

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

& techniek diagnostiek

26 maart 2015 in Nijkerk
Congrescentrum 'Hart van Holland'

4 zalen
28 lezingen
standhouders

Vakbeurs editie

www.nvml.nl

Ebolavirus: diagnostiek in
Nederland en Afrika

Bevolkingsonderzoek darmkanker

Cao nieuws

Clostridium sepsis

Fast-Track PCR kits

✓ Compleet pakket CE gemarkeerde real-time PCR kits:

- Gastro-enteritis (viraal, bacterieel, parasieten)
- Meningitis (viraal, bacterieel)
- Dermatofyten*
- Respiratoir
- Blaasjes (HSV, VZV)
- Sexually transmitted diseases (STD)
- Kwantitatieve bepalingen (o.a. CMV, EBV)
- Tropical diseases



✓ Inclusief one-step (reverse transcriptase) mastermix bij alle kits. Ook los leverbaar.

* wordt geleverd zonder mastermix

fast-track >>>
DIAGNOSTICS

SERION ELISA classic



virion\serion

✓ Voor de diagnostiek van tropische ziekten

- Chikungunya Virus
- Dengue Virus
- Echinococcus
- Leishmania
- Leptospira
- West Nile Virus

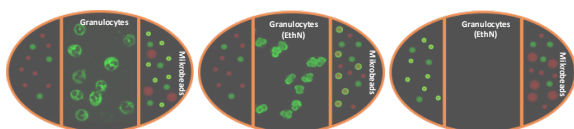


Cytobead®

Een nieuwe kijk op IFA

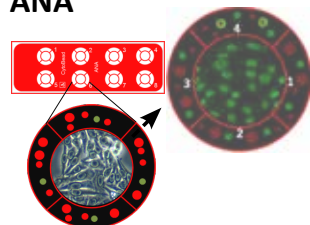
Snelle en gemakkelijke IFA diagnostiek waarbij de screening en differentiatie in één protocol wordt bepaald.

ANCA



✓ Ethanol gefixeerde granulocyten in combinatie met gecoate MPO, Pr3 en GBM beads.

ANA



✓ Hep 2 gefixeerde cellen

✓ La, Sm, RNP Sm, dsDNA, Ro60, Ro52, Scl-70, en CENP-B gecoate beads

CRP bij hoest!

De oplossing voor de NHG-richtlijn lage luchtweginfecties



QuikRead go®

- ✓ Resultaat in 3 minuten met laboratorium nauwkeurigheid.
- ✓ Gemakkelijk te koppelen.

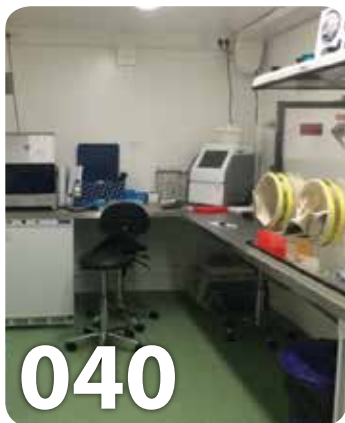
ORION
DIAGNOSTICA

Distributie in Nederland:

MEDIPHOS
MEDICAL SUPPLIES

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

als kwaliteit en service tellen....



037 Kwaliteit gaat over mensen

J. Kruijsbeek, P. Corstiaans

Kwaliteit gaat vanuit elk perspectief uiteindelijk altijd over mensen. Zorgverleners worden geacht verantwoorde zorg te leveren. Daarentegen stellen zorginkopers en zorgontvangers bepaalde eisen aan de zorg die zij inkopen of ontvangen. Een aantal van deze eisen hebben altijd te maken met kwaliteit van zorg (objectief meetbaar of perceptie) en veiligheid in het zorgproces.

040 Ebolavirus: diagnostiek in Nederland en Afrika

J. Voermans, J. Maaskant, C. Reusken, S. Pas

Afgelopen jaar werd duidelijk dat Afrika te kampen had met één van de grootste ebola uitbraken tot dan toe. Ook in Nederland leidde dit tot herevaluatie van protocollen. In augustus 2014 riep de WHO op tot een internationale respons. Ook Nederland haar steentje bij gedragen door hulpgoederen naar de getroffen gebieden te sturen.



044 Bevolkingsonderzoek (BVO) Darmkanker

E. Bloemena, E. Vink-Börger

In januari 2014 is in Nederland het bevolkingsonderzoek darmkanker van start gegaan. Het doel is het verminderen van sterfte aan dikkedarmkanker of kanker aan de endeldarm door dit in een vroeg stadium op te sporen. Overleving bij dikke darmkanker is namelijk sterk afhankelijk van het stadium waarin het wordt gedetecteerd. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13500 mensen darmkanker.



049 De rol van zoete antistoffen in reumatoïde artritis

E.J.H. van der Voort, R.E.M. Toes

Reumatoïde artritis (RA) is een aandoening waarbij het gewrichtskapsel chronisch ontstoken is. Het ontstaan en de ontwikkeling van deze ziekte is nog niet geheel in kaart gebracht. Anti Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) komen zeer specifiek voor in patiënten met RA. Op de afdeling Reumatologie van het LUMC wordt veel onderzoek gedaan naar zowel de antilichamen zelf, als de B-cellen die deze ACPA maken.

- 053 Embryo ontwikkeling: van bevruchting tot blastocyst
- 056 Clostridium sepsis
- 059 Nederlandse laboratoria in beweging...

- 061 Cao nieuws
- 061 Analist zoekt werkkring
- 062 Opleidingen
- 063 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. Lindenberg, Algemeen Medisch
Laboratorium (AML), Antwerpen
mw. dr. W.W.J. van de Sande, Medische Microbio-
logie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Vormgeving en opmaak

Celina Koekenbier | www.insight-design.nl

Druk

BDU

Advertentie-exploitatie

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

Oplage

2500 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2015

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 3: 15 mei 2015

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse 3 graag uiterlijk
5 mei 2015 tegemoet. Analyse 3 verschijnt op
dinsdag 26 mei en Analyse 4 op dinsdag 28 juli.

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



ELISA FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) OF INFLIXIMAB (REMICADE®)

➤ **INFLIXIMAB (IFX) ELISA**, REF: 710001

ELISA for the quantitative determination of infliximab (IFX, Remicade®, anti-TNFα) in human serum/plasma, allowing therapeutic drug monitoring for IFX drug dose adjustment to the patient's individual needs.

KEY FEATURES OF APDIA IFX ELISA:

- **BASED ON IFX ELISA OF KULEUVEN**
- **VALIDATED IN CLINICAL TRIALS**
- **HIGHLY SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY MA-IFX687**
- **2 CONTROLS FOR BETTER CLINICAL INTERPRETATION**
- **VALIDATED FOR AUTOMATED ELISA INSTRUMENTS**



Raadsherenstraat 3
2300 Turnhout, Belgium
T +32 14 45 35 99
F +32 14 81 29 45
admin@apdia.be
www.apdiagroup.com



Transport your Temperature and Time-Sensitive Clinical and Medical Samples Across the Globe!

Aramex Bio is a complete door-to-door solution for the healthcare industry that is ideal for hospitals, laboratories and pharmaceutical companies that need to transport blood samples, human fluids or medications.

Talk to us today: 0031 20 655 8080

aramex.com/AramexBio

aramex
delivery unlimited

Sarstedt TC products

NEW!!! ... optimized and extended!



non-pyrogenic
Come Grow With Us
non-cytotoxic

For information, please contact your local sales department:

SARSTEDT B.V.
Penningweg 29
NL-4879 AE Etten-Leur
Tel: 076-5017550
www.sarstedt.com
info.nl@sarstedt.com



MINIGRIP®
medical

MiniGrip Nederland
Kamerlingh Onneslaan 6
8218 MA Lelystad

DaklaPack®
europe

Minigrip Nederland BV onderdeel van DaklaPack Group met het hoofdkantoor in Lelystad, heeft de exclusieve productie- en verkooprechten voor Nederland van het wereldwijd gepatenteerde Minigrip-principe. Daarnaast heeft Minigrip Nederland BV al sinds 1975 een zeer uitgebreid assortiment verpakkingen.

Medische verpakkingen

Medische verzendverpakkingen en producten voor het verzenden van diagnostische monsters hebben zeer specifieke eisen. Minigrip levert een gespecialiseerd assortiment medische verpakkingen, dat volledig voldoet aan de Internationale regelgeving en aan de voorschriften van PostNL.

Minigrip hecht het allergrootste belang aan de veiligheid, het gebruiksgemak en de betrouwbaarheid van haar medische verzendverpakkingen en soortgelijke producten. Wij staan u graag terzijde bij het vinden van de juiste verpakking voor uw specifieke doeleinden!



Kwaliteit gaat over mensen

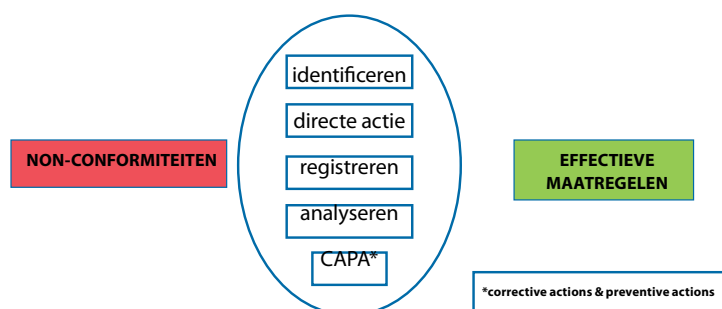
J. Kruijsbeek¹, P. Corstiaans²

¹ Senior adviseur-trainer

² Algemeen directeur

Kwaliteit gaat vanuit elk perspectief uiteindelijk altijd over mensen. Zorgverleners worden geacht verantwoorde zorg te leveren. Daarentegen stellen zorginkopers en zorgontvangers bepaalde eisen aan de zorg die zij inkopen of ontvangen. Een aantal van deze eisen hebben altijd te maken met kwaliteit van zorg (objectief meetbaar of perceptie) en veiligheid in het zorgproces.

VERBETEREN volgens ISO15189



Figuur 1 Verbeteren volgens ISO 15189

Beheersing en management van risico's zijn uitermate geschikt en noodzakelijk om kwaliteit en veiligheid na te kunnen streven en te waarborgen. Maar dat kan en zal alleen lukken als het doel dat wordt nagestreefd ook daadwerkelijk kwalitatief verantwoorde en veilige zorg is.

De praktijk leert namelijk dat risicomanagement en -beheersing ook een schijnveiligheid kunnen creëren. Dat ligt niet zozeer aan de managementsystemen voor kwaliteit en veiligheid. De oorzaak hiervan ligt meer in de intentie waarmee de kwaliteitssystemen zijn ingericht, wie betrokken zijn bij de inrichting en hoe het systeem wordt toegepast en opgevolgd in de praktijk. Helaas wordt nog regelmatig een kwaliteitssysteem ingericht 'om aan de norm te voldoen en accreditatie te behalen'. Dat is in feite gemiste kansen en leidt vaak tot verspilling van tijd, geld, energie en talent.

Hoe dan wel?

Een zeer bepalende factor voor het leveren van kwaliteit zijn competente medewerkers. Competente medewerkers beschikken over de gepaste kennis en vaardigheden om situaties juist in te schatten en een overwogen beslissing te nemen in

het leveren van kwalitatieve en veilige zorg. Gezamenlijk nadenken en vaststellen over waar de organisatie verantwoordelijk voor is en wat nodig is om deze verantwoordelijkheid ook te kunnen (uit)dragen. Daarom is het van belang om een kwaliteitsmanagementsysteem in te richten ter ondersteuning van de processen die moeten leiden tot veilige en kwalitatief verantwoorde zorg. Concreet betekent dit dat toegewerkt wordt naar een gezonde organisatie en betrouwbare diagnostiek.

ISO15189

De ISO15189:2012 norm is een goed handvat om invulling te geven aan het denkkader 'leveren van verantwoorde en veilige zorg'. Het hebben van een kwaliteitsmanagementsysteem helpt om processen te beheersen en risico's te beperken. De ISO15189 norm beschrijft de eisen die gesteld worden aan het primaire proces en aan de ondersteunende processen in een laboratorium. Bovendien worden de randvoorwaarden, die het mogelijk moeten maken betrouwbare en reproduceerbare kwaliteit te leveren, ook meegenomen in het eisenkader. Er zijn een aantal principes die de basis vormen van de ISO-filosofie:

klantgericht, procesgericht, risicogericht, continu verbeteren, het nemen van de eigen verantwoordelijkheid en competenties.

Klantgericht

Een medewerker van een laboratorium heeft niet altijd direct contact met patiënten, maar beseft al te goed hoe bepalend een laboratoriumonderzoek kan zijn voor een diagnose en het gevoel van veiligheid voor een patiënt. Het moment van afname is voor de patiënt vaak het eerste directe contact met een laboratorium. De doorlooptijd van een onderzoek en het op tijd leveren van betrouwbare resultaten is essentieel voor patiëntgericht werken. Uiteraard geldt hetzelfde voor de arts die de aanvraag doet: hij heeft correcte informatie nodig om een diagnose te stellen, een behandeling te bepalen en om met zijn patiënt te communiceren. De laboratoriumprofessional is een belangrijke schakel in het op tijd afleveren van dat betrouwbare onderzoeksresultaat.

Het management van een laboratorium moet definiëren wie de klanten zijn; vaststellen en begrijpen wat hun behoefte is en diensten leveren die voorzien in die behoefte. Bijkomend voordeel voor de laboratoriumorganisatie is dat op deze manier tevens bewaakt kan worden of klanten tevreden zijn en op eventuele nieuwe ontwikkelingen ingespeeld kan worden.

In de ISO15189 norm komen eisen die direct betrekking hebben op klantgerichtheid op verschillende plaatsen terug. Denk daarbij aan 'weten wie je klant is', 'weten wat de klant verwacht', 'de klant informeren over de dienstverlening', 'een klachtenprocedure' en 'gebruik maken van feedback gegeven door de klant'.

Boom, al 120 jaar uw betrouwbare laboratoriumleverancier



Bezoek ons tijdens de NVML beurs en maak kans op prijzen.

Ontdek wat Boom voor u kan betekenen www.boomlab.nl



De weg naar succes

Continu en aantoonbaar verbeteren

Infoland helpt het gehele verbeterproces te optimaliseren, van identificeren tot verankeren. Dat doen we in de eerste plaats met onze professionals en meer specifiek, met onze kennis op het vlak van veiligheids- en risicomanagement, auditing, procesmanagement en continu verbeteren in het algemeen.

Onze software suite, iProva genaamd, bestaat uit een set van software modules, die geïntegreerd een totaaloplossing bieden ter ondersteuning van het verbeterproces.

Kijk voor meer informatie op www.infoland.nl

infoland 
altijd een stap verder

Procesgericht

Als het laboratorium bepaald heeft welke diensten zij aan welke klanten levert, is de volgende stap dat nagedacht moet worden hoe dit georganiseerd wordt en wat nodig is om dat te realiseren. Oftewel hoe moeten de interne primaire en ondersteunende processen ingericht worden om aan de behoefte van de klant te voldoen?

De ISO15189 vereist dat alle (deel) processen op elkaar afgestemd zijn. Duidelijk moet zijn wanneer 'goed' goed is. Hier zijn kwaliteitscriteria (indicatoren) voor nodig en werkwijzen die waarborgen dat de processen doeltreffend uitgevoerd en geborgd zijn. Daarnaast moeten middelen en informatie beschikbaar zijn om de processen goed te laten verlopen. Denk bij middelen aan bijvoorbeeld apparatuur, reagentia en andere verbruiksmiddelen.

Om te weten of de processen goed zijn ingericht en leiden tot het gewenste resultaat, worden gegevens vastgelegd en metingen uitgevoerd. De geregistreerde data kunnen worden gebruikt in een verbetercyclus om te zien of de processen aangepast moeten worden. Om goed en op tijd de processen aan te kunnen sturen, is informatie op verschillende niveaus nodig. Dat kan variëren van kwaliteitscontrole resultaten om een run vrij te geven, tot geaggregeerde informatie die inzicht geeft in het functioneren van de processen en borging van de kritische processtappen.

Risicogericht

De ISO15189 vereist dat een laboratorium haar risico's managet. Dit houdt in dat als eerste stap de risico's in beeld worden gebracht. Daarna wordt beslist welke risico's aanvaard worden, welke risico's geëlimineerd zullen worden en welke risico's door het nemen van maatregelen tot een aanvaardbaar minimum zullen worden beperkt. Om te borgen dat alles goed blijft gaan, moet informatie beschikbaar zijn over in hoeverre de genomen maatregelen voor risicobeheersing functioneren.

Continu verbeteren

De ISO15189 norm geeft aan dat, ongeacht de bron van de afwijking (melding, klacht, feedback,...), altijd dezelfde systematiek wordt gevolgd

bij het verhelpen van de afwijking. Deze systematiek is weergegeven in figuur 1.

Het continu verbeteren start bij het opmerken van een afwijkende situatie (non-conformiteit). Meteen wordt directe actie genomen en de afwijkende situatie gemeld. Vervolgens zal de oorzaak/ oorzaken van de afwijking(en) achterhaald worden en wordt besloten of corrigerende/ preventieve maatregelen nodig zijn. Een laatste en, voor de ISO15189, essentiële stap in deze cyclus van continu verbeteren is beoordelen of de genomen maatregelen geleid hebben tot het gewenste effect.

Geïdentificeerde risico's zijn slechts één van de aanleidingen voor het mogelijk verbeteren van een laboratoriumproces. De wereld binnen en buiten het laboratorium verandert regelmatig. Daarom moet continu ingespeeld worden op zaken die van invloed zijn op de kwaliteit van de dienstverlening.

Eigen verantwoordelijkheid en competenties

Het leveren van verantwoorde en veilige zorg valt of staat met de mensen die daar de verantwoordelijkheid voor nemen. Van hoog tot laag in de organisatie is het nodig dat medewerkers zich bewust zijn van de consequenties van hun handelen voor de kwaliteit en veiligheid van de dienstverlening. Om die consequenties correct in te schatten, moeten die medewerkers daarvoor de benodigde competenties hebben. Enkel competente medewerkers kunnen op het juiste moment de juiste beslissing nemen om kwaliteit en veiligheid te borgen.

In de ISO15189 norm zijn de eisen concreet geformuleerd. De norm geeft echter alleen aan 'wat' geregeld moet zijn en eist dat de organisatie (het laboratorium) zelf invult 'hoe' de eisen in de eigen organisatie vorm gegeven worden. Dat betekent dat aantoonbaar moet zijn dat competente personen de relevante beslissingen genomen hebben of minstens in voldoende mate bij die beslissing betrokken waren. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de laboratoriumprofessionals die vaststellen wat de validatiecriteria zijn en die deze criteria goedkeuren.

De ISO15189 verlangt dat alle medewerkers verantwoordelijkheid nemen voor de kwaliteit van hun werkzaamheden. Het management dient te garanderen dat een beslissing genomen wordt waar nodig en dat de personen met de gepaste competenties die beslissing nemen. En zo blijft het borgen van kwalitatief verantwoorde en veilige zorg gelukkig nog altijd mensenwerk, voor en door mensen.



The Pathology Company

It's your attention to detail that drives ours.

German design and the optical engineering excellence in our microscopes gives you ultimate clarity and confidence in your daily work.

Learn more about our Clinical Microscopy Portfolio from Leica Biosystems

LeicaBiosystems.com

Copyright © 2015 Leica Biosystems Richmond Inc. All rights reserved. LEICA and the Leica Logo are registered trademarks of Leica Microsystems IP GmbH. 95.12250 Rev A

Ebolavirus: diagnostiek in Nederland en Afrika

J. Voermans¹, J. Maaskant¹, C. Reusken², M. Koopmans³, S. Pas⁴

¹ Research analist bij de moleculaire diagnostiek, ErasmusMC, Rotterdam

² Wetenschappelijk onderzoeker, ErasmusMC, Rotterdam

³ Afdelingshoofd van de afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam

⁴ Moleculair bioloog en teamleider van de moleculaire biologie van de afdeling Viroscience, ErasmusMC, Rotterdam

In maart 2014 werd duidelijk dat West-Afrika te kampen had met één van de grootste ebolavirus uitbraken tot dan toe. Dit leidde ook in Nederland tot het herevalueren van ziekenhuis- en diagnostische protocollen. Toen in augustus 2014 de WHO opriep tot een internationale respons, heeft ook Nederland haar steentje bij gedragen door hulpgoederen naar de getroffen gebieden te sturen. In dit artikel beschrijven we kort de ebola-epidemie, de Nederlands diagnostische protocollen en de Nederlandse inzet van mobiele laboratoria in West-Afrika.

Land	Casus definitie	Data tot	Cases	Overleden
Guinee	Totaal	25 February 2015	3190	2113
	geconfirmeerd		2790	1721
	waarschijnlijk		392	392
	verdacht		8	Niet beschikbaar
Liberia	totaal	23 February 2015	9265	4057
	geconfirmeerd		3153	Niet beschikbaar
	Waarschijnlijk		1888	Niet beschikbaar
	Verdacht		4224	Niet beschikbaar
Sierra Leone	totaal	25 February 2015	11 370	3490
	geconfirmeerd		8320	3124
	waarschijnlijk		287	208
	verdacht		2763	158
Alle Landen	Totaal*		23 825	9660

*Dit totaal omvat alleen de landen met hoge transmissie aantallen. (Guinea/Liberia/Sierra Leone) (2)

Tabel 1 WHO Situation report date 27 februari 2015

In december 2013 begon zich een onbekende ziekte te verspreiden in een klein dorpje in Guinee. De oorzaak van deze ziekte werd pas in maart 2014 geïdentificeerd als het ebolavirus. Het eerste geval was een tweejarige peuter uit Guinee, die vlakbij één van de belangrijkste handelsroutes in het grensgebied van de Guinee, Sierra Leone en Liberia woonde (1). De World Health Organization (WHO) verklaarde een paar dagen later dat er sprake was van een snel groeiende ebola-uitbraak. In de maanden erna verspreidde het ebolavirus zich in hoog tempo naar Sierra Leone en Liberia. In Centraal-Afrika is men al tientallen jaren be-

kend met het ebolavirus na diverse uitbraken in vooral kleine (geïsoleerde) dorpen. In West-Afrika daarentegen was men hier totaal niet op voorbereid. Het duurde daarom ook heel lang voordat werd vastgesteld dat het om het ebolavirus ging. In de tussentijd kon het virus zich gemakkelijk verspreiden naar de nabijgelegen landen Sierra Leone en Liberia en dichtbevolkte steden. In augustus 2014 verklaarde de WHO dat er sprake was van een uitbraak die over de hele wereld problemen zou kunnen veroorzaken als er geen actie werd ondernomen om te helpen de uitbraak tot staan te brengen. Dit betekende dat er internationale hulp

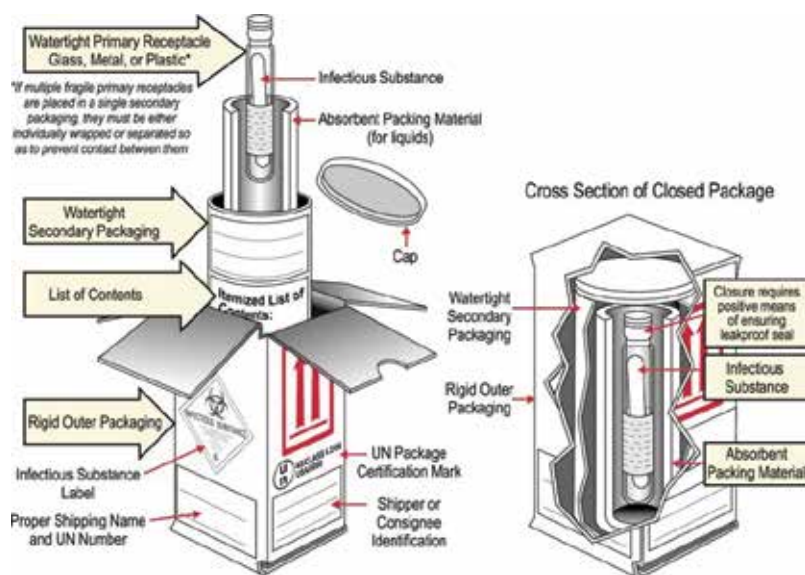
moest komen voor de drie meest getroffen landen, wat in november (hoogtepunt van de epidemie) pas goed op gang kwam. Op 27 februari 2015 waren er volgens de WHO bijna 15000 geconfirmeerde ebolavirus infecties met bijna 9000 doden, waarvan ongeveer 6% gezondheidsmedewerkers zijn (tabel 1).

Het ebolavirus

Het ebolavirus is één van de virussen die viraal hemorragische koorts (VHK) bij mensen kan veroorzaken. Het is een negatief strengs RNA virus, met een genoom van 18-19 kb en een filamenteuze vorm. Het genus ebolavirus behoort net als het Marburgvirus tot de Filovirus familie en is onderverdeeld in vijf species nl. Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Reston ebolavirus (RESTV), Sudan ebolavirus (SUDV), Tai Forest ebolavirus (TAFV) en Zaire ebolavirus (ZEBOV). De laatste, de ZEBOV-stam, is verantwoordelijk voor de huidige en eerdere uitbraken in (Centraal) Afrika, gevolgd door de SUDV en BDBV stammen. Daarentegen is TAFV maar eenmalig gerapporteerd bij een humane infectie in Ivoorkust en is er geen bewijs dat het RESTV pathogeen voor mensen zou zijn (3, 4).

Symptomen

De incubatietijd is twee tot eenentwintig dagen. De ziekte begint meestal met snel opkomende koorts, gevolgd door intense moeheid, hoofdpijn, spierpijn, braken en diarree (eventueel gepaard met bloed).



Figuur 1 "Box in a box" principe voor het veilig vervoeren van VHK verdachte materialen (Bron: US CDC)

Daarna komen bij een klein deel van de patiënten uitwendige en inwendige bloedingen met meestal de dood tot gevolg.

Besmetting

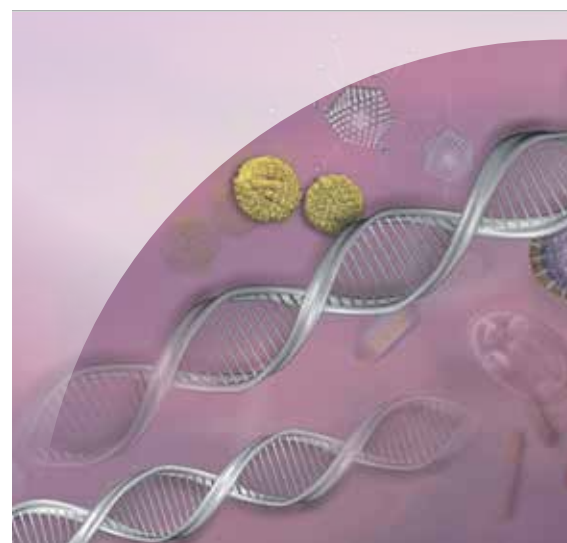
Het ebolavirus is waarschijnlijk afkomstig van vleermuizen. In Afrikaanse landen komen vleermuizen veelvuldig voor en kunnen van daaruit andere dieren zoals apen worden geïnfecteerd. In afgelegen gebieden zoals de jungle nog regelmatig vleermuizen en apenvlees (bushmeat) gegeten. Wanneer dit vlees niet goed bereid en verhit wordt, kan dit een bron van besmetting zijn.

Het ebolavirus is bijzonder besmettelijk. Maar transmissie van het virus kan vrij eenvoudig worden gestopt door het nemen van de juiste beschermingsmaatregelen, zoals het dragen van personal protective equipment (PPE) en de juiste infectie preventie maatregelen. Geïnfecteerde personen zijn pas besmettelijk vanaf het moment dat zij symptomen vertonen, dus na de incubatieperiode. Het virus kan alleen worden overgedragen door direct contact met lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde personen, zoals bloed urine, sperma, feces, zweet en lijkvocht. Overleden personen vormen dan ook een groot risico op besmetting. In de Afrikaanse cultuur is het gebruikelijk om zelf de overledenen te wassen en soms ook een paar dagen naast de

overledenen te slapen. In augustus 2014 bleek dan ook dat 60% van de ebola-besmettingen in Guinea het gevolg zijn van onveilige begrafenissen en ceremonies; in Sierra Leone was dit in november 2014 80% (5).

Behandeling

In West-Afrika worden met ebolavirus verdachte patiënten opgenomen in een 'Ebola Holding Center' (EHC) of 'Community Care Centers (CCCs). Tijdens de opname in deze EHCs/CCCs wordt het bloed met behulp van RT-PCR op ebolavirus getest en een malaria (*Plasmodium falciparum*) antigeen sneltest uitgevoerd. Zowel malaria als ebola vertonen vergelijkbare symptomen. Omdat malaria in deze gebieden vaak voorkomt, goed te behandelen en eenvoudig te testen is, wordt deze meegedraaid met de ebola diagnostiek. Behandeling van ebolavirus daarentegen is tot op heden uitsluitend ondersteunend van aard, door vitamine preparaten, antibiotica (secundaire infecties), behandeling van malaria en een infuus. Als bij de patiënt geen ebola infectie kan worden gedetecteerd met behulp van RT-PCR en de symptomen langer dan 72 uur geleden zijn begonnen, kan de patiënt worden doorverwezen naar een 'normaal' ziekenhuis. Zijn de symptomen korter dan 72 uur geleden begonnen, dan zal er nog een confirmatie RT-PCR gedaan moeten worden 72 uur na start van de symptomen, om de minimale incuba-



Complete Multiplex real-time PCR Kits

Gastro-intestinale infecties

Salmonella	Norovirus
Campylobacter	Rotavirus
Yersinia	Adenovirus
Shigella	Astrovirus
STEC	Giardia
EHEC	Cryptosporidium
EPEC	Dientamoeba fragilis
EAEC	Entamoeba histolytica
ETEC	
EIEC	

Hospital Acquired infecties

MRSA	Clostridium difficile Toxin A/B
PVL	
Clostridium difficile	Norovirus
	Rotavirus

Luchtweg infecties

Influenza A, B, H1N1v	RSV
	Bordetella
Parainfluenza 1, 2, 3	Pneumocystis jirovecii

- Geschikt i.c.m. verschillende extractiemethoden en PCR cyclers
- Inclusief: Interne amplificatie- en extractie controle, Taqman Hotstart Polymerase en Positieve Controle
- Uniform PCR profile voor alle DNA en RNA kits
- Zeer gunstig prijs, competitief met home-made

[vervolg op volgende pagina >](#)



Figuur 3
Sample ontvangst in Freetown (photo: S.Pas)



Figuur 4
Interieur van de labtainer, na de sluis. (Photo: S.Pas)

tie tijd van het virus in acht te nemen. Bij een positieve ebola RT-PCR wordt de patiënt overgebracht naar een ebola treatment center (ETC), waar patiënten in verschillende zalen liggen, afhankelijk van de ernst van hun ziektebeeld.

In Nederland worden patiënten verdacht voor VHK opgenomen in academische ziekenhuizen, die een speciale afdeling hebben ingericht voor het strikt geïsoleerd behandelen van deze VHK-verdachte patiënten. Vervolgens wordt er, in overleg met de behandelend arts en afhankelijk van de reisanamnese, (uitgebreide) laboratoriumdiagnostiek uitgevoerd. De afdeling Viroscience, ErasmusMC te Rotterdam is referentie laboratorium voor viraal hemorrhagische koorts en arbovirussen, en het enige laboratorium in Nederland dat de diagnostiek naar bijvoorbeeld ebolavirus mag uitvoeren (LCI richtlijn).

Diagnostiek Viraal Hemorrhagische koorts

VHK verdachte materialen moeten worden vervoerd volgens het 'Box in a Box' principe (figuur 1) en mogen alleen vervoerd worden door een

(Cat A) gecertificeerde koerier. De materialen worden vooraf aangekondigd. In overleg met de aanvrager en de viroloog wordt beslist welke diagnostiek wordt aangevraagd. Dezelfde klinische symptomen die ook bij VHK voorkomen, kunnen ook door andere verwekkers worden veroorzaakt. Daarom wordt ook differentiaal diagnostiek aangeboden, zoals Marburgvirus (MARG), malaria, Leptospirose (i.s.m. Koninklijk Tropen instituut (KIT), Amsterdam), Lassavirus (LASV) Crimean Congo (CCHV), verschillende klinisch chemische bepalingen (tabel 2) en/of stolling (PT, APTT, fibrinogeen).

Een dubbelinfectie van een van deze organismen met EBOV is ook mogelijk. Co-infecties met malaria zijn al aangetoond in West-Afrika (6). Diagnostiek naar EBOV en MARG wordt gedaan middels een real-time RT-PCR assay. De VHK diagnostiek uitgevoerd in ErasmusMC wordt geconfirmeerd door het Bernhard-Nocht Instituut, in Hamburg, Duitsland.

EBOV, MARG, LASV en CCHV zijn klasse 4 organismen. Dit houdt in dat alle diagnostische bepalingen, be-

halve kweek (biosafety level (BSL) 4 niveau), mogen worden uitgevoerd op BLS3 niveau. Tevens moeten de materialen worden uitgepakt in een BSL3 laboratorium. Hier worden vervolgens ook de klinisch chemische bepalingen, de malaria en Leptospirose antigeen sneltesten uitgevoerd. Voor de serologische (leptospirose, KIT) en moleculair biologische testen (real-time testen voor EBOV, Marburg, LASV en CCHV, confirmatie malaria en leptospirose) worden de materialen geïnactiveerd. Serum voor serologische bepalingen wordt hitte geïnactiveerd (1 uur bij 60°C), voor moleculair biologische testen wordt gelyseerd met een lysisbuffer welke Guanidineisothiocyanaat bevat. Na inactivatie worden materialen op BLS2 niveau verder verwerkt. RNA extractie vindt plaats volgens een extern lysis protocol met een MagnaPure LC (Roche, Almere). Door toevoeging van een bekende hoeveelheid interne controle (zeehonden distemper virus/PDV) aan het monster voor extractie kan er tijdens de PCR gecontroleerd worden op remming. De in-house EBOV RT-PCR die dan gedaan wordt, is gebaseerd op primers en probe ontworpen door de US-CDC, en gevalideerd volgens ISO15189:2003 richtlijnen, en combineert twee EBOV targets in geconserveerde gebieden van het EBOV genoom (nucleoproteïne en L -gen) met de interne controle. Dit zorgt ervoor dat als er een mutatie in het primer/probe gebied van het virale target optreedt er toch detectie kan plaatsvinden. De kans dat dit tegelijkertijd in beide PCR targets zal plaatsvinden is erg klein, wat de betrouwbaarheid van de test vergroot. Voor berekening van de hoeveelheid viraal RNA in het bloed wordt gebruik gemaakt van een interne ijklijn afkomstig van een geïnactiveerde EBOV-Zaire standaard met bekende concentratie, welke is ontwikkeld door ENIVD (European network for imported viral diseases) in samenwerking met een BSL4 laboratorium in Hamburg (RKI). Materialen van patiënten niet afkomstig uit de regio van de huidige uitbraak worden geconfirmeerd met een commercieel verkrijgbare test (RealStar®Filovirus Screen RT-PCR Kit 1.0, Altona Diagnostics). De resultaten worden vergeleken met de resultaten van het 2de referentie laboratorium. Als beide laboratoria

Apparaat	iSTAT (Abbott)	Piccolo (Abaxis)	XP-300 (sysmex)
Materiaal	Li-heparine volbloed	Li-heparine volbloed	EDTA-volbloed
Naam kit	CG4+ cTnl of CK-MB	Biochemplus Electrolyte panel	
Testen	Lactaat Tnl	Alat/Asat Na	WBC
	pH	Ggt/Afos K	RBC
	pCO ₂	Creatinine/Ureum Cl	HGB
	pO ₂	Glucose tCO ₂	HCT
	TCO ₂	Albumine/TE	MCV
	HCO ₃	Calcium	MCH/MCHC
	BEecf		PLT
	sO ₂	Urinezuur	LYM/MXD/NEUT
		Amylase	RDW-SD
		CRP	PDW
			MPV
			P-LCR

Tabel 2 Klinisch chemische bepalingen die uitgevoerd worden op BSL3 niveau.

een positieve uitslag verkrijgen wordt er gesproken van een geconfirmeerde casus. Als beide laboratoria een negatieve uitslag verkrijgen en het materiaal is afgenomen binnen de eerste 48 uur na ontwikkeling van de symptomen, én de patiënt heeft nog steeds symptomen, dient een tweede materiaal te worden afgenomen minimaal 48 uur na het ontstaan van de eerste symptomen. Ook bij discrepantie tussen de uitslagen is een tweede monster noodzakelijk (zie fig 2). Geconfirmeerde patiënten blijven in quarantaine en worden gemonitord met de real-time RT-PCR totdat twee onafhankelijke tijdpunten negatief zijn en de symptomen verbeteren of zijn verdwenen.

Ebola-diagnostiek in de mobiele laboratoria in West-Afrika

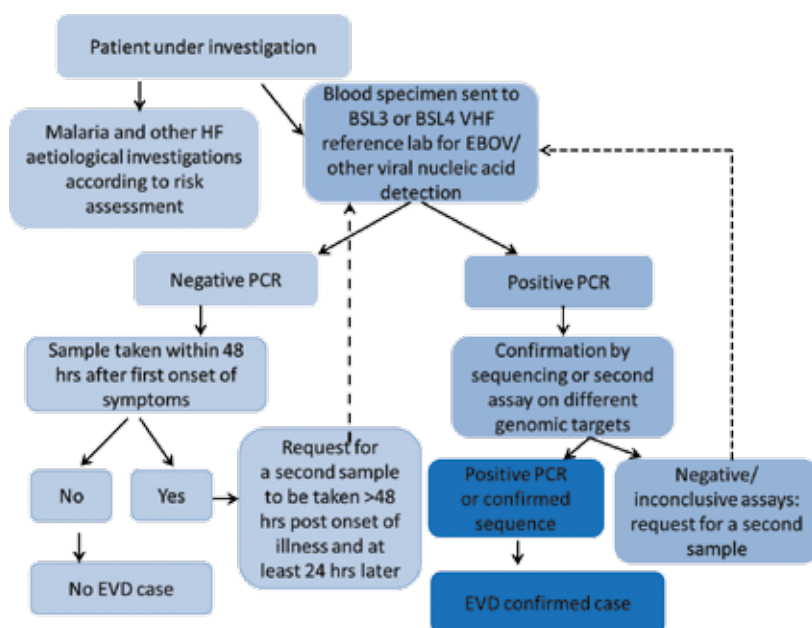
Toen in augustus 2014 de WHO om internationale response had gevraagd, heeft de Nederlandse regering besloten om hulpgoederen, waaronder drie mobiele laboratoria, naar Sierra Leone en Liberia te sturen. De afdeling Viroscience van het ErasmusMC werd in oktober 2014 betrokken bij de aanschaf, en heeft in korte tijd de laboratoria ingericht en Nederlandse laboratoriummedewerkers (wetenschappers, analisten, moleculair biologen en arts-microbiologen) geworven, trainingsprogramma's opgezet en SOP's geschreven. De laboratoria zijn gebouwd in

zeecontainers (20 foot), hebben een sluis, interlock deuren, BSL2 onderdruk regime en zijn uitgerust met een BSL3 glovebox, nucleïne zuur extractie apparatuur (EZ1 advanced XL, Qiagen) en een real-time PCR machine (LightCycler 96, Roche).

Eind december kon het eerste team al richting Koidu, Kono, Sierra Leone, het laboratorium in Sinje. Cape Mountain, Liberia volgde half januari. Half februari kon het laatste mobiele laboratorium in Freetown, Sierra Leone haar eerste samples verwerken. Het doel van deze laboratoria was om de doorlooptijden van de EBOV + malaria uitslagen binnen de regio's naar <24 uur te krijgen. De ETU in Kono moest in eerste instantie hun samples met de helikopter naar Bo (Sierra Leone) sturen, om pas drie tot zes dagen later een uitslag te krijgen. Met de introductie van het Nederlandse mobiele lab is dat naar ongeveer zes uur verkort. Het Freetown laboratorium is bij een kinderziekenhuis (Ola During Children's Hospital) en kraamkliniek (Princess Christian Maternity Hospital) neergezet, omdat er veel zwangere vrouwen overleden tijdens de bevalling, aangezien zij niet op tijd een 'ebola-vrij verklaring' hadden om bijvoorbeeld een keizersnede te krijgen. Met de komst van dit mobiele lab is de doorlooptijd van twee dagen naar zes uur verkort, waardoor

in de eerste zeven dagen al de levens van vijf vrouwen gered waren volgens de verpleegkundigen ter plekke. Nu Sierra Leone en Liberia in de aflopende fase van de epidemie zitten, is het juist belangrijk om goede en snelle diagnostiek te leveren. Zodat patiënten snel de juiste zorg kunnen krijgen en contacten snel bezocht en in geval van symptomen, geïsoleerd kunnen worden. De Nederlandse regering heeft toegezegd de laboratoria zes maanden te ondersteunen wat betreft goederen en personeel. Maar daarna zal er een transitieperiode plaats moeten vinden, waarin de laboratoria worden overgedragen aan lokale laboratorium medewerkers en wetenschappers.

Mocht je interesse hebben om in één van de labtainers aan de slag te gaan, en je hebt moleculaire of wel BSL3 ervaring, dan kun je je aanmelden bij ebolalab@erasmusmc.nl



Figuur 2 Ebolavirus diagnostiek in Europa (3)

LITERATUUR

- 1 Baize D. et al, Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea, *N Engl J Med* 2014;371:1418-25.DOI: 10.1056/NEJMoa1404505.
- 2 WHO: Situation summary. <http://apps.who.int/gho/data/view ebola-sitrep ebola-summary-latest?lang=en>. Geraadpleegd op 01-03-2015.
- 3 Reusken C. et al, Identification of essential outstanding questions for an adequate European laboratory response to Ebolavirus Zaire West Africa 2014, *J Clin Virol.* 2015;62:124-34.
- 4 Chowell et al, Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review, *BMC Medicine* 2014, 12:196 DOI: 10.1186/s12916-014-0196-0
- 5 WHO: Factors that contributed to undetected spread of the Ebola virus and impeded rapid containment, <http://www.who.int/csr/disease/ebola/oneyear-report/factors/en/>, geraadpleegd op 01-03-2015
- 6 Gire et al, Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak, *Science*, 2014, DOI: 10.1126/science.1259657

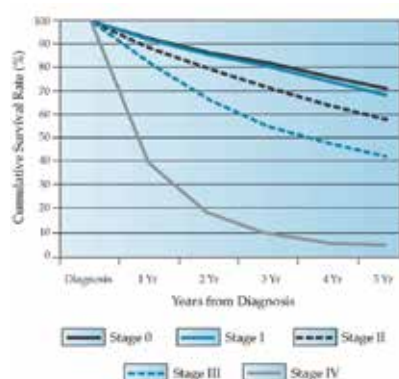
Bevolkingsonderzoek (BVO) Darmkanker

Mw. Prof.dr. E. Bloemena¹ en mw. E. Vink-Börger²

¹Patholoog, VU medisch centrum Amsterdam

²Analist, Radboud UMC, Nijmegen

Na een aantal jaren van voorbereiding, is in januari 2014 het bevolkingsonderzoek darmkanker van start gegaan in Nederland. Het doel van dit bevolkingsonderzoek is het verminderen van sterfte aan kanker van de dikke darm of endeldarm door dit in een vroeg stadium op te sporen. Overleving bij dikke darmkanker is sterk afhankelijk van het stadium waarin het wordt gedetecteerd (figuur 1). In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13500 patiënten de diagnose darmkanker en overlijden er circa 5300 aan (1).



Figuur 1 Stadium afhankelijke overleving bij dikke darmkanker (<http://what-when-how.com/acp-medicine/colorectal-cancer-part-3/>)

Het bevolkingsonderzoek wordt geleidelijk ingevoerd van 2014 tot 2019. Als de invoering in 2019 compleet is, zullen alle mannen én vrouwen in Nederland vanaf hun 55e t/m hun 75e levensjaar om de twee jaar een uitnodiging ontvangen om deel te nemen. Meedoen bestaat uit het inzenden van een buisje ontlasting naar een centraal laboratorium. Daar

wordt de ontlasting onderzocht op de aanwezigheid van bloed middels een immunochemische test.

Indien er bloed in de feces gevonden wordt, wordt de betroffen persoon via de screeningsorganisatie uit zijn/haar regio uitgenodigd voor het ondergaan van een coloscopie in één van de, voor het bevolkingsonderzoek gecertificeerde, coloscopie centra. Alle afwijkingen die bij de coloscopie worden gevonden, worden weggenomen of gebiopteerd.

Het verkregen materiaal wordt histopathologisch onderzocht in daarvoor gecertificeerde pathologie laboratoria en beoordeeld door een voor het BVO Darmkanker gecertificeerd patholoog. Strikt genomen is de pathologie diagnostiek dus niet betrokken bij het primaire proces van het bevolkingsonderzoek. Omdat echter de pathologie bevindingen maatgevend zijn voor het succes van

dit bevolkingsonderzoek, is er voor gekozen dit deel van proces van meet af aan te betrekken bij de uitrol van het bevolkingsonderzoek. In figuur 2 is de procesketen van het BVO darmkanker weergegeven.

Verwachte en voorlopige resultaten

Er zijn in Europa en de Verenigde Staten, voorafgaand aan de invoering van bevolkingsonderzoeken, diverse gerandomiseerde trials uitgevoerd naar het effect van screening van de bevolking op de mortaliteit van darmkanker (2-5). Hierin werd onveranderlijk een daling van sterfte ten gevolge van darmkanker gezien in de groep die gescreend werd. Een meta-analyse van alle data uit deze trials liet overtuigend zien dat de afname aan darmkanker gerelateerd overlijden in een gescreende populatie 15-16% bedroeg (6). Wanneer bij de analyses werd gekeken naar hoeveel mensen daadwerkelijk meededen



Figuur 2 De procesketen van het bevolkingsonderzoek darmkanker screening (bron RIVM)

TOELATING EN KWALITEITSBORING PATHOLOGIE



Figuur 3 Toelating en kwaliteitsborging Pathologie (bron RIVM)

met het gehele programma bleek de overlevingswinst zelfs 23%. Op basis van deze gegevens is in Nederland een proefbevolkingsonderzoek gehouden in de regio Rotterdam (7,8). Hierbij was de participatiegraad van de deelnemers per ronde 63 tot 68%, waarbij in totaal 73% van de genodigden in tenminste één van de drie rondes meedeed. In de eerste ronde was bij 8,5% van de participanten de bloedtest in de feces positief, dit nam af in de tweede ronde tot 6,0% en de derde ronde tot 5,7%. Bij 3,3% van de deelnemers werd in de eerste ronde een hooggradige laesie aangetroffen: 2,8% vergevorderde adenomen en 0,5% carcinomen. Dit nam in de daarop volgende rondes af tot respectievelijk 1,9% en 1,3%.

Inmiddels loopt het landelijke bevolkingsonderzoek een klein jaar. Na een half jaar zijn de eerste resultaten geëvalueerd. In die tijd zijn er 190.000 mensen uitgenodigd. Hiervan heeft 68% gehoor gegeven aan de uitnodiging. Bij 12% van de deelnemers werd bloed in de ontlasting aangetroffen, hetgeen aanleiding was voor vervolgonderzoek. Bij 11.430 mensen is een coloscopie verricht. Hiervan is bij 763 (7%) mensen darmkanker gevonden en bij 3.832 (34%) mensen gevorderde poliepen (9).

Kwaliteitseisen

Om optimale resultaten te behalen in het bevolkingsonderzoek darmkanker zijn van tevoren door het RIVM in samenspraak met de diverse beroepsgroepen kwaliteitseisen geformuleerd. Aan zowel de endoscopist (degene die de coloscopie uitvoert) als de coloscopiecentra worden eisen

gesteld, die geformuleerd zijn in de publicaties van het RIVM (10). Zo zijn er normen opgesteld voor bijvoorbeeld het aantal coloscopieën dat een endoscopist per jaar moet doen (> 300) en het aantal poliepectomieën (> 50 per jaar). Bovendien moeten bij > 20% van de coloscopieën adenomen, de voorstadia van darmkanker, worden gevonden. Uit onderzoek is vast komen te staan dat speciaal daartoe getrainde verpleegkundigen goed in staat zijn deze coloscopieën uit te voeren (11).

Ook aan de pathologie laboratoria en pathologen die diagnostiek uitvoeren in het kader van het BVO Darmkanker worden specifieke eisen gesteld. De regionaal coördinerend pathologen, in dienst van de screeningsorganisaties, coördineren en controleren dit. Alle pathologie laboratoria die wilden participeren in de diagnostiek voor dit bevolkingsonderzoek zijn voor aanvang van het bevolkingsonderzoek bezocht en getoetst. Een laboratorium moet een goed functionerend kwaliteitssysteem bezitten waarmee de kwaliteit geborgd is en continu verbeterd wordt. Het laboratorium moet voldoen aan de eisen die gesteld worden tijdens de visitatie door de beroepsgroep (figuur 3).

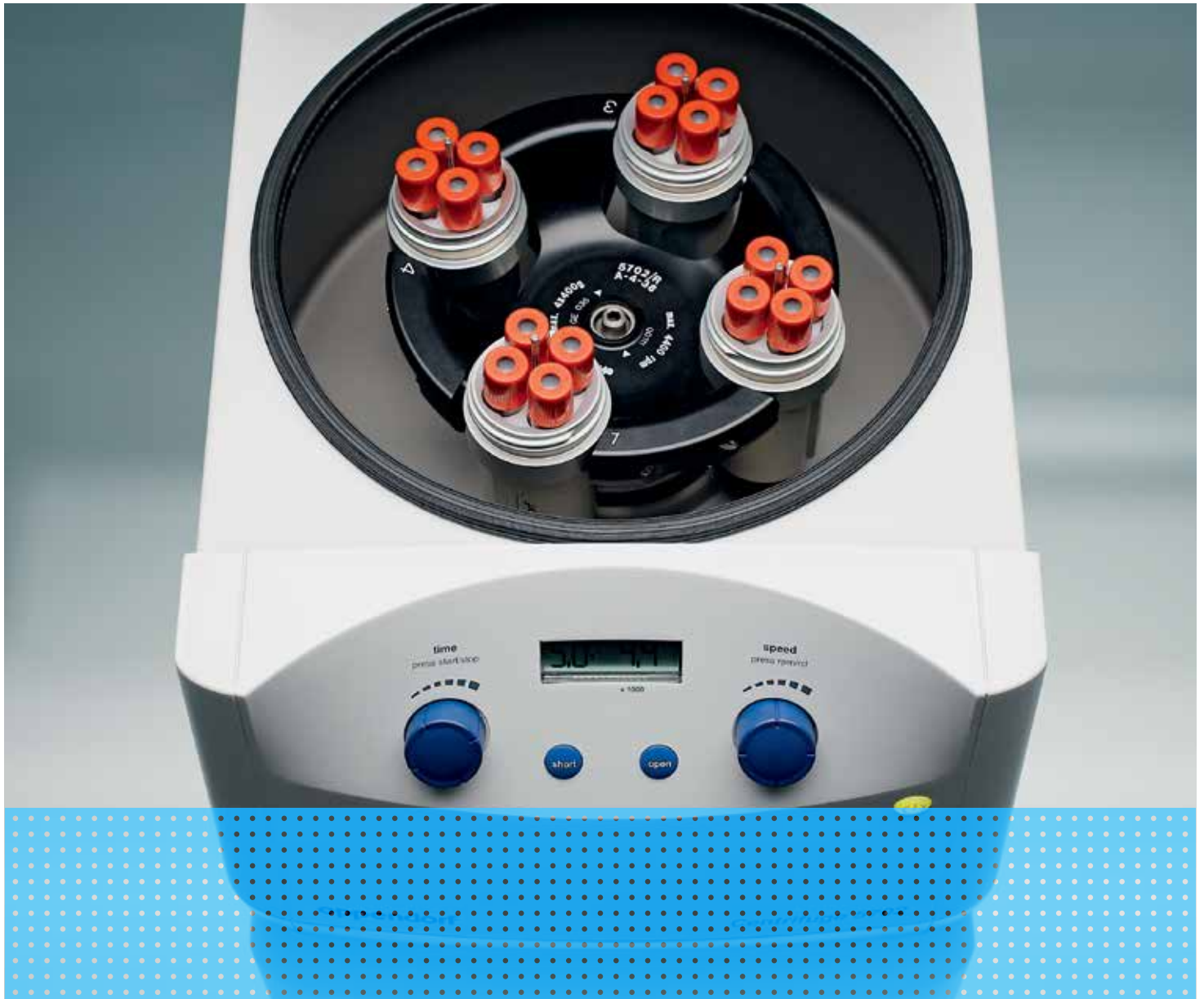
Alvorens te kunnen participeren moet een patholoog met goed gevolg een e-learning module en daarbij behorende toets met goed gevolg hebben afgelegd. Per jaar moet aantoonbaar enkele uren aan specifieke, op darmpathologie gerichte bijscholing worden gevolgd. Hiermee wordt getracht de interindividuele verschillen in de beoordeling van de laesies te verminderen (12).

Voor de verslaglegging van de pathologie bevindingen in het kader van het bevolkingsonderzoek is gebruik van geprotocolleerde verslaglegging met behulp van vaste teksten verplicht. Hiertoe zijn, in samenwerking met PALGA, het 'Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief' protocollen ontwikkeld die nu in alle laboratoria gebruikt worden (13). Vanuit deze protocolmodules zijn er directe koppelingen met enerzijds de ICT-systemen die door de endoscopiecentra worden gebruikt, en anderzijds met het speciaal voor bevolkingsonderzoek ontwikkelde centrale automatiseringssysteem ScreenIT.

Taakverschuiving binnen de pathologie

Taakherschikking behoort tot één van de mogelijkheden om de kosten in de gezondheidszorg te reduceren. Tevens bevordert het ook de kwaliteit en toegankelijkheid. Hoe de taakherschikking wordt vormgegeven wordt bepaald door de inhoudelijk professionals zelf.

Binnen de pathologie is al sprake van taakherschikking, denkende aan het bevolkingsonderzoek voor cervixkanker waarbij cytologie analisten preparaten screenen. Sinds april 2014 bestaat er een vervolgopleiding voor analisten om bipten vanuit het bevolkingsonderzoek voor darmkanker te kunnen screenen. Deze opleiding is ontwikkeld door prof. dr. I. Nagtegaal van de afdeling pathologie van het Radboudumc in Nijmegen in samenwerking met de Radboud Zorgacademie. Hierbij volgen analisten een intensieve vervolgopleiding, met een breed aanbod aan onderwerpen en verzorgd door gerenommeerde docenten uit diverse ziekenhuizen en academische centra. De opleiding heeft een theorie- en een praktijkdeel en wordt afgesloten met dezelfde toets die pathologen moeten afleggen om te kunnen participeren in het bevolkingsonderzoek. De eindverantwoordelijkheid voor de beoordeling van de bipten blijft bij de patholoog. Het grote voordeel van taakherschikking is dat de analist de bipten screent en daarbij de protocolmodule al volledig invult. Vooral het invullen van het protocol is een



It's Your Turn

Geoptimaliseerd voor klinisch onderzoek en celcultuur laboratoria

De Eppendorf Centrifuge 5702 serie is speciaal ontwikkeld om te voldoen aan de behoeftes voor klinisch onderzoek en celcultuur laboratoria.

De centrifuges zijn compact waardoor ze op bijna elke laboratoriumtafel passen en zijn zeer stil in gebruik wat uw werkomgeving verbetert.

- > Snelheid tot 4,400 rpm (3,000 x g)
- > Ergonomisch ontwerp
- > Beschikbaar met temperatuurregeling (-9 °C tot 40 °C)
- > Aërosol-tight caps beschikbaar voor het veilig centrifugeren van risicovolle samples

tijdrovend proces. Aangezien er door de invoering van dit bevolkingsonderzoek voor darmkanker zo'n 65.000 extra pathologieverrichtingen per jaar moeten plaats vinden (14), blijkt het inzetten van gespecialiseerde analisten een goed alternatief om te zorgen voor genoeg capaciteit om deze verrichtingen uit te voeren. Inmiddels is de eerste groep analisten afgestudeerd, in april 2015 start een nieuwe groep.

Literatuur

- 1 www.cijfersoverkanker.nl
- 2 Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002; 50: 840-844.
- 3 Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2004, 39: 846-851.
- 4 Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91: 434-437.
- 5 Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994, 29: 468-473.
- 6 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1541-1549.
- 7 Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, van Roon AH, van Vuuren AJ, Spijker W, Izelaar K, van Ballegooijen M, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug;109(8):1257-64.
- 8 Denters MJ, Deutekom M, Fockens P, Bossuyt PM, Dekker E. Implementation of population screening for colorectal cancer by repeated fecal occult blood test in the Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2009 Apr 24;9:28.
- 9 Penning C, Lansdorp-Vogelaar I, van Leerdam ME, van der Meulen MP, van Vuuren AJ, Kuipers EJ, Bonfrer JM, van Kemenade FJ, Biermann K, Thomeer MCJ, Spaander VMCW, Kroep S, van Ballegooijen M, de Koning HJ. Landelijke monitoring van het Bevolkingsonderzoek Darmkanker: resultaten eerste half jaar 2014. Uitgave RIVM. <http://www.erasmusmc.nl/mgz/publicationsx/reports/monitor-bvo/>
- 10 http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/Darmkanker/Landelijke_kwaliteitseisen
- 11 van Putten PG, Ter Borg F, Adang RP, Koomstra JJ, Romberg-Camps MJ, Timmer R, Poen AC, Kuipers EJ, Van Leerdam ME. Nurse endoscopists perform colonoscopies according to the international standard and with high patient satisfaction. *Endoscopy*. 2012 Dec;44(12):1127-32.
- 12 van Putten PG, Hol L, van Dekken H, van Krieken J, van Ballegooijen M, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Inter-observer variation in the histological diagnosis of polyps in colorectal cancer screening. *Histopathology*. 2011 May;58(6):974-81.
- 13 <http://www.palga.nl/protocolen.htm>
- 14 Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker Opsporing van darmkanker in praktijk gebracht, RIVM Rapport 225101003/2011

Driven by enthusiasm and passion



MLS, leverancier van laboratorium disposables voor pathologie, microbiologie en klinische chemie



MLS nv

Ringlaan 7 - B-8930 Menen - Tel. 00 32 (0)56 53 11 33 - Fax 00 32 (0)56 53 11 43
info@mlslab.nl - www.mlslab.nl



ELITechGroup
 ELITECH BENELUX

WorldWide
SOLUTIONS

www.elitechgroup.com | info.nl@elitechgroup.com | +31 (0) 313 430 581



Hoever gaat Total Labautomation in het klinisch chemisch laboratorium?

**Antwoord: Heel ver, wel tot 1,2 km buiten het laboratorium
EN.....de enige die de bloedbuis nog aanraakt is de bloedafname assistent**

Binnen het CKCL is het goed voor mekaar qua automatiseren van de pré-analyse en analyzers. Waar nog veel **efficiëntie** te behalen valt is in het traject **vóórdat** de bloedbuis fysiek op het CKCL is. Dit is het traject vanaf de aanvrager van het bloedonderzoek, de bloedafname, het transport naar het laboratorium en de ontvangst van de bloedbuizen op het CKCL. Voor de duidelijkheid noemen we dit traject de pré-préanalyse om onderscheid te maken tussen préanalyse **binnen** het CKCL en **buiten** het CKCL.

Het is juist in het pré-préanalyse traject dat nog vele manuele handelingen verricht worden die foutgevoelig en tijdrovend zijn, de patiëntveiligheid in gevaar brengen en mede daardoor veel geld kosten.

In deze “**Single Touch Tube Solution**” is “**de enige persoon die de bloedbuis aanraakt, de bloedafname assistent.**”, de rest is volledig geautomatiseerd tot het resultaat.

Deze automatisering begint met de elektronisch aanvraag, die de handgeschreven formulieren vervangt.



Voor de bloedafname produceert Lab.EL kant en klaar gelabelde buizen met daarop de barcode en patiënt informatie in zogenoemde patiëntkits. Lab.E.L. pré-analytisch werkstation kan ingezet worden op poli bloedafname, prik rondes in huis, op de SEH, IC,alle afdelingen waar bloed afgenomen wordt. Door aanwezige LOG software en smart handheld telefoon/scanners wordt iedere handeling vastgelegd en is patiëntverwisseling onmogelijk. Lab.EL is ISO15189 compliant!



De volgende stap is dat de afgenomen buizen aangeboden worden aan het Tempus600 innovatieve bloedbuizen transport systeem. Deze worden automatisch verzonden richting CKCL met een snelheid van 10 m/s. Men hoeft geen buizenpost kokers in te pakken en uit te pakken of een verzend adres in te tikken, dit bespaart veel manuele handelingen en mogelijke fouten. Het is een punt naar punt systeem, geen netwerk. Op het CKCL vindt geen manuele ontvangst meer plaats, er zijn geen piekmomenten meer, maar er ontstaat een continue stroom van bloedbuizen, doordat Tempus600 binnen het CKCL direct gekoppeld kan worden.



Automatische ontvangst op het CKCL gebeurt met een bulkloader. De buizen uit de Tempus600 vallen in de bulkloader. Deze pakt de buis op, scant de buis waardoor deze aangemeld wordt aan het LIS en plaatst deze in een rack of op de track. Er zijn 2 mogelijkheden van automatische ontvangst.

- SortProR: stand alone bulkloader naar rack sorter:** deze sorteert de buizen uit in analyzer gedefinieerde racks (tot 2000 buizen /uur). Deze racks passen direct op de analyzer of op de inputmodule van een track. Aan de rechterkant op de foto kunnen meerdere rackmodules bijgeplaatst worden. Speciaal voor laboratoria die geen track hebben of een gescheiden track voor chemie en hematologie hebben.
- Bulkloader gekoppeld aan een track:** de buis wordt direct op de track geplaatst.



Hiernaast een impressie van een Deens ziekenhuis die een track heeft met twee gekoppelde bulkloaders en acht Tempus600 systemen gekoppeld heeft per bulkloader. Aan deze track zijn zowel chemie-, immunochemie-, hematologie-, stolling- en urineanalyzers gekoppeld.

“Het laboratorium dat de buis het minst aanraakt is de winnaar!!”

Voor nadere informatie:



Eye4u Pré-préanalyse automatisering en oplossingen

info@eye4u.info

@eye4u_p_analyse

www.eye4u.info

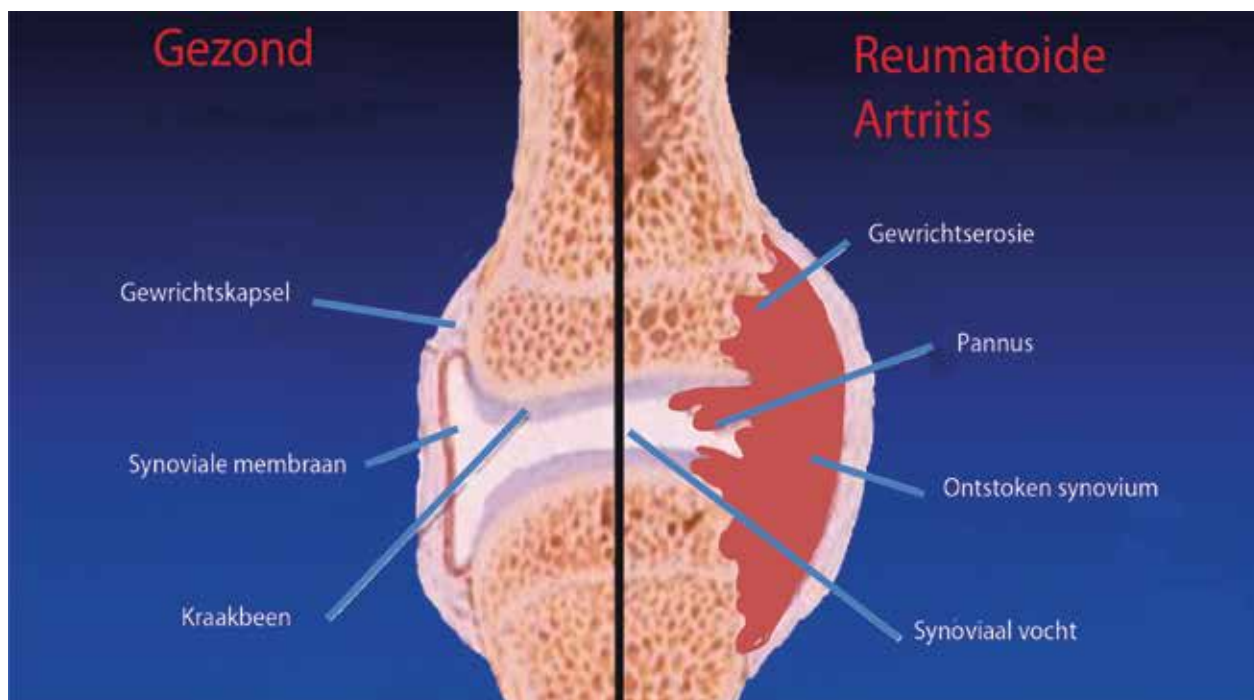
De rol van zoete antistoffen in reumatoïde artritis

E.J.H. van der Voort¹, R.E.M. Toes²

¹ Hoofdanalist Lab Reumatologie LUMC

² Professor Experimentele Reumatologie, afdeling Reumatologie LUMC

Reumatoïde artritis (RA) is een veel voorkomende ziekte waarbij het gewrichtskapsel chronisch ontstoken is. Het mechanisme van het ontstaan en de ontwikkeling van de ziekte is nog niet geheel in kaart gebracht. Anti Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) komen zeer specifiek voor in patiënten met RA. Op de afdeling Reumatologie van het LUMC wordt veel onderzoek gedaan naar zowel de antilichamen zelf, als de B-cellen die deze ACPA maken. ACPA blijken suikerstructuren te bevatten, die niet op conventionele antilichamen aanwezig zijn. Daarnaast kunnen er duidelijk meer ACPA producerende B-cellen in het bloed van RA-patiënten worden aangetoond en biedt de hiervoor ontwikkelde methode grote mogelijkheden voor verder onderzoek.



Figuur 1 Gewricht met synovium.

Reumatoïde artritis kenmerkt zich door een chronische ontsteking van het synovium, een cellaag aan de binnenkant van het gewrichtskapsel (zie figuur 1). Ongeveer één op de honderd mensen in Nederland lijdt aan deze ziekte, die vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. RA wordt beschouwd als een auto-immuunziekte. Dit betekent dat het immuunsysteem zich richt tegen lichaamseigen bestanddelen. De eerste symptomen waaraan een beginnende RA-patiënt merkt dat er iets niet in orde is, zijn vaak ochtend-

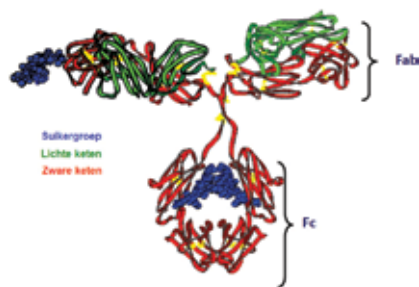
stijfheid en pijn en zwelling in één of meer gewrichten. In een vergevorderd stadium van de ziekte kunnen er vergroeiingen van de gewrichten optreden. Dit leidt tot veel pijn en blijvende invaliditeit. Behandeling met ontstekingsremmers en antilichaamtherapie worden nu vaak aan deze patiënten gegeven om de ziekte onder controle te krijgen. Dit is echter vooral symptoombestrijding en is niet gericht op de echte oorzaak van de ziekte. Het mechanisme voor het ontstaan van de ziekte is tot op heden nog steeds niet bekend, maar

algemeen wordt aangenomen dat er een grote rol is weggelegd voor auto-antilichamen en de B-cellen die deze auto-antilichamen maken.

ACPA

Antilichamen worden geproduceerd door B-cellen en bestaan uit een zware en een lichte keten (figuur 2). Het V-vormige deel (F(ab')₂-fragment) bestaat uit een variabel deel waarmee antigenen kunnen worden herkend. De Fc staart kan in verschillende vormen, isotypes, voorkomen. De Fc staart is betrokken bij de binding

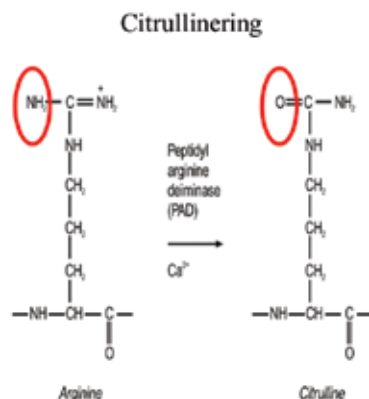
[vervolg op volgende pagina >](#)



Figuur 2 Model van ACPA dat bestaat uit 2 lichte en 2 zware ketens. Een suikergroep is getekend in het variabele deel waar antigeenherkenning plaatsvindt. Figuur afkomstig van Oxford Glycobiology Institute

aan bepaalde type afweercellen of componenten van het complement-systeem en kan hierdoor een interactie aangaan met andere onderdelen van het afweersysteem.

In het bloed van ongeveer 60 tot 70% van de patiënten met RA kunnen antilichamen tegen gecitrullineerde eiwitten gemeten worden, de zogenaamde ACPA (Anti Citrullinated Protein Antibodies). Het enzym peptidyl-arginine-deiminase (PAD) kan bij een verhoogde calciumconcentratie, dat bijvoorbeeld kan ontstaan bij celdood door ontsteking zoals bij RA, het aminozuur arginine omzetten in een citrulline (figuur 3). Eiwitten, zoals vimentine, enolase en fibrinogeen komen in gecitrullineerde vorm voor in het synovium en kunnen worden herkend door ACPA. Deze eiwitten worden vaak genoemd als één van de mogelijke antigenen die een rol spelen bij het ontstaan van RA. ACPA kunnen met hun Fc staart binden aan neutrofielen en andere afweercellen. Deze kunnen geactiveerd raken en ontstekingsmediatoren uitscheiden. Hierdoor kan er meer celdood ontstaan waardoor meer citrullinatie en daardoor ook meer doelwitteiwitten voor ACPA gevormd kunnen worden. Met behulp van een enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kan de aanwezigheid van ACPA in het serum van patiënten worden vastgesteld. Hierbij wordt een geoptimaliseerd gecitrullineerd peptide (CCP-2) gebonden aan een plaat, waarna ACPA uit bloed of synoviaal vocht van patiënten kunnen binden aan het peptide. De gebonden antilichamen worden aangekleurd met een antihumaan IgG antilichaam, waaraan een enzym is gekoppeld dat vervol-



Figuur 3 Citrullinering. Onder invloed van het enzym peptidyl arginine deiminase (PAD) wordt het aminozuur arginine omgezet in een citrulline.

gens een substraat kan omzetten waardoor een groene kleur ontstaat. De intensiteit van de kleur is een maat voor de hoeveelheid ACPA antilichamen in het serum.

De CCP-2 test is een waardevol hulpmiddel voor de reumatoloog of huisarts bij het stellen van de diagnose RA. Bovendien hebben ACPA-positieve RA patiënten een progressiever ziekteverloop dan RA patiënten die deze auto antistoffen missen. ACPA kunnen al lange tijd voordat de ziekte zich manifesteert worden aangetoond. Echter, net voor of tijdens de ziekte gaan de ACPA veel meer verschillende gecitrullineerde eiwitten herkennen en gaan ze meer verschillende isotypes gebruiken. De gemiddelde serumtiters van IgG-ACPA zijn gedurende het hele ziekteverloop extreem hoog (ca. 28 ug/ml), vergelijkbaar met IgG titers gericht tegen tetanus direct na bijvoorbeeld tetanusvaccinatie. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door de voortdurende aanwezigheid van gecitrullineerde eiwitten in de gewrichten, die mogelijk ACPA producerende B-cellen kunnen blijven activeren waardoor de concentratie ACPA steeds hoog blijft.

Al deze signalen wijzen op een mogelijke rol van ACPA- of ACPA-producerende B cellen bij het ontstaan en de ontwikkeling van RA en de ACPA antilichamen zijn dan ook het onderwerp voor vele onderzoeken binnen de reumatologie. In het LUMC richt het onderzoek zich vooral op twee

aspecten: de ACPA antilichamen zelf en de B-cellen die deze antilichamen produceren.

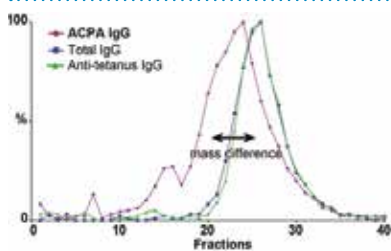
Suiker

De ACPA reactie in RA patiënten resulteert in vele antilichamen in verschillende vormen en met verschillende specificiteiten. Echter, onderzoek heeft aangetoond dat, vergeleken met andere antilichamen, ACPA antilichamen een relatief lage bindingssterkte tot de gecitrullineerde eiwitten hebben. Dit was een van de redenen om de ACPA antilichamen zelf in meer detail te gaan bestuderen.

Een eerste stap was om de serum-eiwitten van een RA-patiënt te scheiden met behulp van gelfiltratie of 'size exclusion chromatography'. Serum werd op een kolom met gelkorrels, die kleine poriën bevatten, gebracht. Grotere eiwitten passen niet door de poriën en zullen langs de korrels de kortste weg naar buiten nemen. Kleinere eiwitten zullen via de poriën gaan en later van de kolom aflopen. Op deze manier kunnen de eiwitten op basis van grootte worden gescheiden. Het bleek dat ACPA-IgG eerder van de kolom afkwamen dan IgG gericht tegen tetanus of andere controle antilichamen (Figuur 4). Dit betekent dat ACPA moleculen een hoger molecuulgewicht hebben in vergelijking tot conventionele IgG moleculen. Deze resultaten konden worden bevestigd met behulp van SDS-PAGE, waarop een kleine verschuiving van de IgG band zichtbaar was in het geval van ACPA-IgG in vergelijking met IgG.

De volgende vraag was welk deel van het ACPA antilichaam verantwoordelijk is voor het verschil in grootte. Om deze vraag te beantwoorden werden de antilichamen in twee stukken geknipt met het enzym 'fabricator': de Fc-staart en het F(ab')₂-fragment. Gelelektroforese van deze verschillende antilichaamcomponenten toonde aan dat het verschil in grootte tussen ACPA en IgG alleen werd gezien in de F(ab')₂-fragmenten, niet in de Fc-staart.

Omdat in eerdere studies was aangetoond dat zo'n verschil in gewicht veroorzaakt kan worden door de



Figuur 4 ACPA-IgG komt eerder van de gelfiltratiekolom dan IgG. Dit toont aan dat ACPA-IgG een groter molecuulgewicht heeft. Figuur afkomstig uit Ann Rheum Dis. 2015;0:1-8

aanwezigheid van suikers werden de ACPA moleculen behandeld met het enzym PNGase F, dat specifiek suikers, N-glycanen, kan knippen. Na behandeling met PNGase F en gelelektroforese bleek in het geval van ACPA het molecuulgewicht vergelijkbaar met IgG te zijn geworden. Dit duidt op de aanwezigheid van suikers.

De bindingsplaatsen van N-glycanen worden gekarakteriseerd door een specifieke aminozuurvolgorde: asparagine – geen proline – serine/threonine. Om de exacte locatie van deze bindingsplaatsen vast te stellen werden de F(ab')₂-fragmenten en Fc-staart van ACPA behandeld met het enzym PNGase F in de aanwezigheid van zwaar water H₂¹⁸O, waarbij na het knippen van de suikers een ¹⁸O wordt ingebouwd in de aminozuren van de bindingsplaats. Dit extra zware zuurstofmolecuul kan met behulp van massa spectrometrie worden gemeten en op deze manier kon worden vastgesteld dat de bindingsplaatsen in het variabele deel van de F(ab')₂-fragmenten aanwezig zijn. De belangrijkste functie van de variabele deel van een antilichaam is de binding van een antigeen. Omdat de suikers in dit variabele deel aanwezig zijn zou dit de binding van gecitrulineerde antilichamen kunnen beïnvloeden. Om dit verder te onderzoeken is er een vergelijking gemaakt tussen een gezuiverd geglycosyleerd ACPA en een niet-geglycosyleerd mutant, waarbij met behulp van ELISA gekeken werd naar CCP-2 binding. Hieruit blijkt dat de antigeenherkenning wordt beïnvloed door de aanwezigheid van suikers.

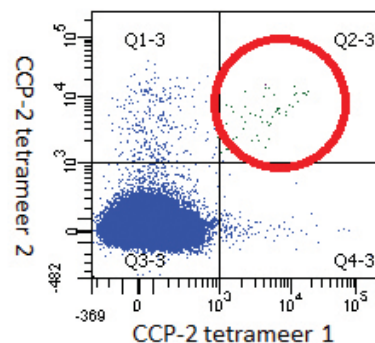
De extra suikermoleculen op de ACPA hebben we bij alle RA-patiënten, die we tot nu toe hebben geanalyseerd,

gevonden. Naar schatting heeft circa 90% van de ACPA moleculen deze suikers ingebouwd. Dit is niet alleen heel opmerkelijk, maar zou ook kunnen betekenen dat de B-cellen die deze ACPA moleculen maken een bepaald voordeel hebben wanneer ze een glycosyleringsplaats inbouwen. Dit is een van de onderwerpen die we verder willen onderzoeken.

B-cellen

Uit bovenstaand onderzoek kan geconcludeerd worden dat de ACPA antilichamen verschillen van conventionele IgG antilichamen. Omdat antilichamen worden geproduceerd door B-cellen is het interessant om het fenotype van de ACPA-producerende B-cellen te bestuderen en te vergelijken met conventionele B-cellen. Om dit te onderzoeken is het noodzakelijk om de ACPA-producerende B-cellen te kunnen onderscheiden. Hiervoor hebben we onlangs een methode ontwikkeld waarbij we deze cellen kunnen aankleuren en meten met behulp van FACS-analyse (Fluorescence Activated Cell Sorting). Bij FACS analyse kunnen celmarkers worden aangekleurd met een antilichaam waaraan een fluorescerend label is gekoppeld. Tijdens het meten worden cellen één voor één door een dunne naald het apparaat in gezogen en langs diverse laserbronnen geleid. Wanneer antilichamen gelabeld met een fluorochroom voorbij de laser komen, worden de fluorochromen geëxciteerd en gaan ze zelf licht uitzenden met een andere golflengte. De signalen met verschillende golflengtes worden vervolgens van elkaar gescheiden door een complex systeem van spiegels en filters en komen uiteindelijk terecht op een fotomultiplier, die het signaal versterkt. Op het computerscherm dat aan de FACS is gekoppeld, wordt elke cel als een enkele stip weergegeven en zo kan per cel geanalyseerd worden welke fluorochromen (en dus ook welke kenmerken) deze cel precies heeft.

Zoals eerder genoemd herkent de B-celreceptor (ACPA) gecitrulineerde eiwitten, waaronder het CCP-2 peptide. Dit CCP-2 peptide hebben we gekoppeld aan een biotine-groep, waardoor deze heel sterk aan streptavidine kan binden.



Figuur 5 Voorbeeld van FACS analyse van PBMC van een ACPA+ patiënt. In dit plaatje zijn alleen B-cellen geselecteerd en worden de ACPA+ B-cellen aangekleurd door CCP-2 tetrameren gekoppeld aan 2 verschillende fluorochromen (rode cirkel).

Per streptavidine kunnen vier biotine groepen binden en op deze manier worden er tetrameren gevormd. Aan het streptavidine-molecuul kan ook een fluorescerend label gekoppeld worden, waardoor deze gemeten kan worden met een FACS apparaat. Tegelijkertijd kunnen ook markers voor B-cellen en/of andere afweercellen, met ieder een ander fluorescerend label, worden aangekleurd. Met behulp van antilichamen gericht tegen CD19, CD20, CD27 kan onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende soorten B-cellen zoals naïeve-, memory- en de antilichaam producerende plasmacellen.

Een kleuring van verschillende B-celmarkers en tetrameren hebben we toegepast op cellen van RA-patiënten, waarbij we eerst perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) hebben geïsoleerd met behulp van een ficoll gradiënt. Deze cellen hebben we vervolgens gekleurd met een antilichammix bestaande uit acht antilichamen/tetrameren die ieder een ander fluorescerend label hadden. Na het meten konden we per celtype analyseren of de B-cellen aangekleurd konden worden voor het CCP-2 –tetrameer (figuur 5).

Om te bevestigen dat we echt de ACPA-producerende B-cellen aankleuren, hebben we deze tetrameer-positieve B-cellen geïsoleerd met behulp van een FACS-sorter. Naast detectie van de fluorochromen is dit apparaat zo uitgerust dat een gewenste celpopulatie na het meten opgevangen kan worden in een aparte buis. Deze geïsoleerde ACPA+ B-cellen heb-

ben we vervolgens veertien dagen in kweek gebracht met B-cel stimuli om de differentiatie van "gewone" B-cel naar antilichaam producerende plasmacellen te stimuleren. Na twee weken bleek dat we met behulp van CCP-2 ELISA hoge ACPA- titers konden meten in het supernatant van de kweken met ACPA+ B-cellen, terwijl in de ACPA- B-cellen geen ACPA-titers detecteerbaar waren. Vervolgens hebben we deze techniek toegepast op het bloed van grotere groepen ACPA+ en ACPA-patiënten en gezonde donoren om de frequentie van ACPA specifieke B-cellen vast te stellen.

Hiervoor hebben we weer eerst PBMC geïsoleerd. ACPA+ B-cellen waren in de ACPA+ patiënten duidelijk aanwezig, tot max 0.05% van het totale aantal B-cellen. Dit betekent dat ongeveer één op tweeduizend B-cellen ACPA maken. Dit lijkt weinig, maar is misschien best veel gezien het grote aantal virussen en bacteriën waar B-cellen ook tegen kunnen reageren. In zowel ACPA- patiënten als gezonde donoren konden nauwelijks

positieve cellen worden aangetoond. Van dezelfde patiënten zijn tegelijkertijd ook PBMC in kweek gebracht om één week lang spontaan ACPA antilichamen te produceren, zonder toevoeging van stimuli. ACPA-titers werden gemeten met een CCP-2 ELISA in het supernatant. Spontane ACPA-productie correleert in hoge mate met het aantal ACPA+ B-cellen in de PBMC's.

Toekomst

Met de ontwikkeling van de tetrameerkleur, waarbij het mogelijk is om enkele ACPA specifieke B-cellen te isoleren uit miljoenen bloedcellen, is er een grote stap gezet naar de mogelijkheden voor het verder karakteriseren van deze cellen. Dit kan bijvoorbeeld met FACS-analyse maar ook kan er RNA of DNA geïsoleerd worden om de genexpressie te bestuderen of DNA-sequenties vast te stellen. Verschillen die gevonden worden tussen ACPA-positieve B-cellen en conventionele B-cellen kunnen als aanknopingspunten voor eventuele toekomstige therapieën voor RA-patiënten gebruikt worden.

Literatuur

- 1 Rombouts Y, Willemze A, Beers J van, et al. Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-8
- 2 Willemze a, Shi J, Mulder M, et al. The concentration of anticitrullinated protein antibodies in serum and synovial fluid in relation to total immunoglobulin concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):159-63
- 3 Woude D van der, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1554-61
- 4 Woude D van der, Syversen SW, Voort EIH van der, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1110-6
- 5 Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008;10:3000-8

Er zijn als dat nodig is

Het Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium (CBSL) van Tergooi is op zoek naar een

Afdelingsmanager CBSL

De afdeling

Het CBSL levert specialistische medisch microbiologische zorg aan ziekenhuizen, instellingen en huisartsen in de wijde regio. Op de locaties in Hilversum en Blaricum werken ruim 40 medewerkers.

De functie

Je bent verantwoordelijk voor de bedrijfsvoering en zorgt ervoor dat alle primaire werkprocessen dagelijks optimaal functioneren. Je geeft leiding aan de teamleiders CBSL en alle overige medewerkers.

Opleiding en achtergrond

We verwachten ervaring en affiniteit met laboratoriumdiagnostiek en ervaring als leidinggevende. Je bent opgeleid in laboratoriumtechniek en hebt een managementopleiding op minimaal HBO-niveau.

Meer informatie

Via www.tergooi.nl/vacatures vind je de volledige vacature en kun je contact opnemen met Werving & Selectie. Via T 088 753 12 20 bel je met Wendelien Dorigo-Zetsma (arts-microbioloog) over de functie.



tergooi

Tergooi zorgt vooruit.

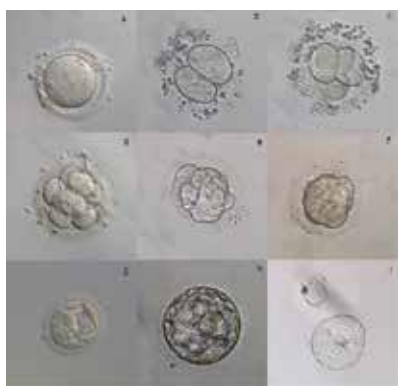
Embryo ontwikkeling: van bevruchting tot blastocyst

D.A. Versteeg¹, dr. ir. C.G. Vergouw²

¹ MSc, senior kernanalist IVF laboratorium VUmc

² Klinisch embryoloog, hoofd IVF laboratorium VUmc

In vitro fertilisatie (IVF) is een vruchtbaarheidsbehandeling die op medische indicatie wordt uitgevoerd bij stellen die op natuurlijke wijze moeilijk zwanger worden. Het doel van een IVF behandeling is een gezond kind in de wieg. Daarbij is het van belang dat dit doel gerealiseerd wordt met minimale belasting voor de patiënt. Idealiter is er een laag aantal cycli nodig om een zwangerschap te realiseren, zonder risico op meerlingzwangerschap. Een goede selectie van het beste embryo voor terugplaatsing, is dan ook een cruciale stap in het proces.



Figuur 1

Verschillende stadia van embryo ontwikkeling van zygoot naar hatchende blastocyst. a) Bevruchte eicel met 2 duidelijk zichtbare pronuclei, b) 2-cellig embryo met gelijke blastomeer grootte en weinig fragmentatie, c) 4-cellig embryo met gelijke blastomeer grootte en weinig fragmentatie, d) 8-cellig embryo met heldere en gelijkmatige cellen en weinig fragmentatie, e) beginnende compactie met nog enige zichtbaarheid van de contouren van de blastomeren, f) volledige compactie waarbij de blastomeren versmolten zijn tot een klompje cellen, g) beginnende blastocyst met een kleine holte en een duidelijk zichtbare ICM op 9 uur, h) blastocyst met een TE dat uit veel cellen bestaat die een coherente laag vormen en een compacte ICM op 3 uur, i) Een gehatchte blastocyst waarvan het volume sterk toegenomen is ten opzichte van het volume binnenin de lege zona. Het embryo is uit zijn omhulsel gegroeid en is nu klaar voor innesteling.

Geassisteerde voortplantingstechnieken zijn grofweg in te delen in twee categorieën: methoden waarbij de bevruchting in het lichaam van de vrouw plaatsvindt en methoden waarbij dit buiten het lichaam gebeurt in kweekschaltjes (in vitro). Bij in vitro behandelingen zoals IVF en ICSI (intracytoplasmatische sperma injectie) is kennis nodig van zowel gameten als bevruchting met de daarop volgende embryogroei.

Door hormoonstimulatie van de ovaria van de vrouw worden er vaak meerdere eicellen verkregen in een enkele cyclus. Hierdoor is de kans groot dat er tijdens het kweekproces meerdere embryo's ontstaan en zal er selectie moeten plaatsvinden om het beste embryo te plaatsen in de baarmoeder. Deze selectie geschiedt aan de hand van de aanwezigheid van morfologische kenmerken die zich voordoen op vaste tijden tijdens de embryo ontwikkeling. Hieronder volgt een overzicht van de morfologische kenmerken waarop wereldwijd het meest geselecteerd wordt (1).

Bevruchting

Ongeveer 16 tot 18 uur na het samenbrengen van de eicel en zaadcel middels IVF of ICSI is bevruchting waar te nemen. Een bevruchte eicel is onder andere te herkennen aan de aanwezigheid van twee voorkernen of pronuclei (PN) (figuur 1a) (2). Zowel de vrouwelijke als mannelijke pronucleus ontstaan nadat de zaadcel met de eicel versmolten is (3). Tijdens de eicelrijping en nogmaals tijdens de bevruchting wordt een poollichaampje met genetisch materiaal uitgestoten uit de eicel om zo te eindigen met een diploïde zygoot. De twee uitgestoten poollichaampjes samen met de aanwezigheid van 2PN vormen de belangrijkste aanwijzingen voor een normale bevruchting. Regelmatig komt het voor dat het aantal pronuclei anders is dan twee. Dit treedt op wanneer er sprake is van geen bevruchting (0PN), of afwijkende bevruchting (1PN, $\geq$ 3PN). Deze eicellen en zygoten wor-

den doorgaans geëxcludeerd voor het verdere kweekproces vanwege hun verlaagde kans op een succesvolle zwangerschap (4).

Klievingsdelingen

Kwalitatief goede embryo's delen iedere 18 tot 20 uur op synchrone wijze (5-7). Embryo's die trager of juist sneller delen, zouden metabolisch of chromosomaal afwijkend kunnen zijn. Het aantal cellen dat vastgesteld wordt op vaste tijdsintervallen vormen een eerste belangrijke aanwijzing van de embryokwaliteit. Zo is gebleken dat het tijdstip van de eerste deling van een zygoot naar een 2-cellig stadium al veel zegt over de kwaliteit van het embryo en de kans op innesteling (8,9). Embryo's die deze eerste deling vertonen tussen ongeveer 25 en 29 uur na inseminatie hebben een kleinere kans om chromosomaal afwijkend te zijn en blijven in veel gevallen een mooi delingspatroon te vertonen.

De eerste delingen van een embryo worden klievingsdelingen genoemd, waarbij het aantal embryonale cellen, of blastomeren, toeneemt zonder dat het totaalvolume van het embryo groeit (figuur 1b-d). De blastomeren van een 8-cellig embryo zijn dan ook kleiner dan de blastomeren van een 4-cellig embryo. Onderling kunnen blastomeren verschillen in grootte. Het is onderdeel van een normale celcyclus dat het cytoplasma toeneemt vlak voor de celdeling. Echter, ongelijkheid van blastomeren komt ook voor wanneer de cellen niet op het punt staan te delen. Voor een 3, 5, 6, en 7-cellig embryo zijn onge-

vervolg op volgende pagina >

lijke blastomeren stadium specifiek. Voor een 2, 4, of 8-cellig embryo is dit daarentegen niet het geval (7). Indien deze embryo's ongelijke blastomeren vertonen, geven deze embryo's doorgaans een verlaagde zwangerschapskans (10).

Naast de gelijkheid van cellen als kwaliteitskenmerk wordt er ook gelet op de aanwezigheid van nuclei in de blastomeren en cel fragmentatie (figuur 2). Embryo's die multinucleatie vertonen hebben één of meerdere blastomeren die meer dan één kern bevatten. Multinucleatie is geassocieerd met een lagere kans op zwangerschap, een verhoogde kans op chromosomale afwijkingen en spontane abortus (10,11). Celfragmentatie is een duidelijk waarneembaar verschijnsel dat in kleine hoeveelheden (<20%) behoort tot een normaal delingspatroon en dan ook geen invloed heeft op de kwaliteit en implantatiekansen van een embryo (12). Gedeeltes van het cytoplasma kunnen uitgestoten en heropgenomen worden door het embryo. In gevallen van grote hoeveelheden fragmentatie (>20%) en grote ongelijkheid van cellen bestaat er een verhoogde kans op een foutieve verdeling van de chromosomale inhoud van de blastomeren (13,14). Embryo's waarbij de verdeling van de chromosomale inhoud verstoord is, worden aneuploid genoemd en hebben een lagere potentie om door te groeien en uiteindelijk in te nestelen in het baarmoederslijmvlies. Samenvattend kan gezegd worden dat het delingspatroon, gelijkheid van de blastomeren, aanwezigheid van celfragmentatie en multinucleatie gezamenlijk een grote voorspellende waarde hebben voor de zwangerschapskans.

Compactie- en blastocystvorming

Na de eerste klievingsdelingen volgt ongeveer 92 uur na inseminatie de compactievorming. Een compactie kan omschreven worden als een klompje of cluster van dicht tegen elkaar gelegen cellen waarin de individuele celwanden niet meer waar te nemen zijn (figuur 1e-f). Embryo's die compacteren wanneer ze uit acht of meer blastomeren bestaan, hebben een grotere kans om verder door

te ontwikkelen tot mooie blastocysten, in vergelijking met compacterende embryo's die minder dan acht cellen bevatten (15).

Behalve de morfologische ontwikkeling van het compacteren, vinden er ook drastische interne fysiologische veranderingen plaats. Maternale transcripten en eiwitten worden geleidelijk afgebroken in deze fase terwijl het embryonale genoom actief wordt. Embryonale genoom activatie (EGA) vindt plaats in het stadium tussen vier en acht cellen. De initiatie van het EGA proces is te herkennen aan het tegelijkertijd aanwezig zijn van zowel maternale als embryonale transcripten (16). Het embryonale genoom geeft de instructies aan de cellen om te differentiëren en een blastocyst te vormen.

Een blastocyst wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een met vocht gevulde holte, de blastocoel, en twee typen gedifferentieerde cellen (figuur 1g-i). De buitenlaag wordt gevormd door afgeplatte cellen die een dichte en coherente laag vormen, het trofocoderm (TE). Het tweede type vormt de 'inner cell mass' (ICM). ICM is zoals de term al aangeeft een groep van cellen die zich binnen het TE bevindt en deze zal uiteindelijk de foetus gaan vormen (17). Het liefst zien we een duidelijk zichtbare ICM bestaande uit veel cellen die een compact geheel vormen. Voor verdere embryogenese is blastocyst hatching (figuur 1i) en innesteling nodig. Hierin speelt het TE een grote rol en uiteindelijk zal het de placenta gaan vormen (17). Een mooi TE bestaat uit veel cellen die een coherent epitheel vormen. De ICM en TE zijn goed te beoordelen op kwaliteit wanneer de blastocoel het volledige embryo opvult. Het komt in de praktijk voor dat de kwaliteitsscores van TE en ICM verschillend zijn. Zo zijn er blastocysten met een mooie ICM en een minder mooi TE. Andersom komt het ook voor dat blastocysten met een mooi TE een moeilijk waar te nemen ICM hebben. Er bestaat tot op heden geen consensus over welke van deze kwaliteitskenmerken de grootste invloed hebben op de zwangerschapskans. Wel is er overeengekomen dat zowel ICM als TE essentieel zijn voor het



Figuur 2 Embryo met veel fragmentatie (>20%), ongelijkheid van blastomeren en multinucleatie van ten minste 1 blastomeer.

tot stand komen van een doorgaande zwangerschap (1).

Embryoselectie voor transfer

Veel IVF centra in Nederland hanteren het beleid om in een 'verse cyclus' op dag drie van de embryo ontwikkeling een terugplaatsing in de baarmoeder, of embryo transfer, te doen. Het embryo zit dan nog in de klievingsfase en bestaat bij een optimale ontwikkeling uit acht heldere, gelijkmatige blastomeren zonder aanwezigheid van een grote hoeveelheid fragmentatie. Om tot een zwangerschap te komen zal het embryo in staat moeten zijn om EGA te ondergaan en een blastocyst te vormen. Echter, hier is ten tijde van de transfer nog geen bewijs van dat dit zal gebeuren.

Er bestaan verschillende niet-invasieve methoden die aanvullend op de morfologiescores informatie kunnen geven over de vitaliteit van een embryo (6, 18, 19). Eén stroming is het meten van de opname van stoffen uit het kweekmedium door het embryo en de afgifte van (afval)stoffen aan de omgeving. Dit vormt een chemische vingerafdruk die mogelijk iets zegt over de vitaliteit en die uniek is voor het embryo (20). Een andere stroming is het volgen van celdelingen door middel van timelapse in plaats van waarnemen dat het embryo op een bepaald moment gedeeld heeft. Recent is er een methode bedacht om met een grote nauwkeurigheid te kunnen voorspellen of het delende embryo in staat is om in de baarmoeder verder door te ontwikkelen tot blastocyst (6). Met behulp van geautomatiseerde timelapse en algoritmen waarbij cel contouren herkend wor-

[vervolg op volgende pagina >](#)

den, kan worden vastgesteld op welke tijdstippen een celdeling geïnitieerd wordt en wanneer de deling voltooid is. Deze metingen worden verricht vanaf het stadium bevruchte eicel tot aan het 4-cellige stadium. Via berekeningen die gebruik maken van deze tijdstippen wordt vervolgens berekend of de kans op blastocystvorming hoog of laag zou zijn. In een poel van morfologisch goede embryo's zouden aanvullende niet-invasieve methoden kunnen zorgen voor een nog betere embryo selectie. Daarmee zijn we mogelijk in staat de patiënt een efficiëntere behandeling aan te bieden met een goede klinische uitkomst.

Literatuur

- 1 The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting, *Hum. Reprod.*, 26 (2011) 1270-1283.
- 2 L. Papale, A. Fiorentino, M. Montag, and G. Tomasi, The zygote, *Hum. Reprod.*, 27 Suppl 1 (2012) i22-i49.
- 3 D. Payne, S. P. Flaherty, M. F. Barry, and C. D. Matthews, Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography, *Hum. Reprod.*, 12 (1997) 532-541.
- 4 D. E. Reichman, K. V. Jackson, and C. Racowsky, Incidence and development of zygotes exhibiting abnormal pronuclear disposition after identification of two pronuclei at the fertilization check, *Fertil. Steril.*, 94 (2010) 965-970.
- 5 M. C. Magli, L. Gianaroli, A. P. Ferraretti, M. Lappi, A. Ruberti, and V. Farfalli, Embryo morphology and development are dependent on the chromosomal complement, *Fertil. Steril.*, 87 (2007) 534-541.
- 6 C. C. Wong, K. E. Loewke, N. L. Bossert, B. Behr, C. J. De Jonge, T. M. Baer, and R. A. Reijo Pera, Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage, *Nat. Biotechnol.*, 28 (2010) 1115-1121.
- 7 F. J. Prados, S. Debrock, J. G. Lemmen, and I. Agerholm, The cleavage stage embryo, *Hum. Reprod.*, 27 Suppl 1 (2012) i50-i71.
- 8 Y. Shoukir, A. Campana, T. Farley, and D. Sakkas, Early cleavage of in-vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability, *Hum. Reprod.*, 12 (1997) 1531-1536.
- 9 K. Lundin, C. Bergh, and T. Hardarson, Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF, *Hum. Reprod.*, 16 (2001) 2652-2657.
- 10 T. Hardarson, C. Hanson, A. Sjogren, and K. Lundin, Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation, *Hum. Reprod.*, 16 (2001) 313-318.
- 11 L. Scott, A. Finn, T. O'Leary, S. McLellan, and J. Hill, Morphologic parameters of early cleavage-stage embryos that correlate with fetal development and delivery: prospective and applied data for increased pregnancy rates, *Hum. Reprod.*, 22 (2007) 230-240.
- 12 B. J. Van, P. Davis, and S. Alexander, A microscopic and biochemical study of fragmentation phenotypes in stage-appropriate human embryos, *Hum. Reprod.*, 16 (2001) 719-729.
- 13 S. Munne, Chromosome abnormalities and their relationship to morphology and development of human embryos, *Reprod. Biomed. Online.*, 12 (2006) 234-253.
- 14 T. Hardarson, C. Hanson, A. Sjogren, and K. Lundin, Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation, *Hum. Reprod.*, 16 (2001) 313-318.
- 15 K. Iwata, K. Yumoto, M. Sugishima, C. Mizoguchi, Y. Kai, Y. Iba, and Y. Mio, Analysis of compaction initiation in human embryos by using time-lapse cinematography, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 31 (2014) 421-426.
- 16 A. Graf, S. Krebs, V. Zakhartchenko, B. Schwalb, H. Blum, and E. Wolf, Fine mapping of genome activation in bovine embryos by RNA sequencing, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111 (2014) 4139-4144.
- 17 S. A. Morris and M. Zernicka-Goetz, 16 Formation of distinct cell types in the mouse blastocyst, *Results Probl. Cell Differ.*, 55 (2012) 203-217.
- 18 Vergouw, C. G. Non-invasive embryo assessment in IVF. 2014. VU University Medical Center. Ref Type: Thesis/Dissertation
- 19 D. K. Gardner, M. Meseguer, C. Rubio, and N. R. Treff, Diagnosis of human preimplantation embryo viability, *Hum. Reprod. Update.*, (2015).
- 20 D. R. Brison, K. Hollywood, R. Arnesen, and R. Goodacre, Predicting human embryo viability: the road to non-invasive analysis of the secretome using metabolic footprinting, *Reprod. Biomed. Online.*, 15 (2007) 296-302.



WE HELP
YOU SLEEP
AT NIGHT:
**XILTRIX
MONITORING
SYSTEMS.**

XILTRIX
DATA LOGGING | MONITORING | ALARM SYSTEM

Sleep soundly knowing that your precious samples are safe, watched over by your XiltriX® laboratory monitoring system.

www.iksinternational.com | info@iksinternational.com

Clostridium sepsis

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

Een infectie met de *Clostridium perfringens* bacterie is in zeldzame gevallen dodelijk. Vaak is de diagnostiek eromheen lastig en heeft men weinig tijd om te handelen. Hierdoor komt de behandeling vaak te laat. Met name patiënten met een gastro-intestinale maligniteit of een recente operatie aan de buik hebben een zeer grote kans te sterven aan sepsis door deze bacterie. Dit komt doordat de bacterie zich in beschadigd weefsel vermenigvuldigt onder anaerobe omstandigheden.



Figuur 1
De uit de centrifuge afkomstige buizen van de patiënt met massale hemolyse.

Op een rustige zondag wordt een vrouw met de ambulance naar de spoedeisende hulp gebracht en in een traumakamer opgenomen. Artsen vrezen voor het leven van de vrouw. Dat het zeer slecht gaat met haar, is meteen duidelijk. Maar wat er precies aan de hand is, weten de artsen niet. De vrouw had zich de vorige dag al op de huisartsenpost gemeld vanwege algehele malaise. Deze zondag belde ze weer naar de huisarts omdat ze zich echt niet lekker voelde. De huisarts heeft meteen een ambulance geregeld en haar naar het ziekenhuis gestuurd. Haar toestand heeft zich in die 24 uur enorm verslechterd. De koorts viel eigenlijk nog best mee. Wel zag men dat er sprake was van een icterus en

klaagde mevrouw van een onprettig gevoel in de buik.

Er wordt bloed geprikt en naar het laboratorium geschoten en met het verzoek om zo snel mogelijk duidelijkheid te geven. De arteriële bloedgas geeft het snelst resultaat en een indicatie in welke richting men moet denken, aangezien er elektrolyten, Hb, etc worden bepaald. Er was een normaal Hb, dus een ernstige bloeding stond niet bovenaan het prioriteitenlijstje. Gauw de hematologiebuis op het apparaat zetten en daarna is de centrifuge inmiddels ook klaar met afdraaien, zodat ook de chemie erop gezet kan worden.

Het buisje wat uit de centrifuge kwam, zag eruit zoals op figuur 1. Is er iets bij de afname gebeurd? Of is er echt sprake van hemolyse? Zo'n sterke hemolyse zie je bijna nooit! Een dergelijk monster is niet meer te meten op een chemie apparaat. Er werd snel een bloeduitstrijkje gekleurd om meer informatie te krijgen. In het bloed uitstrijkje werd bijna geen erythrocyt meer gevonden! (figuur 2) De patiënt werd direct naar de IC overgeplaatst, geïntubeerd en kreeg onder andere breed spectrum antibiotica. De voorlopige diagnose was een sepsische shock.

In tabel 1 staan de uitslagen die op het klinisch chemisch laboratorium zijn aangevraagd. Een uur later overleed de patiënt op de IC. Post mortem kwam uit de bloedkweken naar voren dat er inderdaad een sepsische shock aanwezig was met culturen van *Clostridium perfringens* en *Escherichia Coli*. De infectie haard bleek, na het doen van een autopsie, een geïnfecteerd hematoom te zijn in de lever hilus.

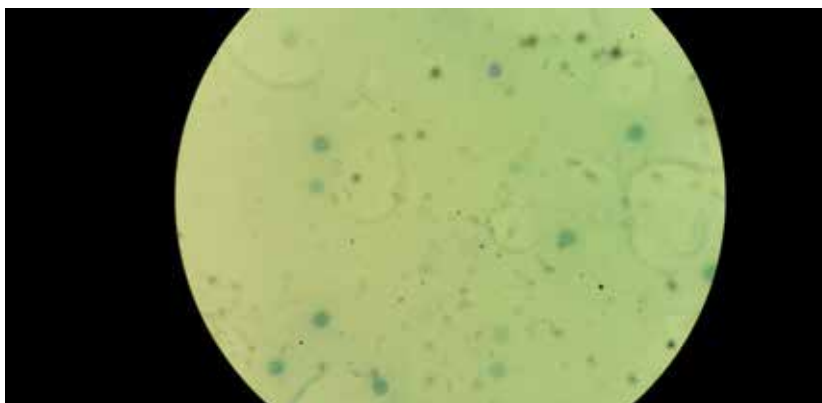
Een *Clostridium perfringens* sepsis staat bekend om zijn vaak lethale afloop en het feit dat dit zeer snel kan gaan. Waarom is deze sepsis zo dodelijk en wat is het mechanisme? Het artikel zal hier dieper op ingaan.

Clostridium perfringens

Deze bacterie is een anaerobe gram-positieve staaf. Van de meer dan 150 *Clostridium* soorten, is de *perfringens* de meest voorkomende *Clostridium* bacterie bij de mens (figuur 3). Het gevaarlijke aan deze bacterie zijn de toxinen die het afgeeft. Met name α -toxine zorgt voor veel problemen. Bij het eten van voedsel dat niet goed geïmpregneerd is, kan *C. perfringens* makkelijk overleven en op plekken in het maag-darmkanaal nestelen waar beginnende wondjes zitten. Dit is namelijk een ideale plek voor deze bacterie om te groeien omdat het zuurstofarm is.

α -toxine

Een ander woord voor α -toxine, is het lecithinase. In dit geval wordt door α -toxine het lecithine gesplitst in fosfocholine en diacylglycerol (figuur 4). Het α -toxine is een fosfolipase van het C type die in staat is om fosfolipiden net voor de fosfaatgroep af te splitsen. Door afbraak van cellen ontstaat er een necrotiserende infectie waar gasen bij vrijkomen. Hierdoor heet dit verschijnsel gasgangreen. Daarnaast zal *C. perfringens* ook de endotheliale cellen en spiercellen aantasten met als gevolg myositis en sepsische shock (figuur 5). Het grootste gevaar van dit α -toxine is de aantasting van de erythrocyt. Als het α -toxine de fosfolipiden van de erythrocyt gaat splitsen, ontstaan er sferocyten (figuur 6) die daarna overgaan in een massale intravasale hemolyse. Hierdoor kan het



Figuur 2 Microscopisch beeld van de eerste dif uitstrijk. Opvallend zijn de nauwelijks aanwezige erythrocyten in het bloedbeeld.

aantal erythrocyten meer dan halveren binnen een aantal uur.

C. perfringens heeft naast het α -toxine, ook nog andere toxines, zoals het enterotoxine en het β -toxine. Toch is het α -toxine het meest virulent. Dit werd aangetoond in een diermodel waarbij α -toxine deficiënte *C. perfringens*-bacteriën, avirulent bleken te zijn. Na toevoeging van een recombinante plasmide met het ontbrekende gen, waren deze bacteriën wel weer in staat om virulent te zijn.

Diagnostiek

Zoals eerder al vermeld is het zeer lastig om in dit soort gevallen diagnostiek te verrichten. Door de massale hemolyse is het niet mogelijk om op een chemie apparaat uitslagen te produceren. Daarnaast is er veel storing bij het typeren van bloed. De uitslag van de kweken komen bijna altijd als de patiënt al overleden is. Daarnaast is er ook nog mogelijkheid om het α -toxine van *C. perfringens* met behulp van een ELISA kit te meten. Er zijn resultaten bekend waar in een tijdspanne van vier uur de concentratie van het α -toxine steeg tot vijf maal de referentiewaarden. De enige indicatie die overblijft is het verrichten van een bloeduitstrijk. De massale hemolyse is te zien aan de weinige erythrocyten die er in de uitstrijk zitten. De erythrocyten die nog aanwezig zijn, zijn vaak sferocyt en zoals in het geval bij bovengenoemde casus, waren er bacteriën in de uitstrijk te zien (figuur 7). Hierdoor kon de arts er al heel snel van uitgaan dat het hier om een massale intravasale hemolyse ging ten gevolge van een infectieuze ziekte. Het lijstje van aandoeningen met massale intravasale hemolyse is

niet erg groot. Als we naar de infectie ziekten kijken, dan moeten we denken aan malaria, bartonellosis, babesiosis en het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS). Toch zien we zelden hierbij deze ernstige vorm van hemolyse. Niet-infectieuze oorzaken van ernstige intravasculaire hemolyse zijn congenitale sferocytose, transfusiëreacties, paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie, hemolyse veroorzaakt door lysine als gevolg van een slangenbeet en uitgebreide brandwonden.

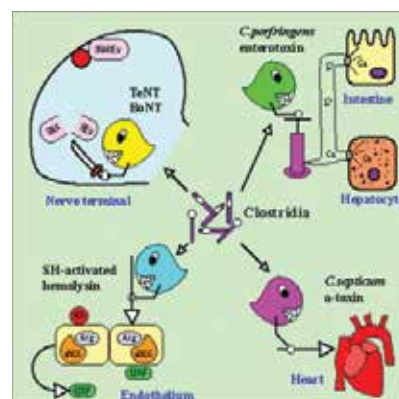
Behandeling en prognose

Zoals gezegd is de prognose slecht. In 70-100% van de gevallen waar intravasale hemolyse aanwezig is, zal de afloop fataal zijn. Meestal komt dit voor bij patiënten die een gastro-intestinale maligniteit hebben of een chirurgische operatie in de buik hebben gehad. Dit is logisch, want dan zijn er wondjes en andere openingen voor de *C. perfringens* om zich in te nestelen en onder anaerobe omstandigheden te delen. Daarnaast is de afweer verminderd. Onze patiënt had ook een hematoom in de lever waar de *C. perfringens* zich in kon delen. Opname op de intensive care is noodzakelijk waar intensieve ondersteu-

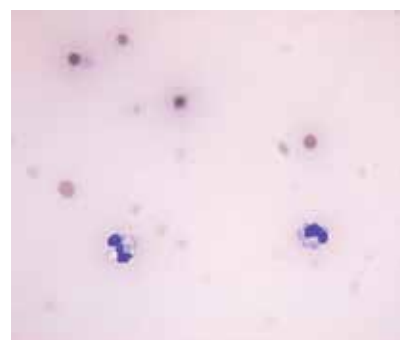


Figuur 3 Microscopisch beeld (1000x vergroot) van *C. Perfringens*.

ning geboden moet worden. Daarnaast is het geven van antibiotica essentieel. Benzylpenicilline wordt vaak als eerste keus genoemd, maar er worden ook nog andere antibiotica geopperd, waarbij echter nog geen goede klinische trials zijn verricht. Andere mogelijkheden zijn natuurlijk operatief ingrijpen of andere vormen van medicatie of toediening van hyperbare zuurstof. De eerste prioriteit is altijd de toediening van antibiotica om uitbreiding van de infectie te voorkomen.



Figuur 5 De verschillende aspecten waarbij het α -toxine van de *Clostridium* bacterie kan inwerken op de verschillende delen van het menselijk lichaam.



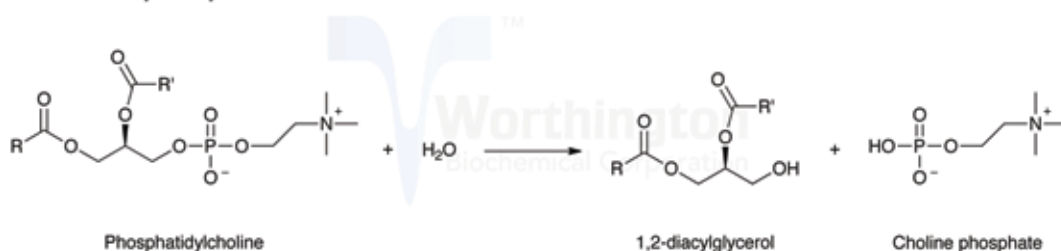
Figuur 6 Microscopisch bloedbeeld van de patiënt 1000x vergroot, waarbij de sferocytose goed te zien is. Verder heeft 1 leukocyt een bacterie gefagocyteerd.



Figuur 7 Microscopisch bloedbeeld van de patiënt 1000x vergroot, met de bacterie in de bloed uitstrijk goed te zien.

vervolg op volgende pagina >

Phospholipase C



Figuur 4 Reactie vergelijking van het α -toxine op de fosfolipide laag van de erythrocyt, waardoor deze wordt aangetast.

Bepalingen van besproken patiënt	Aankomst 20.17 uur	21.43 uur	22.38 uur
Hematologie			
Hemoglobine	4.8 mmol/l	4.4 mmol/l	3.6 mmol/l
Hematocriet	0.10 l/l	0.08 l/l	0.06 l/l
Erytrocyten	1.7 x10 ¹² /l	1.5 x 10 ¹² /l	
MCV	58 fl	53 fl	
Trombocyten	16 x 10 ⁹ /l	10 x 10 ⁹ /l	30 x 10 ⁹ /l
Leukocyten	3.6 x 10 ⁹ /l	4.3 x 10 ⁹ /l	3.0 x 10 ⁹ /l
Differentiatie	microscopisch		
Basofielen	0.00 x 10 ⁹ /l		
Eosinofielen	0.00 x 10 ⁹ /l		
Staafkernigen	0.18 x 10 ⁹ /l		
Segmenten	1.74 x 10 ⁹ /l		
Lymfocyten	1.67 x 10 ⁹ /l		
Monocyten	0.00 x 10 ⁹ /l		
Myelocyten	0.04 x 10 ⁹ /l		
Erytroblasten	0.04 x 10 ⁹ /l		
Döhle's	1+		
Vacuolisatie	1+		
Plasmacellulaire Lymfocyten	1+		
Dif opmerkingen	Bacteriën in de segmenten. Zeer weinig erythrocyten per gezichtsveld. Rode beeld niet te beoordelen.		
Hemostase			
PT	28.6 sec		
PT (1:1)	15.3 sec		
APTT			88.5 sec
APTT (1:1)			45.1 sec
Chemie			
Natrium	129 mmol/l		
Kalium	4.7 mmol/l		
Rest chemie	Niet te bepalen		Niet te bepalen
Arteriële gas			
pH arterieel	7.26		
pO2 arterieel	16.2 kPa		
pCO2 arterieel	1.8 kPa		
Bicarbonaat arterieel	6.0 mmol/l		
O2 verzadiging arterieel	100 %		
Base Excess arterieel	-19.0 mmol/l		

Tabel 1 De laboratorium uitslagen van de patiënt die als casus is gebruikt.

Literatuur

- 1 Massale hemolyse, een zeldzaam verschijnsel bij sepsis door *Clostridium perfringens*; M. Leeda en JAP van der Sloot; Ned. Tijdschr. Voor Geneesk. 26-08-2006
- 2 Massive hemolysis and erythrophagocytosis in severe sepsis; AJ Meinders en I. Dijkstra; blood journal; American Society of Hematology; 07-08-2014



Nederlandse laboratoria in beweging...

Op 1 april 1985 werd ik aangenomen als histologisch laborant in het toenmalige Gemeente Ziekenhuis in Arnhem. Als jonge analist kreeg ik gelijk de status van ambtenaar en een baan voor het leven lag in het verschiep. Een naïeve gedachte achteraf, maar destijds normaal.

Nu dertig jaar verder begin ik twee weken voor die datum van 1 april bij mijn vierde werkgever. Het aantal officiële functies die ik bekleed heb in al die jaren zijn niet meer op twee handen te tellen. Maar nu denk ik beter te weten en zullen er mogelijk nog wel een paar functieveranderingen bijkomen. We zien het overall om ons heen gebeuren. Krachttermen als samenwerken, fusies, intentieverklaringen, integraties, en dergelijke, komen vaak voorbij.

In 1985 waren er 199 algemene ziekenhuizen en acht academische centra (1). In 2015 zijn er nog maar 85 algemene ziekenhuizen en (nog steeds) acht academische centra over (1). Weinig laboratoria zijn nog zelfstandig en dan rijst de vraag: wat zal de toekomst ons brengen? Er ontstaan al kruisbestuivingen, zoals het ontstaan van synergielaboratoria. Daar waar laboratoria binnen een organisatie een overlap hebben, halen we die activiteiten eruit en stoppen we in een nieuw lab. En zie hier, het synergielab is geboren. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld de moleculaire biologie afdelingen. Dit zal overigens minder snel gelden voor de UMC's.

In al die jaren waarin ik zoveel aan dergelijke processen al heb meegemaakt is me één ding duidelijk geworden. Achterom kijken doe je om je leermomenten helder te krijgen. Vooruitkijken is de toekomst. We moeten gaan denken in kansen en uitdagingen, we moeten het woord commercieel niet vies of eng meer vinden en dat is voor vele analisten nieuw.

Ik denk niet dat het verstandig en realistisch is, maar het zou bijzonder zijn dat we misschien over een jaar of vijftien geen vakgenoten meer zijn, maar gewoon allemaal collega's. Mocht dat überhaupt toch zo zijn, zet dan maar vast in jullie agenda: 1 april 2030 afscheid Bert vanwege bereiken van pensioengerechtigde leeftijd. Om de 35000 collega's gelegenheid te geven hierbij aanwezig te zijn, zal dit plaatsvinden in de Arena te Amsterdam.

En de NVML dan? Heel lichtjes deinen we mee met de ontwikkelingen binnen de laboratoria. En hoe uit zich dat? Recent hebben de NVML en de VAP (Verenging Analisten Pathologie) de koppen weer bijeen gestoken en we zitten al aardig op dezelfde golfte. Dit biedt perspectieven en ik denk dan gelijk in kansen en mogelijkheden. De NVML houdt jullie op de hoogte.

*Bert klein Brink
Bestuurslid*

1. CBS, BDO benchmark en Medisch contact

NVML

Wilhelminapark 52, 3581 NM Utrecht. Telefoon: 030-2523792.
Telefonisch bereikbaar: maandag tot en met donderdag van 9:00 tot 14:00. Fax: 030-2541814. E-mail: nvml@nvml.nl.
Website: www.nvml.nl

Bereikbaarheid bureaumedewerkers

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

Lidmaatschap

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

Contributie

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

Opzegging

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

Bestuur

Voorzitter

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

Penningmeester

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

Secretaris/vicevoorzitter

mw. N. IJzerman, hoofd KAM-dienst, Medial, Hoofddorp

Leden

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

Adviseurs

- prof. dr. M.A. Blankenstein, Amsterdam, klinisch chemicus
- dr. H. Hazelbag, Den Haag, patholoog
- mw. E.C. de Jong PhD, cellulair immunoloog
- dr. C.H.E. Boel, Utrecht, arts-microbioloog

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit

Contactpersoon: Petra Melsen

Commissie Nascholing

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

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Redactiecommissie

Contactpersoon: Annerieke Nieuwenhuijse

Werkgroep Registratie

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en Jenny Schoemaker, bureau NVML.

Werkgroep e-learning

Contactpersoon: Nelly IJzerman

Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN)

Contactpersoon: Sandra Versluis

Landelijk kwaliteitnetwerk (LKN)

Contactpersoon: Elly Bom

Werkgroep Hoofdanalisten Medische Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: John van Marsdijk

CRP POC Controles



CRP Point Of Care

LEVEL 1, CONC.: 20 mg/l

LEVEL 2, CONC.: 100 mg/l

Onafhankelijke vloeibare controles

Specifiek voor POC analyzers

6 weken stabiel na opening van een flacon

Speciale flacons voor capillairen

**Nu ook gekleurde
CRP POC controles!**

Urine Controles



Urine Controles voor Strips & Analyzers

Onafhankelijke vloeibare controles

Tevens geschikt voor:
Siemens ® Clinitek Status PLUS

Ook voor Urine Sedimenten onderzoek

2 jaar houdbaar bij 2 – 8°C

30 dagen stabiel na opening van een flacon

**www.cliniqa.com
Controls program**

Humaan Occult Bloed in Faeces



Hexagon OBTI of Innovacon

Patiënt hoeft geen dieet te volgen

Gevoeligheid:

< 50 ng Hb /ml

< 6 µg Hb / gram faeces

Werkt zeer hygiënisch en geurloos

Resultaten binnen enkele minuten



Nu ook externe kwaliteitsborging mogelijk via SKML

Contact gegevens:

INstruChemie BV
Zwet 26, 9932 AB Delfzijl

Tel: 0596 – 634 831
E-mail: info@instruChemie.nl

Cao ziekenhuizen Nieuwe cao!

Mocht u het nieuws gemist hebben: er is een nieuwe cao! Wanneer u deze Analyse leest is de cao waarschijnlijk definitief.

Een aantal belangrijke veranderingen zijn:

- Een looptijd (met terugwerkende kracht) van 1 maart 2014 tot 31 december 2016
- Loonsverhoging:
 - per 1 januari 2015 met 1,5%
 - in juli 2015 een éénmalige uitkering van 0,5% met een bodem van €400,- als compensatie voor de gemiste loonsverhoging in 2014
 - per 1 januari 2016 een verhoging van 1,5%
 - en tenslotte nog een éénmalige uitkering van 0,5% met een bodem van €125,- in juli 2016
- Externe flexcontracten worden omgezet in vaste contracten voor intern personeel
- Na één contract voor bepaalde tijd een contract voor onbepaalde tijd (onder voorbehoud van voldoende formatie)
- ORT-toeslag loopt door in de vakanties vanaf 1 januari 2015
- Verhoging van het scholingsbudget naar 3% van de loonsom per jaar
- De wachtgeldregeling wordt omgezet naar een activiteitsregeling

Dit zijn slechts enkele punten uit het uitgebreide principeakkoord. U kunt het gehele akkoord inzien op de NVML-website op de nieuwspagina.

Cao UMC

Onderhandelingen nieuwe cao van start

Wanneer u dit leest zijn de onderhandelingen voor een nieuwe cao van start gegaan. Informatie over de inzet van de vakbonden voor deze onderhandelingen treft u aan op de ledenpagina van de NVML-website. Als er nieuws is, dan leest u dit op de nieuwspagina.

Belangrijke wijzigingen voor alle werknemers

Er zijn per 1 januari een aantal wijzigingen ingegaan die voor iedere werknemer van belang zijn. Het betreft wijzigingen in:

- Loonstrook
- Pensioenen
- Wet Arbeid & Zorg

Artikelen over deze wijzigingen zijn opgenomen op de NVML-website achter het ledenscherm. Als u op www.nvml.nl inlogt met uw lidnummer (relatienummer) en geboortedatum, dan vindt u deze artikelen in de tabel onderaan de pagina die opent.

Arbeidsmarkt

Analist zoekt werkkring

Bent u op zoek naar een baan als biomedisch laboratoriummedewerker? Dan is deze rubriek misschien wat voor u! Als beroepsvereniging behartigt de NVML ook de belangen van de individuele biomedisch laboratoriummedewerker. Aangezien veel werkgevers ook Analyse lezen, is dit bij uitstek de plek om je als werkzoekende te profileren. Deze mogelijkheid is net zo goed voor mensen zonder baan als zij die van baan willen veranderen.

Iedere werkzoekende in het werkveld van de biomedisch laboratoria kan een melding plaatsen (NVML-leden gratis, niet leden € 25,- administratiekosten). De NVML is in het bezit van het volledige cv van de werkzoekende en behandelt dit vertrouwelijk. Geïnteresseerde werkge-

vers kunnen via de NVML het cv tegen een vergoeding van € 50,- per cv opvragen. Overige informatie is te vinden op de website: www.nvml.nl, pagina vacatures. Deze advertentie staat ook op de website.

Analist medische microbiologie

Na een leuke en leerzame periode van twee jaar in Suriname, ben ik vanaf juli/augustus 2015 op zoek naar een nieuwe uitdaging als microbiologisch analist, kwaliteitsfunctionaris of leidinggevende op een laboratorium in Nederland.

Opleiding:

HLO medische microbiologie, diverse aanvullende cursussen op het gebied van microbiologie en kwaliteit (ISO 15189).

Werkervaring:

Negen jaar medische microbiologie: bacteriologie, moleculaire diagnostiek, virologie (celkweek)

Twee jaar huisartslaboratorium Suriname: klinische chemie, ISO 15189:2012

CV-nummer: 2015-01

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Cursussen, post-hbo en maatwerkopleidingen Life Sciences

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

Titel: Morfologie van het Urinesediment
Datum: 4 juni 2015 (9.30 – 17.00 uur)
Kosten: € 386,00
Locatie: Nijmegen

Titel: Labmanagement: Communicatie (NIEUW!)
Start: 8 september 2015 (4 dagen 9.00-13.00 uur)
Kosten: € 795,00
Locatie: Nijmegen

Titel: Labmanagement: Projectmanagement (NIEUW!)
Start: 8 september 2015 (3 dagen 14.00-18.00 uur)
Kosten: € 825,00
Locatie: Nijmegen

Titel: Celkweek
Datum: 17 september 2015 (9.00-16.30 uur)
Kosten: € 542,00
Locatie: Nijmegen

Titel: Labmanagement: Kwaliteitszorg (NIEUW!)
Start: 29 september 2015 (4 dagen 14.00-17.00 uur)
Kosten: € 795,00
Locatie: Nijmegen

Titel: Bloedbankkunde
Start: 29 september 2015 (11 dagen 18.00-21.00 uur)
Kosten: € 1.117,00
Locatie: Amsterdam

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

Titel: Workshop NGS in de microbiologie diagnostiek
Data: 27 mei 2015
Inschrijven: vóór 15 april 2015
Cursusprijs: € 480,-

Titel: Immunohistochemie/ELISA voor beginners
Data: 3, 10 en 11 november 2015
Inschrijven: vóór 22 september 2015
Cursusprijs: € 1.060,-
(bij inschrijving vóór 25 augustus 2015 € 965,-)

Titel: Masterclass Immunohistochemistry
Data: 12 juni 2015
Inschrijven: vóór 1 mei 2015
Cursusprijs: € 480,- (bij inschrijving vóór 4 april 2015 € 435,-)

Titel: ELISA theorie: achtergronden en kwaliteitsaspecten
Data: 1 en 8 oktober 2015
Inschrijven: vóór 20 augustus 2015
Cursusprijs: € 720,- (bij inschrijving vóór 23 juli 2015 € 655,-)

Titel: Urineonderzoek: achtergronden en interpretatie van de teststrip en het sediment
Data: 5 november 2015
Inschrijven: vóór 24 september 2015
Cursusprijs: € 390,-
(bij inschrijving vóór 25 augustus 2015 € 350,-)

Titel: GMP Basis
Data: 1 en 2 juni 2015
Inschrijven: vóór 20 april 2015
Cursusprijs: € 525,- (geen kortingsregeling mogelijk)

Titel: Validatie van geautomatiseerde systemen
Data: 27 mei 2015
Inschrijven: vóór 15 april 2015
Cursusprijs: € 695,- (geen kortingsregeling mogelijk)

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: cbd.hsleiden.nl, tel: 071-518 87 53, fax: 071-518 84 15, e-mail: cbd@hsleiden.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 Primer en probe design
Data: 16 en 17 juni 2015
Inschrijven: vóór 5 mei 2015
Cursusprijs: € 740,- (bij inschrijving vóór 7 april € 675,-)

Titel: Scholingsdag Moleculaire Diagnostiek
Data: 4 juni 2015
Inschrijven: vóór 23 april 2015
Cursusprijs: € 350,- (bij inschrijving vóór 27 maart € 320,-)

Titel: Workshop diagnostiek van protozoaire darminfecties
Data: 21 mei 2015
Inschrijven: vóór 9 april 2015
Cursusprijs: € 520,-

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: 10, 17 en 24 november 2015
Omvang: 3 middagen
Locatie: Rotterdam (Erasmus MC)
Kosten: € 600,-

Titel: Medische Immunologie
Datum: 17 en 24 september, 1, 8, 15 en 29 oktober, 5, 12, 19 en 26 november 2015
Omvang: 10 avonden
Locatie: Utrecht (Spectra Facility)/Rotterdam (Erasmus MC)
Kosten: € 950,-

Voor meer informatie over deze cursus verwijs ik u graag naar onze website: 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

April	2	NVML-cursus Flowcytometrie van lymfoproliferatieve aandoeningen	Utrecht
	8	Start NVML-cursus Meewerkend Leidinggevende (B)	Utrecht
	14	Conferentie pre- en neonatale screening: de impact van innovatie (RIVM)	Utrecht
	15	NVKC Voorjaarssymposium voor leidinggevend	Veldhoven
	21	Start NVML-cursus Stagebegeleiding (B)	Utrecht
	23	NVML-cursus Hemoglobinopathiën	Utrecht
Mei	21	Start NVML-cursus Malaria diagnostiek	Rotterdam
	21	ALV	nog onbekend
	21	NVML-middagsymposium Sociale Belangen	Utrecht
	21	BCF Career Event	Amsterdam
Juni	2	Start NVML-cursus Moleculair Biologische Technieken	Utrecht
September	24	NVML-symposium Fertiliteit (LFN)	Amersfoort
Oktober	1	NVML-cursus Hemoglobinopathiën	Utrecht
	15	NVML-congres Allergie	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.

* Nadere informatie via LinkedIn

SortPro bloedbuis sorteerder



**SortPro in actie:
NVML Congres
Nijkerk, 26 maart**

- Identificatie bloedbuizen
- Dopkleur herkenning
- Aanmelden bij LIS
- Verdelen in ladebakjes

ASP Lab Automation
Automated Sample Processing

www.asplabauto.com

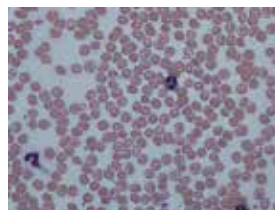
Index Analyse 2014 op de website

Vanaf 4 maart is het register van Analyse's uit 2014 op de website van NVML te vinden.

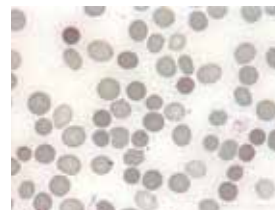
Het overzicht staat op www.nvml.nl bij 'Analyse' onder het kopje 'Archief'.

Rectificatie

In het artikel 'Membraandeficiënties bij de erythrocyt' van Patrick Kromhout in Analyse nummer 1 2015 op pagina 4 tot en met 7 is een fout gemaakt bij de afbeeldingen. Figuur 9 en 10 zijn dubbel afgedrukt en figuur 11 en 12 ontbreken. Hieronder figuur 11 en 12.



Figuur 11 Microscopisch beeld van schietschijfcellen.



Figuur 12 Microscopisch beeld van sferocyten.



VACUETTE® GLUCOMEDICS Tubes

Effectieve remming van GLYCOLYSE door directe monsterstabilisatie



- 48 uur stabilisatie van de glucosewaarde op kamertemperatuur
- Accurate analyseresultaten voor diabetes diagnostiek
- Verhoogde kwaliteit van glucosebepalingen door effectieve glycolyse remming
- Klein volume: 2 ml