zwolle

17:00	Ontvangst met lichte maaltijd
17:30	Opening NVML
17:35	Inleiding
18:20	Pauze
18:30	Groep A Streptokokken
19:10	Schimmelinfecties van de huid
19:45	Afsluiting

Middagprogramma Interactieve nascholing Nijmegen

13:30	Ontvangst met koffie/thee
14:00	Opening NVML
14:05	Inleiding huidinfecties
14:50	Pauze
15:10	Groep A Streptokokken
15:50	Schimmelinfecties van de huid
16:30	Afsluiting

Voor meer informatie en registratie kunt u kijken op de website: www.nvml.nl

Arbeidsvitamine

Borstvoeding en werk

Heeft u een vraag over de arbeidsomstandigheden op uw werk? Er kan weleens wat misgaan. 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 vragen. Een aantal vragen die we behandeld hebben, worden in deze rubriek besproken.

Vraag: 'Over een paar maanden hoop ik mijn eerste baby te krijgen en na het zwangerschapsverlof wil ik mijn kind graag nog een tijdje borstvoeding geven. Moet mijn werkgever daar vrij voor geven?'

Antwoord

In de Arbeidstijdenwet ligt het voedingsrecht vast (art. 4.8), daarin staat:

- Een vrouwelijke werknemer, die een borstkind voedt, heeft, heeft als zij de werkgever hiervan in kennis heeft gesteld, gedurende de eerste 9 levensmaanden van dat kind het recht het werk te onderbreken om in de nodige rust en afzondering haar kind te zogen dan wel de borstvoeding af te kolven. De werkgever biedt haar daartoe de gelegenheid en stelt, waar nodig, een geschikte af te sluiten ruimte ter beschikking.
- De onderbrekingen om dit te doen vinden plaats zo vaak en zo lang als nodig is maar bedragen ten hoogste één vierde van de arbeidstijd per dienst. De vaststelling van het tijdstip en de duur van de onderbrekingen vindt plaats door de betrokken vrouwelijk werknemer na overleg met de werkgever.

- Deze pauzes vinden plaats met behoud van loon (dus doorbetaald).

Daarbij geldt artikel 4.5 van de Arbeidstijdenwet ook tot 6 maanden na de bevalling, daarin is onder andere opgenomen:

- Dat er eventueel extra pauzes mogen worden genomen (van minimaal 15 minuten en maximaal 1/8 van de werktijd);
- Dat deze pauzes gelden als werktijd;
- Dat werknemer recht heeft op een bestendig arbeidspatroon en niet verplicht kan worden tot nachtdiensten.

Let op: probeer je werkgever er wel zo snel mogelijk van op de hoogte te stellen dat je op je werk af wilt kolven of borstvoeding wilt geven, zodat er voorzieningen kunnen worden getroffen!

Wil je meer lezen over de praktische uitvoering van borstvoeding onder werktijd, surf dan eens naar www.ruimteomtekolven.nl.

Heeft u ook een vraag of zit u iets dwars?
Neem contact op met de Commissie Sociale Belangen via nvml@nvml.nl, o.v.v. CSB.

Uit de oude doos: Salarissen uit 1950



Dit jaar bestaat de NVML 70 jaar! In die 70 jaar is natuurlijk heel wat gebeurd. Daarom zijn we de archieven ingedoken en blikken we af en toe terug naar stukken uit het verleden van de NVML. De officiële schrijfwijze van de NVML was destijds nog: V.v.M.A. (Vereniging van Medisch Analisten). Deze titel is pas sinds 1996 veranderd naar Nederlandse Vereniging voor bioMedisch Laboratoriummedewerkers (het huidige NVML).

Terugblik op de salarissen

Dit keer heeft de NVML een stukje opgediept over de salarissen van de laboratoriummedewerkers van vroeger. Zoals u hieronder kunt zien, werden in de advertenties salarissen genoemd tussen de 2100 en 3000 gulden per jaar voor een (175 tot 250 gulden per maand). Een diploma wordt nergens gevraagd: er werden losse cursussen gedaan, mondeling en/of schriftelijk, en verder kwam het aan op praktijkervaring opdoen.

Mededelingen van de salariscommissie.

'Om u weer eens op de hoogte te brengen van de werkzaamheden van de salariscommissie wilde ik u het volgende mededelen. [.....] er werden verschillende financiële problemen behandeld, naar aanleiding van binnengekomen brieven. Ook werden de mogelijkheden besproken om een beter overzicht van de huidige salaristoestanden te verkrijgen, daar er in de laatste tijd wel enige wijziging in de salariering is ontstaan, die ons slechts gedeeltelijk bekend is. Daar het de taak van de salariscommissie is om zowel medische analisten als artsen, op hun verzoek, zo goed mogelijk in te lichten, zien wij ons momenteel genoodzaakt, teneinde van de salarisveranderingen op de hoogte te blijven, hiervoor de hulp van U, als medisch analytist, in te roepen, opdat wij in staat zijn om de belangen van alle medische analisten te blijven behartigen. [.....] een ieder, die in 't vervolg de salariscommissie om



advies vraagt, wordt vriendelijk doch dringend verzocht, ons eerst te willen inlichten omtrent zijn persoonlijke omstandigheden.

Hieronder ziet u de salarisregeling voor de Ryksanalisten (bedragen per maand, in guldens; erachter het bedrag in euro's).

	Min.	Max.	Te bereiken in
Adjunct analist	f 130,- (€ 59)	f 200,- (€ 91)	7 jaar
Analyst	f 160,- (€ 73)	f 300,- (€ 136)	10 jaar
Analyst A	f 240,- (€ 109)	f 340,- (€ 154)	8 jaar

Uit: TvMA 1950, 5e jaargang nummer 12, december 1950

Cao Ziekenhuizen: nachtdiensten voor oudere werknemers

In de vorige Analyse stond een oproep voor het aandragen van ideeën voor de nieuwe cao. Inmiddels zijn er al meerdere reacties binnen, dat is prettig! Opvallend is dat alle reacties gaan over het werken in nachtdienst voor 57-plussers. Degene die gereageerd hebben, zijn mordicus tegen het verhogen van de leeftijd voor nachtdiensten. En zo denkt de NVML er ook over.

Nachtdiensten zijn in het algemeen slecht voor de gezondheid. Maar vooral oudere werknemers ervaren veel nadelen. Op de NVML-website (op de ledenpagina, achter het ledenscherm) zijn hierover een aantal brochures en onderzoeken te vinden. Waaronder een onderzoek naar de nadelige gevolgen van nachtdiensten en een brochure over hoe je de nadelige effecten van nachtdiensten zoveel mogelijk kunt beperken door bijvoorbeeld je voedingspatroon aan te passen.

Gelukkig verzetten de vakbonden zich ook heftig tegen een dergelijke verslechtering van arbeidsvoorwaarden. De NVML zal zich hiervoor sterk maken bij de voorbesprekingen van de komende cao-onderhandelingen in de FNV Zorg & Welzijn Branche Advies Raad Ziekenhuizen.

Tegelijkertijd is het wellicht handig om de laatste afspraken die hierover gemaakt zijn in de laatste cao Ziekenhuizen, weer te geven. Er is toen (op aandringen van de werkge-

vers) voor verschillende leeftijdsgrenzen gekozen. Dit kan wat verwarring met zich meebrengen.

Cao-regels voor nachtdiensten

Nachtdiensten waarvoor u ORT (onregelmatigheidstoelage) ontvangt, bent u verplicht te doen tot een met uw 56e levensjaar. Vanaf de dag dat u 57 jaar bent, hoeft u deze niet meer te doen (tenzij u daar vrijwillig mee instemt). Dit staat in artikel 6.2.3. van de cao Ziekenhuizen.

Nachtdiensten in aanwezigheids- of bereikbaarheidsdienst bent u verplicht te doen tot en met uw 57e levensjaar. Vanaf de dag dat u 58 jaar bent, hoeft u deze niet meer te doen (tenzij u daar vrijwillig mee instemt). Dit staat in artikel 10.2.6 van de cao Ziekenhuizen.

Heeft u nog meer ideeën voor de nieuwe cao? Die kunt u nog steeds doorgeven via nvml@nvml.nl, onderwerp: cao Ziekenhuizen.

Contributie NVML goedkoper via de cao

Het is mogelijk om een korting op de jaarlijkse NVML-contributie te ontvangen als je onder de cao Ziekenhuizen, UMC's of GGZ valt. Hiermee kun je het NVML-lidmaatschapsgeld met circa een derde verminderen. Het enige wat je hiervoor moet doen is met je werkgever een regeling treffen. Het jaargesprek is hiervoor een goede gele-

genheid. Omdat (nog) niet iedereen van deze mogelijkheid op de hoogte is, staat extra informatie hierover op de NVML-website achter het ledenscherm. Klik op de pagina 'Leden' of kijk op de pagina 'Lid worden' bij de tabel met de kosten van het lidmaatschap.

Cao umc's: kort geding over loonsverhoging verloren: nog geen loonsverhoging UMC's

Umc-medewerkers zouden per 1 januari 2016 een loonsverhoging van 1,4% ontvangen. Maar dit is helaas niet gebeurd. De reden daarvan is een conflict tussen de werkgevers (NFU) en de overheid.

De NFU meent niet betrokken te zijn bij de overeenkomst over de pensioenen die minister Plasterk met de overheidspartijen heeft gesloten, en zegt daarom geen geld te hebben voor het uitbetalen van de loonsverhoging. De vakbonden staan op het standpunt dat de NFU daar wel degelijk bij betrokken was en vindt dat de werknemers hier niet de dupe van mogen worden. Inmiddels hebben de

vakbonden in juli een kort geding aangespannen tegen de NFU en helaas verloren: de rechter is van mening dat er eerst meer onderzoek gedaan moet worden naar wat er precies gebeurd is. Nog geen loonsverhoging dus, maar de vakbonden beraden zich nu op verdere stappen. We houden u via de website op de hoogte over de voortgang.

Enquête digitale Nieuwsbrief

In mei hebben alle leden een e-mail ontvangen met het verzoek om een enquête in te vullen over de digitale Nieuwsbrief. Deze nieuwsbrief wordt sinds 2014 elke 2 maanden door de NVML verstuurd. Op de enquête is goed op gereageerd: maar liefst 218 leden vulden de enquête in!

De reacties op de Nieuwsbrief zijn positief; ook zijn er een aantal tips en suggesties gegeven die de redactie gaat verwerken. Wilt u hier meer over lezen? Kijk dan op de NVML-website, pagina Nieuwsbrief (achter het ledenscherm, inloggen met uw NVML-account).

Nieuws

Fax-lijn afgeschaft

De laatste paar jaren verzond de NVML zelden een fax. Het aantal ontvangen faxen per jaar is op een hand te tellen. Hoog tijd om de telefoonlijn van de fax af te schaffen.

Sinds 15 augustus bestaat de fax-lijn (030-2541814) niet meer

U kunt het bureau van de NVML bereiken via de telefoon: 0303-2523792 (maandag t/m donderdag van 9.00 tot 14.00 uur) en e-mail: nvml@nvml.nl.

Prijswinnaar Jubileumpuzzel

De winnaar van de Jubileumpuzzel uit Analyse 4 is mw. Esselaar-Kuipers uit Hallum. Zij kan gratis deelnemen aan het NVML-Jubileumcongres op 29 november. Van harte gefeliciteerd! De oplossing was: Grenzeloos Medisch Spoorwerk.

Nieuwe functiebeschrijving FWG50 nu voor iedereen beschikbaar!

De NVML heeft een nieuwe functiebeschrijving gemaakt voor hbo-analisten, die toepasbaar is in alle medische laboratoria. Deze functiebeschrijving was eerst alleen beschikbaar voor leden. Maar vanaf nu is deze functieomschrijving voor iedereen toegankelijk. Misschien een

goed moment om deze onder de aandacht te brengen bij uw leidinggevende? De functiebeschrijving is te vinden via de Nieuwspagina van www.nvml.nl. Heeft u al ervaringen hiermee, dan horen wij dat graag. NVML Werkgroep FWG50

Cursussen NVML

Aanmelding NVML cursussen geopend

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

Hemoglobinoopathieën
Moleculair Biologische Technieken
Incidentanalyse
Invloedrijk communiceren
Stollingsdiagnostiek

Aanmelding geopend per

Er zijn nog plaatsen
Er zijn nog plaatsen
Er zijn nog plaatsen
Er zijn nog plaatsen
Vanaf 1 september

Sluitingsdatum inschrijving

11 oktober
11 oktober
8 november
8 november
13 december

Het jaaroverzicht zal begin oktober op de website geplaatst worden.



Congres



Vooruit in de **PRE-ANALYSE?**

dinsdag 31 januari 2017
congrescentrum De Eenhoorn Amersfoort

- ISO
- LOGISTIEK PRIKPOSTEN
- INFECTIEPREVENTIE
- VIP+2
- TROMBOSEDIENTST
- COMMUNICATIE
- ICT

www.nvml.nl

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Cursussen, post-hbo en maatwerkopleidingen Life Sciences

Titel: **Basiskennis Chemie**
Datum: **e-learning (vrije keus startdatum)**
Omvang: **2,5 maand**
Kosten: **€ 603,-**
Locatie: **n.v.t.**

Titel: **Statistiek voor laboratoriummedewerkers Basis**
Start: **najaar 2016 (exacte data op aanvraag) (6 dagen)**
Kosten: **€ 790,-**
Locatie: **Amsterdam of Nijmegen**

Titel: **Morfologie van het urinesediment**
Start: **10 november 2016 (1 dag 09.30-17.00 uur)**
Kosten: **€ 455,-**
Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Labmanagement - Kwaliteitszorg**
Start: **13 december 2016 (4 dagen 14.00-17.00 uur)**
Kosten: **€ 948,-**
Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Immunohematologie**
Start: **6 december 2016 (16 dagen 18.00-21.00 uur)**
Kosten: **€ 1.595,-**
Locatie: **Amsterdam**

Titel: **Research Immunologie**
Start: **17 januari 2017 (6 dagen 18.00-21.00 uur)**
Kosten: **€ 605,-**
Locatie: **Amsterdam**

Titel: **Klinische Cytologie**
Start: **7 januari 2017 (10 dagen 9.30 – 16.00 uur)**
Kosten: **€ 1.595,-**
Locatie: **Nijmegen**

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

Hogeschool Utrecht

Institute for Life Sciences & Chemistry

Cursussen met een efficiënt studieprogramma en een erkend certificaat.

Titel: **Hematologie**
Startdatum: **9 maart 2017**
Omvang: **8 bijeenkomsten van 18.00-21.40 uur**
Kosten: **€ 1.250,-**

Titel: **Antibiotica en resistentie**
Startdatum: **13 oktober 2016**
Omvang: **3 bijeenkomsten van 9.30 tot 17.00 uur**
Kosten: **€ 1.275,-**

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. 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 groepsgewijze aanpak. Zo garanderen we maximale effectiviteit.

Titel: **Workshop Metagenomics**
Datum: **28 november 2016**
Inschrijven: **vóór 17 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 490,-**
(bij inschrijving vóór 19 september 2016 € 445,-)

Titel: **Workshop NGS in de microbiologie diagnostiek**
Datum: **7 december 2016**
Inschrijven: **vóór 26 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 490,-**

Titel: **Diagnostiek van veel voorkomende schimmelinfecties**
Data: **24, 29 november, 1, 6, 8 en 13 december 2016**
Inschrijven: **vóór 20 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 1.550,-**

Titel: **Workshop Malaria**
Data: **14 en 15 november 2016**
Inschrijven: **vóór 31 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 995,-**

Titel: **Antibiotica resistentie**
Datum: **16 januari 2017**
Inschrijven: **vóór 5 december 2016**
Cursusprijs: **€ 515,-** (bij inschrijving tot 7 november 2016 € 470,-)

Titel: **Analytische QC verdieping: interpreteren en vervolgmaatregelen**
Datum: **17 en 24 november 2016**
Inschrijven: **vóór 6 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 395,-**

Titel: **Schildklierdiagnostiek: achtergronden en interpretatie van uitslagen NIEUW**
Datum: **10 november 2016**
Inschrijven: **vóór 29 september 2016**
Cursusprijs: **€ 418,-**

Titel: **Pathologie**
Data: **7, 14 oktober, 4, 11, 25 november en 2 december 2016**
Inschrijven: **vóór 23 september 2016**
Cursusprijs: **€ 1.990,-**

Titel: **GMP advanced**
Datum: **19 december 2016**
Inschrijven: **vóór 7 november 2016**
Cursusprijs: **€ 710,-**

Titel: **Chromatografie HPLC NIEUW**
Data: **22 en 23 november 2016**
Inschrijven: **vóór 11 oktober 2016**
Cursusprijs: **€ 675,-**

Titel: **Urineonderzoek: achtergronden en interpretatie van de teststrip**
Datum: **9 november 2016**
Inschrijven: **vóór 28 september 2016**
Cursusprijs: **€ 395,-**

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

Avans Hogeschool Breda

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

Titel: Flowcytometrie, van kalibratie tot applicatie

Datum: 8, 15 en 22 november 2016

Locatie: Erasmus MC, Rotterdam

Kosten: € 600,-

Voor meer informatie over deze cursus verwijs ik u graag naar onze website: <http://www.alsavans.nl>.

Voor vragen, neem contact op met: Secretariaat Lectoraat Analysetechnieken in de Life Science, Avans Hogeschool, Mevr. Sari van Heel-Vauhkala, Tel: +31 (0)88 525 7728; e-mail: si.vanheel-vauhkala@avans.nl



Wat is het?

Vorige keer stond de rubriek 'Wat is het?' weer in Analyse. De oplossing was: tuiten van spuitflessen (zoals in de foto in de rechtenbovenhoek). De gelukkige winnaar is Jac Kuijpers. Hij krijgt binnenkort een leuke prijs thuisgestuurd.



Dit keer hebben we weer een nieuw raadsel. Wat staat hier links naast op de onderste foto? Het antwoord kun je sturen naar nvml@nvml.nl onder vermelding van 'Wat is het?'. Oplossingen kunnen ingestuurd worden tot 28 oktober 2016. De winnaar ontvangt een prijs.

De winnaar en de oplossing worden bekend gemaakt in Analyse nummer 6 in 2016.

Agenda

Oktober	6	NVML-congres Focus op Transfusiegeneskunde	Amersfoort
	6	EPBS-congres: Keeping Biomedical Scientists Fit to Practice	Athene (Griekenland)
	11	NVML-cursus Beenmergdiagnostiek in de dagelijkse praktijk	Utrecht
	25	NVML-nascholing Infecties van en via de huid (avond!)	Zwolle
November	1	NVML-cursus SAFER in het laboratorium	Utrecht
	1	NVML-nascholing Infecties van en via de huid	Nijmegen
	3	NVML-cursus Hemoglobinoopathieën	Utrecht
	9	Start NVML-cursus Moleculair Biologische Technieken	Utrecht
	10	Bijeenkomst Landelijk KwaliteitsNetwerk (LKN) (besloten)	Amersfoort
	17	Bijeenkomst WHAMM (besloten)	Amersfoort
December	29	Jubileumcongres NVML	Oegstgeest
	6	NVML-cursus Incidentanalyse	Utrecht
	7	NVML-cursus Flowcytometrie van lymfoproliferatieve aandoeningen	Utrecht
	8	Start NVML-cursus Invloedrijk Communiceren	Utrecht
Januari	12	Start NVML-cursus Meewerkend leidinggevende plus	Utrecht
	17	Start NVML-cursus Stollingsdiagnostiek	Utrecht
	24	NVML-nascholing Next Generation Sequencing en Digital PCR	Amersfoort
	31	NVML-congres Vooruit in de Pre-Analyse	Amersfoort



* 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

