

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

Zelf bloedprikken scheelt gedoe!

De analyse van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine uit *dried blood spots*



Verbeteren van moleculaire surveillance van
mazelen in Nederland

Casus klinische chemie-hematologie

Programma Congres Kwaliteit

Coronabeleid NVML

Lyme diagnostiek volgens de CBO richtlijn

Screening ELISA

- ✓ Lysaat + Vlse recombinant geeft hoge sensitiviteit
- ✓ 4-PL methode: betrouwbare kwantificering en reproduceerbare resultaten
- ✓ Optimale specificiteit door pre-absorptie van kruis reagerende antistoffen
- ✓ Betrouwbare detectie van intrathecale antistoffen in liquor (Reiber methode)



Immunomat™

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



virion\serion
Your Partner in Infectious Serology

Confirmatie line-blot

Zeer specifiek en sensitief op basis van immuno-dominante Borrelia recombinant-antigenen.

- ✓ Detecteert de klinisch belangrijkste genotypes:
 - B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, B. spielmanii en B. bavariensis.
 - VlsE van verschillende genotypes
 - OspC van alle genotypes
 - P18 (Decorin binding protein A = DbpA) van alle genotypes
- ✓ Breed pakket line-blots beschikbaar

Carl

Volledig automatische strip processor met interpretatie software en volledige LIS-connectiviteit.

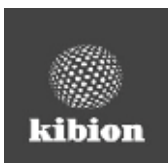


MIKROGEN
DIAGNOSTIK

Kibion® Dynamic

13C- ademtest-systeem voor o.a. Helicobacter pylori (UBT)

- ✓ Maakt gebruik van detectors van niet-radioactieve stabiele isotopen
- ✓ Op basis van infrarood technologie
- ✓ Meerdere 13C-ademtesten in één apparaat
- ✓ Eenvoudig en snel



Nieuw: Snelle diagnose CONVID-19

- ✓ Snelle, accurate, klinisch relevante resultaten, voor kostenbesparende zorg.
- ✓ Bi-directionele koppeling, random access, automatische order entry en resultaten rapportage. Schaalbare configuratie.

Respiratory Pathogen Panel en Blood Culture Identification Panels. Binnenkort leverbaar: Gastro-enterologie panel en Meningitis panel.

Nieuw

ePlex



Kwaliteit en service voor
in-vitro diagnostica

MEDIPHOS
MEDICAL SUPPLIES

T: 0317-351838
www.mediphos.com

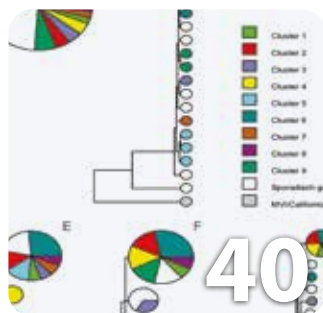




36 Zelf bloedprikken scheelt gedoe! *De analyse van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine uit dried blood spots*

M. Vos-van der Meer, Dr. Y.A. Bijleveld, laboratorium van de apotheek AmsterdamUMC, locatie AMC, Amsterdam.

Ziek zijn is op vele manieren belastend voor patiënten. Niet enkel de ziekte zelf, maar ook het heen-en-weer reizen naar het ziekenhuis maakt het zwaar. Om die reden hebben wij een methode opgezet voor het bepalen van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine in dried blood spots (DBS) voor niertransplantatie patiënten van ons ziekenhuis. Met DBS kan de patiënt thuis een bloedmonster afnemen en met de post versturen naar ons laboratorium, waar deze wordt geanalyseerd. Met de resultaten kan de behandelend arts de behandeling vervolgens optimaliseren.



40 Verbeteren van moleculaire surveillance van mazelen in Nederland

R. Bodewes, L. van de Nes-Reijnen, F. Zwagemaker, R. Kohl, J. Kerkhof, R. de Swart, I. Veldhuijzen

Mazelen wordt veroorzaakt door een membraanvirus met een enkelstrengs niet-gesegmenteerd RNA genoom, dat behoort tot de familie van de *Paramyxoviridae*. Ongeveer tien dagen na infectie met het mazelenvirus ontwikkelen mensen koorts, hoesten, verkoudheid en conjunctivitis. Enkele dagen later ontstaat pas de kenmerkende rode huiduitslag. Daarnaast kan het mazelenvirus ook middenoorontsteking en diarree en soms longontsteking, of hersenontsteking veroorzaken.



44 Erfelijke hemorragische teleangiëctasieën, deel 2

J. Hessels, Dr. J.J. Mager

Teleangiëctasieën op de huid en het wangslimvlies zijn aanwezig bij 50 tot 80% van de patiënten en nemen in aantal toe met het ouder worden. De cutane teleangiëctasieën (zie figuur 2) bevinden zich voornamelijk op de lippen, tong en vingers. Bloedingen kunnen voorkomen, maar zijn zelden klinisch relevant. De voornaamste klacht is van cosmetische aard.

48 Casus klinische chemie-hematologie

49 Chemometrie draagt in laboratoria bij aan kwaliteitszorg, deel 2

52 Historisch labwerk

55 Van het bestuur

57 Congres kwaliteit

58 Cao nieuws

58 Corona beleid NVML

58 Aanmelden cursussen

59 Arbeidsvitamine

60 Vaste prik

61 Wist je dat...

61 Algemene Ledenvergadering NVML

62 E-learning module 'Vitamine B12 deficiëntie'

62 Opleidingen

63 NVML Avondnascholing medische microbiologie: 'MDL-infecties'

63 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.

Redactievoordracht en eindredactie

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

Redactie

mw. R. Blom, bureaumedewerker NVML
mw. L. Lauppe, Nova College, Beverwijk
dhr. I.C. Schut, Sanquin Plasmaproducts, Amsterdam
mw. P. Glasius, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar
mw. B. Nikolov, afdeling Laboratoriumtechniek, Nova College, Beverwijk
mw. A.P.C. Barends-Kraak, Afdeling Klinische Chemie, ErasmusMC, Rotterdam

Opzegging

Informatie op de website:
www.nvml.nl/lid-woorden

Vormgeving en opmaak

Interface Communicatie, Ede
www.ifcommunicatie.nl

Coverfoto

www.shutterstock.com

Druk

Vellendrukkerij BDU Barneveld

Advertentie-exploitatie

Business Service Centre
Mw. M. van der Vegt
Tel.: 0572 - 820995
e-mail: info@mi-communicatie.nl

Oplage

2500 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2020

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 3: 22 mei 2020

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld over opleidingen) voor Analyse 3 graag uiterlijk 15 april tegemoet. Analyse 3 is het gezamenlijk blad en verschijnt op 10 juni.

Copyright

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

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

Zelf bloedprikken scheelt gedoe!

De analyse van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine uit *dried blood spots*

M. Vos-van der Meer, Dr. Y.A. Bijleveld, laboratorium van de apotheek AmsterdamUMC, locatie AMC. Amsterdam.

Ziek zijn is op vele manieren belastend voor patiënten. Niet enkel de ziekte zelf, maar ook het heen-en-weer reizen naar het ziekenhuis maakt het zwaar. Om die reden hebben wij een methode opgezet voor het bepalen van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine in *dried blood spots* (DBS) voor niertransplantatie patiënten van ons ziekenhuis. Met DBS kan de patiënt thuis een bloedmonster afnemen en met de post versturen naar ons laboratorium, waar deze wordt geanalyseerd. Met de resultaten kan de behandelend arts de behandeling vervolgens optimaliseren.

Achtergrond

Niertransplantatie patiënten moeten regelmatig naar de polikliniek van het ziekenhuis komen om bloed te laten afnemen waarin de spiegel van tacrolimus of ciclosporine (geneesmiddelen tegen afstoting van de getransplanteerde nier) en de hoeveelheid kreatinine (een maat voor de nierfunctie) worden bepaald. Aansluitend volgt een polibezoek bij de arts. Echter, de resultaten zijn dan nog niet bekend. De arts kan derhalve niet meteen een dosisaanpassing voorschrijven indien blijkt dat de geneesmiddelspiegel niet optimaal is. Bij een te lage spiegel lopen patiënten namelijk kans op afstoting van de nier en bij een te hoge spiegel is er kans op bijwerkingen. De dosisaanpassing zal op een later moment gebeuren, waarbij er alsnog telefonisch contact met de patiënt opgenomen wordt hierover. Het is efficiënter om deze resultaten reeds tijdens het polibezoek beschikbaar te hebben. Bloedafname thuis door de patiënt zelf met behulp van DBS zou hierin kunnen voorzien.

De bepaling van geneesmiddelspiegels uit DBS is niet nieuw. Er zijn vele publicaties hierover beschikbaar [ref 1-4]. Echter, de implementatie in de praktijk blijkt lastig te zijn. [ref 5]. Zo zijn er naast de bepaling van de geneesmiddelspiegel vaak andere bloedwaardes relevant om een goed beeld van de klinische situatie van de patiënt te krijgen. Deze moeten derhalve uit dezelfde DBS bepaald kunnen worden. Ook moeten patiënten het zien zitten om zichzelf te prikken en moeten ze dit

op de juiste dag en/of het juiste tijdstip doen. Het is daarom noodzakelijk om de patiënten goede instructies te geven.

Instructies voor de patiënt

De patiënten worden de eerste keer tijdens het polibezoek geïnstrueerd in het afnemen van bloedmonsters met

behulp van DBS. Door middel van een vingerprik moet een druppel bloed op een DBS kaart worden gedruppeld. Deze kaart bestaat uit speciaal papier (Whatman 903) waarop het bloed gelijkmatig uitvloeit. Op de kaart staan voorbedrukte cirkels die aangeven waar gedruppeld moet worden (zie foto 1). Het is van belang dat de



Het prik materiaal



Foto 1



Foto 2



Foto 3

druppel op het papier valt en niet met de vinger op het papier wordt gesmeerd. Ter ondersteuning zijn door ons een instructiefolder en –film ontwikkeld. De patiënt krijgt na de instructie een 'kit' mee naar huis waarin een vingerprikker, de DBS kaart, de instructiefolder (met verwijzing naar de instructiefilm) en een antwoordenvolp van het AUMC zitten. Na afname kan de patiënt de DBS kaart per post naar ons laboratorium sturen. Er zijn geen speciale voorwaarden verbonden aan het versturen hiervan met de reguliere post.

Eenmaal in het laboratorium wordt de DBS kaart visueel beoordeeld. Hierbij is het van belang dat de cirkel op de kaart volledig gevuld is met bloed. Ook mag het bloed op de kaart niet uitgesmeerd zijn. Wanneer aan alle eisen is voldaan zal overgegaan worden tot analyse.

Analysemethode

Met behulp van een puncher van 8 mm wordt een cirkel (spot) met het opgedroogde bloed uit de DBS kaart geëxtraheerd m.b.v. een mengsel van methanol (incl. de interne standaard ascomycine) en water (incl. de interne standaard kreatinine-13C₃,D₃). De spot wordt vervolgens 15 min. in een ultrasoonbad geplaatst en het extract wordt in een HPLC vial met *insert* overgebracht.

Er wordt 10 µl van het extract geïnjecteerd voor de bepaling van tacrolimus en ciclosporine en 0,2 µl voor de bepaling van kreatinine. Dit betekent dat zowel de geneesmiddelspiegel als het kreatinine gehalte bepaald kunnen worden uit één spot.

De kalibratiereeks bestaat uit verschillende concentraties kalibratiestan-

daarden tacrolimus, ciclosporine en kreatinine-D₃ in volbloed (zie tabel 1). Van elke kalibratiestandaard wordt 50 µl op een blanco DBS kaart gebracht. Omdat kreatinine een lichaamseigen stof is en derhalve altijd in wisselende concentraties in blanco bloed aanwezig zal zijn, wordt kreatinine-D₃ gebruikt om de kalibratiereeks te maken. Kreatinine-D₃ heeft dezelfde eigenschappen als kreatinine, maar een andere massa, waardoor ze apart gedetecteerd kunnen worden. Zo kan de patiëntenmatrix (volbloed) alsnog gebruikt worden voor het bereiden van de kalibratiereeks.

Voor de analyse van tacrolimus en ciclosporine wordt gebruik gemaakt van een Hypurity C18 (50 x 2,1 mm, 3µm) kolom. Voor de analyse van kreatinine wordt gebruik gemaakt van een XSelect HSS T3 (100 X 2,1 mm, 2,5 µm) kolom. Voor chromatografisch scheiding wordt gebruik gemaakt van een binaire gradiënt met eluens A: ultrapuur water + 24mM mierenzuur/0,03mM natriumformiaat en eluens B: methanol + 24mM mierenzuur/0,03mM natriumformiaat.

Voor het gradiëntprofiel van de bepaling tacrolimus en ciclosporine en kreatinine, zie tabel 2 en respectievelijk tabel 3.

Zoals Klak et al. [ref 1] beschreven heeft, dient er rekening gehouden te worden met een aantal pre-analytische aspecten alvorens een dergelijke methode opgezet kan worden, wij hebben daarom een uitgebreide methode validatie uitgevoerd.

Methode validatie

De volgende parameters zijn gevalideerd volgens interne protocollen: kalibratie, juistheid, precisie, matrix effect, stabiliteit, hematocriet correctie, spot-naast-spot *carry over*, spot volume, extractie efficiëntie en methode

vergelijking.

Tijdens de eerste run zijn alle kalibratiestandaarden in duplo gemeten. Bij run 2 t/m 6 werden alle kalibratiestandaarden in enkelvoud gemeten op minimaal 2 verschillende dagen. Voor alle componenten en per run werden correlatie coëfficiënten (R^2) berekend. Deze waren allen conform de eis van >0,990. De gebruikte curveparameter is een lineaire weging 1/x voor zowel tacrolimus en ciclosporine als kreatinine.

Juistheid en precisie

De juistheid en precisie werden berekend op verschillende concentratie niveaus (laagste- (LLOQ), middelste- (MLQ) en hoogste (HLQ) kwantificeerbare concentratie (en 2-3 maal LLOQ (LOW), zie tabel 1). Tijdens de 1^e validatierun zijn alle concentraties in 6-voud gemeten en in enkelvoud tijdens run 2 t/m 6. Met de eerste gemeten waarden van run 1 en de waarden uit run 2 t/m 6 werd de *between run* precisie per concentratie berekend. Uit alle resultaten van runs 1 t/m 6 werden de gemiddelde juistheden per concentratie bepaald. Alle resultaten voldeden aan de eis voor de juistheid van 80-120% voor de LLOQ en 85-115% voor LOW, MLQ en HLQ. Tevens voldeden de resultaten aan de eis voor de precisie van maximaal 20% voor LLOQ en maximaal 15% voor LOW, MLQ en HLQ.

Stabiliteit

De stabiliteit is bepaald door de concentraties LOW en HLQ voor alle componenten te bewaren bij kamertemperatuur (gedurende 24 uur, 48 uur en 1 week), in de koelkast (gedurende 7 dagen en 2 weken) en in de vriezer (-20 °C gedurende 6 maanden) en daarna te bepalen op

een verse kalibratiereeks. Alle testen vielen binnen de eis van $\pm 15\%$ van de nominale concentratie.

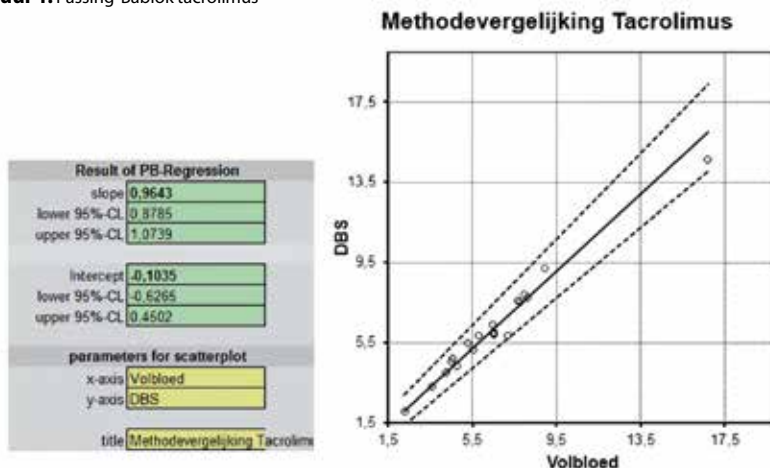
Hematocriet correctie

Hematocriet is het volume van het bloed dat door de rode bloedcellen

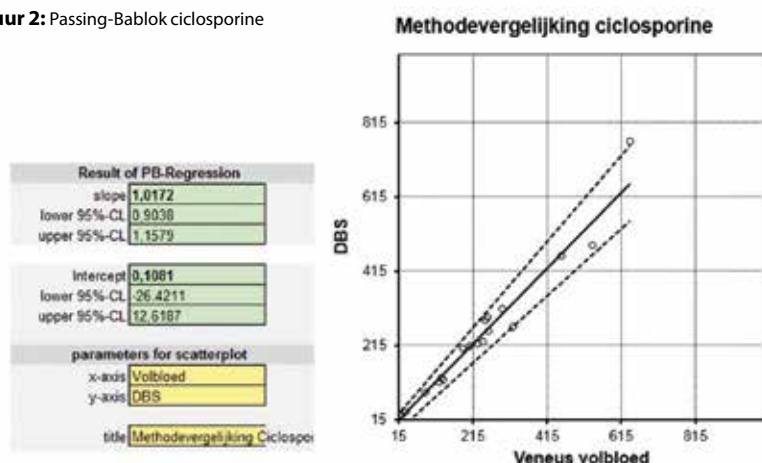
(erythrocyten) wordt ingenomen, weergegeven als een fractie van het totale bloedvolume. Het hematocriet is verantwoordelijk voor de mate van uitvloeijing van het bloed over het papier van de DBS kaart. Bij een hoog hematocriet gehalte kan het bloed

bijvoorbeeld minder goed uitvloeien. Het Whatman 903 papier van de DBS kaart is zo ontworpen dat deze de druppel gelijkmatig doet uitvloeien. In de literatuur is tevens aangetoond dat het Whatman 903 papier geschikt is voor de bepaling van tacrolimus, ciclosporine en creatinine in DBS zonder een correctie te hoeven toepassen. [refs 1-4].

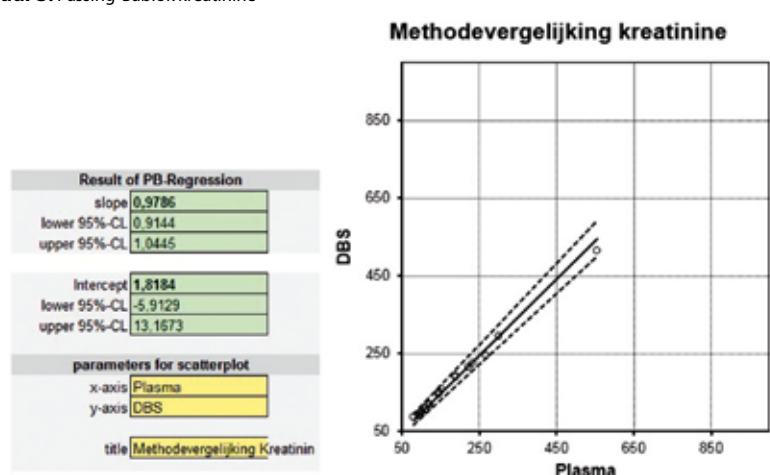
Figuur 1: Passing-Bablok tacrolimus



Figuur 2: Passing-Bablok ciclosporine



Figuur 3: Passing-Bablok creatinine



Spot volume

De bloeddruppel die de patiënt op de DBS kaart laat vallen kan uiteraard variëren in volume. Dit betekent dat de variatie in druppelgrootte geen invloed heeft op de gemeten concentratie wanneer altijd dezelfde grootte spot (8 mm) uit gestanst wordt. Om dit te controleren werden verschillende hoeveelheden bloed (30, 50 en 70 μ l LOW en HLQ) op een blanco DBS kaart gedruppeld. Deze werden vervolgens uit gestanst en geanalyseerd. De gevonden concentraties weken voor alle componenten niet meer dan 15% af van de nominale concentratie. Het volume gedruppeld bloed is derhalve niet van invloed op de analyse, mits de spot volledig gevuld is met het bloed.

Methode vergelijking

Om te controleren of de analysemethoden voor het bepalen van tacrolimus en ciclosporine in veneus afgenomen volbloed (standaard methode) en uit DBS gelijk zijn is er een vergelijking uitgevoerd. Er zijn 20 veneus afgenomen volbloed patiënten monsters gemeten met de standaard methode. Deze monsters zijn vervolgens op een DBS kaart gepipetteerd en geanalyseerd met de DBS methode. De resultaten zijn met elkaar vergeleken door onder andere Passing-Bablok regressie. De resultaten van de Passing-Bablok staan weergegeven in figuren 1, 2 en 3.

In alle gevallen omvat het 95% betrouwbaarheidsinterval van de helling (*slope*) en de as afsnede (*intercept*) het getal 1 en respectievelijk 0. Derhalve zijn beide methodes vergelijkbaar.

Tijdens de patiënten instructie wordt tegelijkertijd zowel volbloed veneus afgenomen als middels DBS. Op basis van deze resultaten kan uitgezocht

Tabel 1: concentraties kalibratiereeks en controles

	Tacrolimus (µg/L)	Ciclosporine (µg/L)	Kreatinine (µmol/L)
Standaard 1	1,00	10,0	10,0
Standaard 2	2,00	20,0	20,0
Standaard 3	2,50	25,0	50,0
Standaard 4	5,00	50,0	75,0
Standaard 5	10,0	100	100
Standaard 6	25,0	250	200
Standaard 7	60,0	600	500
Standaard 8	-	1200	1000
Controle LLOQ	1,00	10,0	10,0
Controle LOW	5,00	50,0	30,0
Controle MLQ	10,0	100	100
controle HLQ	50,0	950	750

Tabel 2: Gradientprofiel tacrolimus en ciclosporine.

	Tijd (min.)	A%	B%
0	0.00	70	30
1	0.36	70	30
2	0.37	25	75
3	1.62	17	83
4	1.63	5	95
5	2.62	Stop	Stop

Tabel 3: Gradientprofiel kreatinine.

	Tijd (min)	A%	B%
0	0.00	95	5
1	1.00	85	15
2	2.00	5	95
3	2.10	95	5
4	3.50	Stop	Stop

worden of er een verschil is tussen een veneuze volbloed afname en een DBS afname. De afname van DBS gebeurt namelijk uit andere bloedvaten dan de veneuze afname wat in theorie een verschil in concentratie kan geven. Tot nu is bij 5 patiënten deze vergelijking uitgevoerd en voor alle patiënten is het verschil <15%. Er hoeft dus niet gecorrigeerd te worden voor de plek van afname.

Conclusie

Wij hebben een methode opgezet en gevalideerd voor de bepaling van tacrolimus, ciclosporine en kreatinine in DBS m.b.v LC-MS/MS. Deze methode wordt reeds in de praktijk gebruikt voor niertransplantatie patiënten in het AUMC.

In de toekomst willen we de analyse-methode uitbreiden met mycophenolzuur; een immunosuppressivum dat tevens veel gebruikt wordt in deze patiëntenpopulatie. Daarnaast zal het bepalen van antibiotica, zoals tobramycine bij patiënten met cystische fibrose, in DBS worden ontwikkeld.

Deze manier van monsters nemen is patiëntvriendelijk en efficiënt en kan ook klinisch worden toegepast. Denk daarbij aan patiënten waarbij het afnemen van kleine hoeveelheden bloed zeer wenselijk is (o.a. pasgeboren baby's en kleine kinderen).

Over de auteurs

M. Vos- van der Meer is sinds 7 jaar werkzaam als research analist in het laboratorium van de apotheek. Ze heeft in 2013 de studie Analytische Chemie gevolgd aan de HU afgerond. Dr. Y.A. Bijleveld is ziekenhuis-apotheeker. Ze heeft de studie Farmacie aan de UU in 2003 afgerond. De opleiding tot ziekenhuisapotheker heeft ze gevolgd in het AMC (2004-2008). Sindsdien is ze werkzaam als ziekenhuisapotheker en verantwoordelijk voor het Laboratorium van de Apotheek.

Literatuur

1. Klak A, Pauwels S, Vermeersch P. Preanalytical considerations in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants with dried blood spots. *Diagnosis* (Berlin, Ger. 2019;6(1):57-68.
2. Koster RA, Alffenaar JWC, Greijdanus B, Uges DRA. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus

and cyclosporin A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery. *Talanta* [Internet]. 2013;115:47-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2013.04.027>

3. Martial LC, Hoogtanders KEJ, Schreuder MF, Cornelissen EA, Van Der Heijden J, Joore MA, et al. Dried Blood Spot Sampling for Tacrolimus and Mycophenolic Acid in Children: Analytical and Clinical Validation. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):412-21.
4. Veenhof H, Koster RA, Alffenaar JWC, Berger SP, Bakker SJL, Touw DJ. Clinical Validation of Simultaneous Analysis of Tacrolimus, Cyclosporine A, and Creatinine in Dried Blood Spots in Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2017;101(7):1727-33.
5. Veenhof H, Koster RA, Alffenaar JWC, Touw DJ. Trage implementatie dried blood spots in routinezorg. *Pharmaceutisch weekblad.* 2017; 152(8):20-21

Verbeteren van moleculaire surveillance van mazelen in Nederland

Rogier Bodewes^{1,3}, Linda van de Nes-Reijnen^{1,3}, Florian Zwagemaker¹, Robert Kohl^{1,3}, Jeroen Kerkhof^{1,3}, Rik de Swart^{2,3}, Irene Veldhuijzen¹

¹ Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven

² Department of Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam

³ WHO Nationaal Referentielaboratorium voor mazelen en rubella (RIVM en Erasmus MC)

Mazelen wordt veroorzaakt door een membraanvirus met een enkelstrengs niet-gesegmenteerd RNA genoom, dat behoort tot de familie van de *Paramyxoviridae*. Ongeveer tien dagen na infectie met het mazelenvirus ontwikkelen mensen koorts, hoesten, verkoudheid en conjunctivitis. Enkele dagen later ontstaat pas de kenmerkende rode huiduitslag. Daarnaast kan het mazelenvirus ook middenoorontsteking en diarree en soms longontsteking, of hersenontsteking veroorzaken. Infectie met mazelenvirus leidt tot een soms jarenlang durende verzwakking van het immuunsysteem, waardoor personen die geïnfecteerd zijn geweest met mazelenvirus langdurig een grotere kans hebben op infecties met andere ziekteverwekkers (1, 2). In zeer zeldzame gevallen kan infectie met mazelenvirus resulteren in een fatale hersenontsteking (subacute scleroserende panencefalitis; SSPE), die zich pas 7 tot 10 jaar na infectie openbaart.

Er is een effectief en veilig vaccin tegen mazelen beschikbaar, dat sinds 1976 in het Nederlandse rijksvaccinatieprogramma is opgenomen. Na invoering van dit vaccin daalde het aantal mazelengevallen. Op dit moment wordt het mazelenvaccin aangeboden aan alle kinderen van 14 maanden en 9 jaar oud. Om verspreiding van mazelen te voorkomen is een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad nodig, bij voorkeur hoger dan 95%. De vaccinatiegraad van kinderen op 2-jarige leeftijd is 92,9% voor 1 vaccinatie en van kinderen op 10 jarige leeftijd 89,5% voor 2 vaccinaties (3). De laatste grote uitbraak van mazelen in Nederland was in 2013-2014, waarbij in totaal 2700 gevallen gerapporteerd zijn (4). Het daadwerkelijke aantal gevallen was waarschijnlijk ruim tien keer hoger (5). Na deze uitbraak waren er een aantal jaar zeer weinig gevallen van mazelen in Nederland. In de afgelopen jaren is in Nederland het aantal gerapporteerde mazelengevallen toegenomen; in 2017, 2018 en 2019 zijn er respectievelijk 16, 24 en 84 gevallen gemeld. Hieronder waren 12 kinderen jonger dan 14 maanden (10%), dus nog voordat ze volgens het Rijksvaccinatieprogramma gevaccineerd zouden worden. Ook werden in totaal 34

personen (27%) in het ziekenhuis opgenomen.

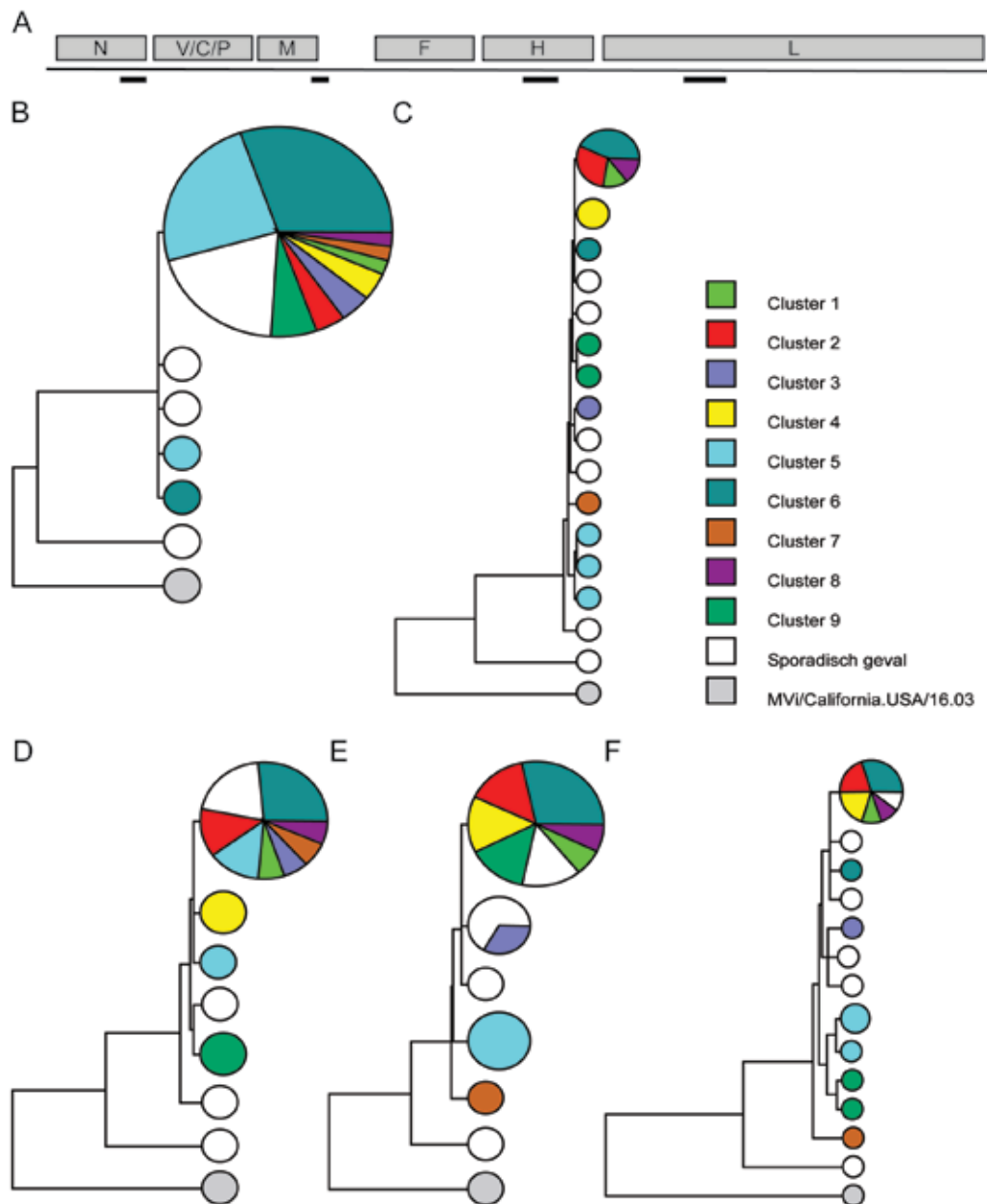
In het 'Global Vaccine Action plan 2011-2020' van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is besloten om te streven naar eliminatie van mazelen en rubella in verschillende delen van de wereld. In de afgelopen jaren is wereldwijd echter een stijging van het aantal mazelengevallen waargenomen. In 2018 veroorzaakte mazelen wereldwijd meer dan 140.000 sterfgevallen, voornamelijk kinderen onder de 5 jaar (6). In 2019 zijn er in Europa 10 personen gemeld die zijn overleden als gevolg van mazelenvirus infectie en hebben door verschillende uitbraken vier landen hun 'mazelen eliminatie status' verloren (7, 8).

Moleculaire surveillance van mazelen: doel

Wereldwijd wordt voor individuele landen bijgehouden of er in een bepaalde periode sprake is van endemische aanwezigheid van mazelen. Er wordt gesproken van endemische transmissie van mazelenvirus als er continue transmissie van een inheems of geïmporteerd mazelenvirus is gedurende minimaal 12 maanden (9). In Nederland is dat de afgelopen jaren

niet het geval geweest door de hoge graad van immuniteit van de Nederlandse bevolking. Zelfs bij de laatste grote uitbraak van mazelen in Nederland (2013) stopte de transmissie van het mazelenvirus na een periode van ongeveer 10 maanden. De uitbraak beperkte zich met name tot specifieke regio's in Nederland waar de vaccinatiegraad lager is dan het landelijk gemiddelde, wat nog eens onderstreept dat de rest van Nederland goed is beschermd.

In Nederland is mazelen een meldingsplichtige ziekte in groep B2. Doordat alle vastgestelde mazelengevallen in principe dus gemeld worden, kan er inzicht worden verkregen in de verspreiding van mazelenvirus in Nederland. Om meer inzicht te krijgen in de verspreiding van mazelenvirussen in Nederland en wereldwijd, is naast epidemiologisch onderzoek ook een goede moleculaire surveillance nodig. Moleculaire surveillance maakt gebruik van de genetische informatie van een pathogeen om transmissie/verspreidingsroutes in kaart te brengen. Door middel van het combineren van resultaten uit het bron- en contactonderzoek met de gegevens van moleculaire surveillance kunnen transmissieketens in kaart worden gebracht.



Figuur 1. Analyse van nucleotide sequenties van 23 mazelenvirussen gedetecteerd in Nederland in 2019. Om de moleculaire resolutie te vergroten zijn sequenties van verschillende delen van het mazelenvirus bepaald, waarbij de zwarte balkjes de amplicons van het genoom weergeven (A), waaronder de N450 (B), de gedeeltelijke M-F NCR (D), het gedeeltelijke H gen (E) en L gen (F) en al deze delen bij elkaar (C). De dendrogrammen (gemaakt met Bionumerics versie 7.6.3) geven inzicht in de genetische variatie tussen de verschillende virussen, waarbij genetische identieke virussen zijn samengevoegd in cirkels (met taartpunten). De grootte van de cirkels geeft het aantal virussen weer en de verschillende kleuren van de taartpunten de mazelenclusters waartoe deze virussen behoren. MVI/California.USA/16.03 is gebruikt als referentiestam (genotype D7).

Doordat mazelenvirussen genetisch erg stabiel zijn, duidt de aanwezigheid van virussen die genetisch van elkaar verschillen er op dat er zeer waarschijnlijk geen sprake is van een epidemiologische link. In het geval dat er bij verschillende individuele gevallen van mazelen genetisch identieke virussen worden gevonden, zou dit er op kunnen wijzen dat er sprake is van een gemeenschappelijke bron of dat ze behoren tot dezelfde transmissieketen.

Moleculaire surveillance van mazelen: uitvoering volgens de WHO

Ondanks de genetische stabiliteit van het virus, bevat het in totaal 15,384 nucleotiden grote genoom van het mazelenvirus enkele gebieden die meer genetische variatie vertonen dan andere gebieden. Vanuit de WHO is gekozen om de 450 nucleotiden, coderend voor de C-terminus van het nucleoproteïne gen (N450), te gebruiken voor de genotypering. Dit is

een regio met genetisch relatief veel variatie. Op basis van de genetische verschillen tussen de virussen, zijn er acht verschillende groepen onderscheiden door de WHO, groepen A tot en met H. Binnen die groepen worden er nog weer verschillende subgroepen of genotypen onderkend, waarvan er nu in totaal 24 onderscheiden kunnen worden.

De vaccinstammen behoren allen tot genotype A, en de op dit moment wereldwijd meest voorkomende geno-

typen zijn B3 en D8 (10). Volgens de beschikbare gegevens circuleren er al enkele tientallen jaren geen genotype A wildtype virussen meer. Om de genotyperingen uit te voeren zijn door de WHO duidelijke protocollen en primer-sets vastgesteld, zodat laboratoria in verschillende delen van de wereld deze genotypering op dezelfde manieren uitvoeren. Ook worden er vanuit de WHO rondzendingen verzorgd voor de genotyperingen, waarmee de kwaliteit van de data gewaarborgd blijft. Verkregen sequenties worden door laboratoria verstuurd naar de online database 'Measles nucleotide surveillance' (MeaNS; www.who-measles.org). Hierdoor kan er inzicht worden gekregen in genetische varianten van mazelenvirussen die er circuleren. Voor moleculaire surveillance kunnen alle monsters gebruikt worden waar mazelenvirus RNA gedetecteerd kan worden door middel van kwantitatieve reverse transcriptase PCR (q-RT PCR). In de praktijk gaat het vrijwel altijd om speekselmonsters, keeluitstrijken of urinemonsters. Ook andere monsters, bijvoorbeeld serum of vingerprik bloedmonsters op filterpapier, kunnen gebruikt worden voor genotypering. In het geval dat er in een medisch microbiologisch laboratorium genetisch materiaal van mazelenvirus is gedetecteerd door middel van q-RT PCR in klinische monsters van een patiënt, wordt vervolgens in één van de twee WHO nationale referentie laboratoria voor mazelen en rubella het genotype bepaald. Op deze manier is er in Nederland in 2019 bij 56 mazelengevallen een genotype vastgesteld. In alle gevallen ging dit om het genotype D8. Uit fylogenetische analyses van deze virussen bleek dat het in vrijwel alle gevallen ging om exact dezelfde sequentie (Figuur 1B). Deze sequentie werd ook in vele andere (Europese) landen vastgesteld (10). Op basis van deze resultaten van de moleculaire surveillance kon dus geen onderscheid gemaakt worden tussen verschillende importgevallen en kleine clusters of eventuele endemische circulatie van mazelen virus. Uit de door bron- en contactonderzoek verzamelde epidemiologische gegevens was voor alle gevallen bekend of het ging om individuele gevallen, kleine clusters of één lokale uitbraak. Aangezien uit eerdere publicaties is gebleken dat het moge-

lijk is om door middel van het verzamelen van extra genomische informatie de moleculaire resolutie te vergroten, zijn protocollen opgezet om voor mazelenvirussen gedetecteerd in Nederland extra genomische informatie te verzamelen (11-15).

Moleculaire surveillance van mazelen: uitvoering 2.0

Allereerst werd genomische informatie van enkele recente mazelenvirussen geïsoleerd uit Nederlandse patiënten vergeleken met in GenBank aanwezige genomische informatie van recent gedetecteerde mazelenvirussen van het genotype D8 wereldwijd. Op basis van deze vergelijking werden regio's in het mazelenvirusgenoom vastgesteld die relatief veel variatie vertonen (14). Hiertoe behoren het niet-coderende gedeelte tussen het matrix en fusie eiwit gen (M-F NCR), het hemagglutinine eiwit gen (H) en het polymerase gen (L). Vervolgens zijn er primers ontworpen om gedeeltes van deze specifieke regio's te amplificeren en de sequentie te bepalen door middel van Sanger sequencing (Figuur 1A). Op deze manier was het mogelijk om voor veel mazelenvirussen aanvullende sequentie informatie van het H en L gen te verkrijgen direct uit klinische monsters, ook wanneer de virale load relatief laag was. Dit bleek echter een stuk lastiger voor het M-F NCR. Ondanks verschillende pogingen bleek het vaak niet mogelijk om uit klinische monsters bruikbare sequenties van deze regio te bepalen, mogelijk doordat dit een erg GC-rijk gebied is met veel homopolymereën. Uiteindelijk is van 23 in 2019 vastgestelde mazelenvirussen in Nederland aanvullende genomische informatie verzameld van het partiele M-F NCR (290 nucleotiden), het partiele H gen (600 nucleotiden) en het partiele L gen (715 nucleotiden). Deze virussen behoorden tot de 9 gerapporteerde mazelenclusters in Nederland in 2019 en een aantal sporadische gevallen. Van een aantal clusters kon aanvullende genomische informatie worden verzameld van virussen uit meerdere mazelengevallen (Figuur 1D-F). Analyse van de resultaten gaf aan dat virussen met een identieke N450 sequentie, toch van elkaar verschillen in andere regio's van het virus. Die regio's met die extra variatie liggen

verspreid over het mazelenvirus genoom en door deze delen op een specifieke manier aan elkaar 'vast te plakken' (concateneren) kan de meest optimale informatie worden verkregen (Figuur 1C). Door het verhogen van de moleculaire resolutie kon aanvullend inzicht worden verkregen, waarbij de genetische informatie van de virussen beter overeen kwam met de epidemiologische informatie over clusters en de herkomst van de mazelenvirussen. Ook bleek er een mazelengeval niet tot een cluster te horen op basis van grote genetische variatie in de gedetecteerde mazelenvirussen, terwijl dit wel gedacht werd op basis van de epidemiologische informatie. De genetische verschillen tussen de mazelenvirussen zijn echter nog steeds beperkt, en soms was er binnen virussen uit een cluster beperkte genetische variatie aanwezig (1 nucleotide). Ook was er geen genetisch onderscheid te maken tussen virussen uit clusters 1, 2, 6 en 8, die op basis van epidemiologische gegevens elk een andere (buitenlandse) bron hadden. Aanvullend onderzoek is dus nodig om meer inzicht te krijgen in de genetische variatie van mazelenvirussen binnen en tussen clusters.

Moleculaire surveillance van mazelen: toekomst?

Op basis van resultaten van andere studies en onze gegevens kan geconcludeerd worden dat de moleculaire resolutie van de genotypering van mazelenvirussen verhoogd kan worden door het bepalen van aanvullende genomische informatie. Hierdoor kan meer inzicht worden gekregen in de verspreiding van mazelenvirussen in een bepaalde regio. De moleculaire resolutie kan nog verder verhoogd worden door het bepalen van complete genomen van mazelenvirussen (11, 12, 15). Er wordt dit moment dan ook gewerkt aan de optimalisatie van protocollen om door middel van verschillende sequencing methoden uit klinische monsters complete mazelenvirus genomen te halen. Gezien de afnemende genetische variatie in wereldwijd circulerende mazelenvirussen is de kwaliteit van de bepaalde sequenties van groot belang om de juiste conclusies over transmissieketen te kunnen trekken. In vergelijking met andere (virale) pathogenen, staat

het bepalen van complete genomen van mazelenvirussen nog in de kinderschoenen. Gezien de eliminatie doelstellingen van de WHO, zal daar in de toekomst waarschijnlijk verandering in komen om de voortgang richting eliminatie goed te kunnen monitoren.

Dankwoord

De auteurs willen graag alle medewerkers van medische microbiologie laboratoria en de GGDen bedanken voor het insturen van klinische monsters voor genotypering. Daarnaast willen we de collega's bedanken die betrokken zijn geweest bij de moleculaire diagnostiek en het bepalen van de sequenties van de mazelenvirussen. Verder willen de auteurs graag Rob van Binnendijk bedanken voor zijn waardevolle feedback op dit artikel.

Literatuur

1. Gadoen K, Dodd CN, Masclee GMC, de Ridder MAJ, Weibel D, Mina MJ, et al. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ Open*. 2018;8(11):e021465.
2. Laksono BM, de Vries RD, Verburgh RJ, Visser EC, de Jong A, Fraaij PLA, et al. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat Commun*. 2018;9(1):4944.
3. RIVM. Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2018. RIVM; 2019. Beschikbaar via <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0015.pdf>
4. Woudenberg T, van Binnendijk RS, Sanders EA, Wallinga J, de Melker HE, Ruijs WL, et al. Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. *Euro Surveill*. 2017;22(3).
5. Woudenberg T, Woonink F, Kerkhof J, Cox K, Ruijs WLM, van Binnendijk R, et al. The tip of the iceberg: incompleteness of measles reporting during a large outbreak in The Netherlands in 2013-2014. *Epidemiol Infect*. 2018;147:e23.
6. World Health Organization (WHO). Measles: key facts 2019 [updated 5 dec 2019]. Beschikbaar via: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles.
7. ECDC. Number of measles deaths by country, EU/EEA, 1 January 2019–31 December 2019 (n=10). 2020. Beschikbaar via <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/number-measles-deaths-country-eueea-1-january-2019-31-december-2019-n10>.
8. World Health Organization (WHO). 8th meeting of the European regional verification commission for measles and rubella elimination (RVC) (2019). 2019.
9. WHO Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region. 2014. Beschikbaar via: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2014/eliminating-measles-and-rubella-framework-for-the-verification-process-in-the-who-european-region>
10. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, Williams D, Abernathy E, Takeda M, et al. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(26):587-91.
11. Penedos AR, Myers R, Hadeb B, Aladin F, Brown KE. Assessment of the Utility of Whole Genome Sequencing of Measles Virus in the Characterisation of Outbreaks. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143081.
12. Gardy JL, Naus M, Amlani A, Chung W, Kim H, Tan M, et al. Whole-Genome Sequencing of Measles Virus Genotypes H1 and D8 During Outbreaks of Infection Following the 2010 Olympic Winter Games Reveals Viral Transmission Routes. *J Infect Dis*. 2015;212(10):1574-8.
13. Harvala H, Wiman A, Wallensten A, Zakikhany K, Englund H, Brytting M. Role of Sequencing the Measles Virus Hemagglutinin Gene and Hypervariable Region in the Measles Outbreak Investigations in Sweden During 2013-2014. *J Infect Dis*. 2016;213(4):592-9.
14. Sundell N, Dotevall L, Sansone M, Andersson M, Lindh M, Wahlberg T, et al. Measles outbreak in Gothenburg urban area, Sweden, 2017 to 2018: low viral load in breakthrough infections. *Euro Surveill*. 2019;24(17).
15. Vaidya SR, Kasibhatla SM, Bhattad DR, Ramtirthkar MR, Kale MM, Raut CG, et al. Characterization of diversity of measles viruses in India: Genomic sequencing and comparative genomics studies. *J Infect*. 2020.

Nieuws

Nieuwe bloedtest kan verschillende soorten dementie onderscheiden

Het tau eiwit, dat een belangrijke rol speelt bij de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie, is gemiddeld 3,5 keer hoger in bloed bij mensen met de ziekte van Alzheimer dan bij gezonde mensen. Ook bij mensen die lijden aan frontotemporale dementie (FTD) is de concentratie van tau in het bloed lager dan bij Alzheimer. Lies Thijssen, van Amsterdam UMC, onderzocht een nieuwe test die het tau eiwit kan meten in bloed. Thijssen: "Met deze tau-test is het mogelijk om in het bloed vast te stellen of het om alzheimer of FTD gaat. Zo kunnen we patiënten beter adviseren en in de toekomst mogelijk gericht behandelen", zegt Thijssen. Deze test is nog niet beschikbaar voor patiënten en wordt nu alleen voor wetenschappelijk

onderzoek gebruikt. De resultaten van dit onderzoek, uitgevoerd in samenwerking met Adam Boxer (University of California), zijn gepubliceerd in *Nature Medicine*. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de ziekte van Alzheimer. Wanneer in een vroeg stadium de diagnose kan worden gesteld, kan ook de behandeling eerder starten. De diagnose wordt nu gesteld door het afnemen van geheugentests, ondersteund door hersenscans en door het analyseren van hersenvloeistof. Het maken van een hersenscan is te duur en te belastend om vaak te kunnen doen. Terwijl voor de analyse van hersenvloeistof een eveneens belastende lumbaalpunctie noodzakelijk is. Een bloedtest heeft meerdere voordelen. Deze test is goedkoper en vooral makkelijker te onder-

gaan voor de patiënt. Thijssen: "Omdat bloed vaker afgenomen kan worden is het beter mogelijk om het verloop van de ziekte en de werking van medicijnen in klinische studies te volgen. Dat gaat ons veel informatie opleveren over de werking van mogelijke medicatie."

Extra betrouwbaar

Thijssen heeft in haar onderzoek het tau eiwit niet alleen gemeten in bloed, maar ook zichtbaar gemaakt met hersenscans. "Zo zagen we dat bij verhoogd tau eiwit in de hersenen van patiënten, het ook in het bloed verhoogd was. De bloedtest komt in 96 procent van de gevallen overeen met aanwezigheid van tau zichtbaar op de scan." Deze uitslag maakt de nieuwe test extra betrouwbaar.
Bron: Amsterdam UMC

Hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (Deel 2)

J. Hessels, coassistent interne geneeskunde, Haaglanden Medisch Centrum/LUMC, Leiden
Dr. J.J. Mager, longarts, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Symptomen en management

Teleangiëctasieën

Teleangiëctasieën op de huid en het wangslijmvlies zijn aanwezig bij 50 tot 80% van de patiënten en nemen in aantal toe met het ouder worden (3). De cutane teleangiëctasieën (zie figuur 2) bevinden zich voornamelijk op de lippen, tong en vingers. Bloedingen kunnen voorkomen, maar zijn zelden klinisch relevant. De voornaamste klacht is van cosmetische aard.

Epistaxis komt voor bij meer dan 90% van de patiënten. Deze klacht begint vaak op jeugdige leeftijd en is meestal het eerste klinische symptoom (4). De epistaxis ontstaat door bloedingen uit teleangiëctasieën in de neusmucosa. Deze bloedingen kunnen uitgelokt worden door verschillende factoren zoals een veranderde temperatuur in de omgeving, lage luchtvochtigheid, activiteiten, lichaamshouding en bepaalde voedingsmiddelen (4). Voorts is het nuttig te informeren naar het gebruik van zelfzorggeneesmiddelen, omdat deze invloed kunnen hebben op de bloedstolling. Soms hebben patiënten wegens de door epistaxis ontstane ferriprive anemie ijzersuppletie nodig, evenals bloedtransfusies. Lokale therapieën zijn de eerste stap in de behandeling bij epistaxis. Saline neusspray kan gebruikt worden om het neusslijmvlies te bevochtigen. Ook een kamerbevochtiger en nasale lubricatie zijn aantoonbaar effectief (4). In een studie waarin topisch tranexaminezuur is vergeleken met saline neusspray, oestriol en bevacizumab werd er geen effectiviteitsverschil aangetoond, maar wel werd een verhoogde kans op bijwerkingen gevonden bij gebruik van tranexaminezuur. Submucosale toediening van bevacizumab lijkt effectief, maar

bij toediening door middel van neusspray is het ineffectief, wat verklaard kan worden door de verminderde transdermale aflevering als gevolg van de grootte van het molecuul. Bij zeer frequente epistaxis of massale hemorragieën kunnen KNO-ingrepen worden uitgevoerd, waarbij coagulatie met Argon plasma of lasertherapie de eerste keus is. Indien dit niet beschikbaar is, kan ook cauterisatie worden uitgevoerd (4). De therapie van tweede keus is laserablatie, septodermoplastiek of uni- of bilaterale sluiting van de neusgaten volgens de young-procedure.

Gastro-intestinale teleangiëctasieën komen voor tot bij 80% van de patiënten, voornamelijk vanaf het vijftigste tot zestigste levensjaar. Deze zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen zich presenteren met een ferriprive anemie, zichtbaar rectaal bloedverlies of haematemesis. De teleangiëctasieën komen in het hele gastro-intestinale stelsel voor, maar voornamelijk in de maag en het duodenum en worden gevonden met een endoscopie. De laesies kunnen omringd zijn door een anemische halo. Gastro-intestinale arterioveneuze malformaties en aneurysma's komen niet veel voor. De gastro-intestinale laesies behoeven meestal geen behandeling, maar er is een kleine groep patiënten met ernstige gastro-intestinale bloedingen. Naast systemische medicamenteuze therapie is behandeling met Argon plasmacoagulatie de meest effectieve beschikbare lokale behandeling (1). Embolisatie of chirurgie kan nuttig zijn bij spoedbehandeling van een ernstige bloeding of in geval van onbereikbare lokalisering van de bloedende laesie. Er zijn verschillende systemische middelen aangetoond werkzaam bij het verminderen van epistaxis of

gastro-intestinaal bloedverlies. Zo kunnen tranexaminezuur, acetylcysteïne, hormonale therapie, thalidomide en bevacizumab gegeven worden. Er is echter nog geen eenduidigheid wat betreft de voorkeur voor een van de verschillende middelen. Dit is een beslissing die per patiënt en samen met de patiënt genomen dient te worden. Tranexaminezuur leidt in endotheelcellen tot verhoogde expressie van endoglin en ALK1, dus tot partiële compensatie van de ontstane haplo-insufficiëntie en verbeterde endotheel functies. Ook klinische trials hebben aangetoond dat systemisch tranexaminezuur kan leiden tot een vermindering van de epistaxis. Daarnaast kan acetylcysteïne een vermindering geven van de frequentie, ernst en impact van de epistaxis, voornamelijk bij type 1 en mannelijke patiënten. Er wordt gedacht dat de werkzaamheid samenhangt met het verminderen van oxidatieve stress, waarvan in muismodellen is aangetoond dat deze een bijdrage levert aan endotheel disfunctie. Hormonale therapie met tamoxifen is in verschillende klinische trials effectief gebleken voor het reduceren van epistaxis. In-vitro-onderzoek heeft onder invloed van raloxifeen en bazedoxifeen, naast verbeterde endotheliale functies een toename van de transcriptionele activatie van endoglin en ALK1-genpromotors aangetoond. Dit kan er op duiden dat het werkingsmechanisme berust op partiële compensatie van de haplo-insufficiëntie. Thalidomide is onderzocht in twee kleine studies, waarbij het effectief was in het verminderen van de epistaxis. Thalidomide zorgt waarschijnlijk voor onderdrukking van verschillende angiogene- tische en groeifactoren, waaronder VEGF en TNF-alfa en daarnaast versterkt het de vaatwand. 30-60%



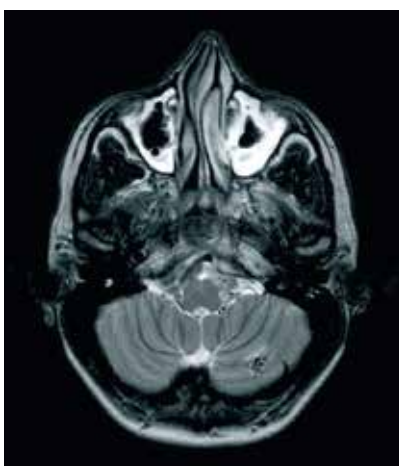
Figuur 2. Teleangiëctasieën in het gelaat.



Figuur 3. Een coronale opname uit de CT-scan.



Figuur 4. Angiogram van patiënt met PAVM in de rechter onderkwab.



Figuur 5. MRI-scan van een patiënt met een cerebellaire arterioveneuze malformatie.

van de patiënten stopte echter met het gebruik van dit middel wegens bijwerkingen, zoals slaperigheid, duizeligheid, perifere neuropathie, spierzwakte, misselijkheid, depressie en obstipatie. Gezien de bijwerkingen wordt het middel alleen gebruikt als een laatste redmiddel, waarbij de andere opties geen of maar tijdelijk verlichting hebben geboden. Bevacizumab neutraliseert VEGF en is in verschillende studies onderzocht, waar het effectief is gebleken in het reduceren van epistaxis en gastro-intestinale bloedingen met hierbij ook afname van ernstige anemie en een verminderde transfusiebehoefte. Verder heeft het in geval van ernstige hepatische AVMs een gunstig effect op de symptomen van high-output hartfalen door de cardiac output te reduceren. Het middel wordt in het algemeen goed getolereerd. Wel is het effect reversibel en komen de symptomen vaak weer terug na het stoppen van de behandeling. De duur van de behandeling en het besluit tot

continueren ofwel stoppen en afwachten is een beslissing die per en met de individuele patiënt genomen dient te worden. IJzerdeficiëntie en ijzergebreksanemie komen vaak voor, meestal veroorzaakt door epistaxis, maar op latere leeftijd ook door gastro-intestinaal bloedverlies (3). Het kan meestal conservatief behandeld worden met orale ijzersuppletie, maar in geval van lage ijzerabsorptie, wegens inflammatie of ziekte, of ernstige bloeding kan het nodig zijn intraveneuze ijzersuppletie of een bloedtransfusie te geven. Gebleken is dat behandeling van de anemie in de meeste gevallen de epistaxis doet afnemen. Een laag serumijzer, door inadequate vervanging van hemorragisch verlies, is geassocieerd met verhoogde plasmaconcentraties van factor VIII, verkorte aPTT en hiermee gepaard gaand trombo-embolisch risico. Verder is ijzergebrek vermoedelijk een risicofactor voor een ischemisch CVA bij ROW-patiënten met pulmonale AVMs. De afweging tussen

de indicatie en risico's van het gebruik van antistolling dient per patiënt gemaakt te worden.

Pulmonale arterioveneuze malformaties

Pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVMs) komen voor bij 62% van de patiënten met ROW type 1 en bij 10% van de patiënten met ROW type 2. Deze malformaties zijn vaak asymptomatisch. De malformaties vormen een rechts-links shunt en voorkomen hiermee oxygenatie van een deel van het arteriële bloed, soms leidend tot hypoxemie en een verhoogde prevalentie van migraine. De chronische hypoxemie kan een polycytemische stimulus teweegbrengen, wat kan leiden tot klinisch relevante secundaire polycytemie. De rechts-links shunt als gevolg van PAVMs maakt het mogelijk dat al of niet septisch embolisch materiaal de filterfunctie van de pulmonale capillairen kan ontwijken, met paradoxale embolieën als gevolg. Deze kunnen TIA's, CVA's en hersenabcessen veroorzaken. Hematothorax of hemoptoë kunnen ook optreden als complicatie van een PAVM, maar komen veel minder vaak voor. Vanwege de potentieel ernstige complicaties, zoals CVA's en hersenabcessen, wordt tijdige screening geadviseerd. Bij volwassenen wordt in het kader van screening op aanwezigheid van PAVMs een transthoracaal contrastechocardiogram gemaakt, waarbij overstekende belletjes kunnen duiden op de aanwezigheid van een PAVM. Indien er belletjes aanwezig zijn, wordt aanvullend een CT gemaakt. Bij kinderen wordt screening op PAVMs uitgevoerd met behulp van de anamnese, lichamelijk onderzoek, saturatiemeting en X-thorax. Bij kinderen worden op deze manier kleinere PAVMs gemist, maar de behandeling van deze kleine PAVMs kan wachten tot de volwassen leeftijd. Een recente studie (gedurende 18 jaar en meer dan 2000 patiëntjaren) liet geen complicaties zien van kleine, gemiste PAVMs bij kinderen. Ongescreende en onbehandelde HHT1-patiënten hebben een verlaagde levensverwachting. Screening op PAVMs met een transthoracaal contrastechocardiogram en op indicatie een CT-scan in combinatie met een tijdige behandeling van de PAVMs zorgt echter voor een toename

en zelfs normalisatie van de levensverwachting (5,6). Een coronale opname uit de CT-scan van een patiënt met een PAVM in de rechter onderkwab is te zien in figuur 3. Patiënten met PAVMs krijgen wegens het risico op cerebrale abcessen het advies profylactisch antibiotica te gebruiken voorafgaand aan niet-steriele ingrepen, zoals tandheelkundige ingrepen en operaties. Percutane embolisatie is de therapie van keuze indien de grootte van de PAVM het toelaat, tenzij er (in zeldzame gevallen) sprake is van te grote risico's, bijvoorbeeld in geval van ernstige pulmonale hypertensie.

Cerebrale arterioveneuze malformaties

Cerebrale arterioveneuze en vasculaire malformaties komen vaker voor bij patiënten met type 1-ROW ten opzichte van patiënten met type 2-ROW: 10-15% versus 1-2,5%. Deze kunnen in verschillende vormen voorkomen: klassieke arterioveneuze malformaties, microarterioveneuze malformaties, high flow arterioveneuze fistels (AVF) en teleangiëctasieën. De malformaties hebben een wisselende prognose, afhankelijk van de lokalisatie en het type. Arterioveneuze fistels in jonge patiënten kunnen zich presenteren met klachten van systemische circulatoire overbelasting of verminderde hydroveneuze functie, waardoor macro- of hydrocefalie kan ontstaan. Andere klinische presentaties van cerebrale vasculaire malformaties zijn insulten, ischemie van het omringende weefsel of bloedingen. Bloedingen van cerebrale vasculaire malformaties (CVMs) bij patiënten met ROW komen waarschijnlijk minder vaak voor dan bloedingen van sporadische niet-ROW-gerelateerde CVMs – 0,27 tot 0,46% per jaar per cerebrale vasculaire malformatie bij patiënten met ROW versus 1 tot 4% bij patiënten met sporadische cerebrale AVMs (7). Non-invasieve beeldvorming met MRI is de meest sensitieve test. Een voorbeeld van een MRI van een patiënt met een cerebellaire arterioveneuze malformatie is te zien in figuur 5. Indien hoog symptomatisch, een risicovolle lokalisatie, of in geval van een geruptureerde cerebrale vasculaire malformatie, is er een reden tot interventie. Die kan bestaan uit chirurgische excisie, endovasculaire embolisatie of stereotactische radiotherapie.

Asymptomatische niet-geruptureerde cerebrale AVMs behoeven vaak geen behandeling, aangezien behandeling een drievoudige stijging geeft in de mortaliteit of een symptomatisch CVA (8). Er is controverse omtrent de besluitvorming tot screening en behandeling: ondanks meer data worden nog geen duidelijk nieuwe aanbevelingen gedaan. In Europa wordt aangehouden dat de patiënt op volwassen leeftijd eenmalig wordt gescreend op de aanwezigheid van CVMs.

Hepatische arterioveneuze malformaties

Hepatische arterioveneuze malformaties (HAVMs) komen voor bij tot 84% van de patiënten en zijn in de meerderheid van de gevallen asymptomatisch. Screening is niet aanbevolen. In ongeveer 10 tot 20% zijn er wel symptomatische complicaties: voornamelijk high-output hartfalen, portale hypertensie en/of biliare ischemische ziekte. High-output hartfalen ontstaat door verhoogde cardiale output door de significante links-rechts shunt in geval van grote hepatische arterioveneuze malformaties, voornamelijk wanneer er ook sprake is van anemie en kan op zijn beurt pulmonale hypertensie veroorzaken. Portale hypertensie en hepatische encefalopathie kunnen het gevolg zijn van de links-rechts shunt, maar ook de toegenomen sinusoidale bloedstroom speelt mogelijk een rol, door toegenomen depositie van fibreus weefsel en pseudocirrose. Verder kunnen hepatomegalie, een souffle over de lever of een abnormale leverfunctie bij laboratoriumonderzoek worden gevonden. De HAVMs kunnen aangetoond worden met behulp van CT, MRI, dopplerechografie of angiografie. In het geval van symptomen dienen deze in eerste instantie medicamenteus behandeld te worden met hartfalenmedicatie, antibiotica in geval van cholangitis, vloeistof- en elektrolytmanagement en behandeling van de ijzergebreksanemie en ijzerstatus. Wanneer intensieve medicamenteuze behandeling ineffectief is, is levertransplantatie aangewezen, maar ook behandeling met bevacizumab kan in goede effecten resulteren. Tijdens het internationale ROW-congres in juni 2017 werd echter duidelijk dat de overgrote

meerderheid van de aanwezigen ervoor kiest eerst behandeling met bevacizumab te proberen, alvorens over te gaan tot levertransplantatie (6). Levertransplantatie kan een levensreddende behandeling zijn in geval van acuut leverfalen, ernstig hartfalen of ernstige portale hypertensie. Lokale interventies, zoals embolisatie en ligatie, worden niet geadviseerd in de curatieve setting wegens grote kans op ernstige complicaties door ischemie en hoge mortaliteit.

Spinale arterioveneuze malformaties

Spinale arterioveneuze malformaties komen voor in 0 tot 4% van de patiënten met ROW, meestal in de subarachnoidale ruimte van het thoracale ruggenmerg en zijn vooral beschreven bij kinderen. Spinale AVMs kunnen leiden tot een dwarslaesie, niet alleen ten gevolge van een bloeding, maar ook ten gevolge van een 'steal-fenomeen'. Er wordt wel gedacht dat patiënten met ROW een verhoogd risico hebben op complicaties bij het krijgen van spinale of epidurale anesthesie, maar dit is niet gerapporteerd. Verder is er geen bewijs voor het nut van screenen op aanwezigheid van spinale AVMs bij patiënten met ROW voorafgaand aan het krijgen van een epiduraal katheter (9).

Prognose

Onderzoek onder ouders van patiënten met ROW, een in essentie ongescreende en onbehandelde populatie, heeft een verminderde levensverwachting aangetoond met een verschil van drie jaar in de totale populatie. Het grootste verschil in levensverwachting was te zien in de patiënten met ROW type 1 en bij vrouwen. De levensverwachting van patiënten met type 2-ROW was onveranderd ten opzichte van de algemene populatie (5). Vermoedelijk hangt dit samen met het feit dat bij ROW type 2 veel minder pulmonale en cerebrale AVMs voorkomen dan bij ROW type 1. Indien screening en zo nodig behandeling van deze AVMs plaatsvinden, lijkt de levensverwachting te normaliseren. Patiënteducatie is belangrijk en er dienen afgewogen keuzes te worden gemaakt betreffende het gebruik van anticoagulantia. Veel aanbevelingen voor screening en management van

Leerpunten

- *De mogelijke verschillende symptomen en uitingen van hereditaire hemorragische teleangiëctasieën worden herkend:*
 - epistaxis;
 - ferriprive anemie;
 - rectaal bloedverlies;
 - haematemesis;
 - verminderde inspanningstolerantie;
 - migraine;
 - TIA/ CVA;
 - hersenabces;
 - hemothorax;
 - hemoptoe;
 - hydrocefalie;
 - insulsten;
 - cerebrale ischemie;
 - cerebrale bloeding;
 - high-output hartfalen;
 - portale hypertensie;
 - biliaire ischemische ziekte.
- *De verschillende bekende typen en mutaties met bijbehorende fenotypische kenmerken zijn bekend.*

type	mutatie	fenotype
ROW type 1	endoglin	ernstiger; vaker pulmonale en cerebrale AVMs
ROW type 2	ALK1	vaker hepatische AVMs
Combinatiesyndroom	SMAD4	ROW, juveniele polyposis en aortadilatatie
- *Pulmonale arterioveneuze malformaties moeten ten minste gescreend worden, ter voorkoming van de ernstige complicaties: CVA en hersenabces.*
- *De verschillende behandelopties van epistaxis en de arterioveneuze malformaties zijn globaal bekend.*
- *Op het gebied van de behandeling van HHT zijn nog onderzoeken gaande.*

de symptomen zijn nog gebaseerd op expert opinion en observationele studies. Het landelijke expertisecentrum bevindt zich in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.

Nieuwe ontwikkelingen

Een aantal middelen wordt onderzocht voor mogelijke behandeling in de toekomst, waaronder pazopanib, tacrolimus, propranolol, vitamine D en atorvastatine. Pazopanib is een tyrosinekinaseremmer die VEGF blokkeert. Bij onderzoek onder zeven ROW-patiënten gaf het middel bij respectievelijk vijf en twee patiënten een > 50% vermindering van de duur van de epistaxis en een > 50% vermindering in de ernst van de epistaxis. Tacrolimus heeft bij in-vitro-onderzoek met een endotheelcellenserie van één patiënt met ROW en bij in-vivo-onderzoek met een muismodel een verminderde

incidentie van arterioveneuze malformaties aangetoond. In-vitro-onderzoek heeft daarnaast een toegenomen expressie van endoglin en ALK1, stimulatie van de endotheelspecifieke ALK1-pathway met tegelijkertijd onderdrukking van de ALK5-pathway, alsmede verbeterde endotheliale functies (tubulogenese en migratie) aangetoond. In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat propranolol een anti-angiogenetisch effect heeft op endotheelcellen. Bij topisch gebruik zijn een verminderde ernst en frequentie van epistaxis gezien bij gebruik van propranolol en timolol. Ook bij systemisch gebruik zijn verminderde duur, frequentie en intensiteit van de epistaxis gevonden. De relatie tussen vitamine D-niveaus en de ernst van de epistaxis is onderzocht, waarbij werd gevonden dat patiënten met milde epistaxis een significant hoger level

vitamine D hadden ten opzichte van patiënten met ernstige epistaxis. Atorvastatine kan zorgen voor een toename van endoglinexpressie, waardoor het theoretisch een nuttig middel is bij de behandeling van ROW type 1; klinisch onderzoek is echter nog niet uitgevoerd.

Experimenteel onderzoek met betrekking tot het gebruik van gentherapie bevindt zich in een vroeg stadium. Endoglin en ALK1 adeno-geassocieerde virale vectoren zijn inmiddels wel ontwikkeld en de verwachting is dat *in vitro* en *in vivo* studies spoedig van start zullen gaan. Het is de vraag of gentherapie een reële optie wordt en ook nog nuttig is wanneer er zich al AVMs hebben ontwikkeld.

De auteurs danken Steven Kroon voor de illustratieve bijdrage van de CAVM.

Literatuur

1. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2013;123:1092.
2. Gussem EM de, Edwards CP, Hosman AE, et al. Life expectancy of parents with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:46-016-0427-x.
3. Andrejcsk JW, Hosman AE, Botella LM, et al. Executive summary of the 12th HHT international scientific conference. *Angiogenesis* 2018 Feb;21(1):169-81 (https://www.researchgate.net/publication/321120012_Executive_summary_of_the_12th_HHT_international_scientific_conference).
4. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg*. 2000;92:779-84.
5. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014;383:614.
6. Gussem EM de, Lausman AY, Beder AJ, et al. Outcomes of Pregnancy in Women With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Obstetrics and gynecology* 2014 Mar;123(3):514-20. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_ziekte_van_rendu_osler_weber_0.pdf
7. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_ziekte_van_rendu_osler_weber_0.pdf
8. <https://www.antoniusziekenhuis.nl/medische-aspecten-van-ziekte-van-rendu-osler-weber-row>

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op het onderwerp.

Casus klinische chemie-hematologie

A.C.M Lauppe v. Meurs

Bij de huisarts meldt zich de heer Mark v. H. Hij is 45 jaar oud, vader van twee opgroeiende pubers. Hij rookt ongeveer een half pakje sigaretten per dag en iets aan de zware kant. De laatste tijd voelt hij zich snel vermoeid, heeft last van slapeloosheid en hoofdpijn. De huisarts meet de bloeddruk van dhr. v. H, die bleek 160/90 te zijn.



Terloops vraagt de huisarts naar zijn werk en dat is het moment waarop Mark v. H. al zijn gal spuwt over hoge werkdruk, te weinig teamgeest, veranderingen waar hij niet blij mee is, etc. De huisarts geeft hem een bloedafnameformulier mee en maakt een vervolgspraak voor enkele dagen later.

Laboratoriumonderzoek geeft de volgende waarden:

B.S.E.	10 mm
Leukocyten	$7,5 \times 10^9/l$
Erytrocyten	$3,9 \times 10^{12} /l$
Hemoglobine	7,0 mmol/l
Hematocriet	0,41 l/l
MCV	105,1 fl
Totaal cholesterol	5,5 mmol/l
bilirubine	4 mmol/l
ALAT	97 U/l
ASAT	37 U/l
GGT	321 U/l
CDT	3,5%

Vraag 1: welke bepalingen geven een uitslag die buiten de referentiewaarden valt?

Vraag 2: Wat zeggen de uitslagen van de enzymbepalingen over de gezondheid van de patiënt?

Vraag 3: Hoe is de uitslag van de MCV zichtbaar in een bloeditstrijke van een patiënt?

Vraag 4: Welke oorzaken kunnen er zijn voor een verhoging van het MCV?

Bij het beoordelen van de laboratoriumuitslagen valt het de huisarts onder andere op dat de waarde van de CDT verhoogd is. Dit bevestigt zijn vermoedens dat er meer aan de hand is met deze patiënt.

Vraag 5: Wat is CDT precies?

Vraag 6: Waarop wijst een verhoogde CDT?

De huisarts had voor de vervolgspraak iets meer tijd uitgetrokken dan normaal. Na enkele voorzichtige toespelingen, waarin gevraagd werd naar de alcoholconsumptie van de patiënt, gaf dhr. v. H. aan dat hij in de loop van de tijd steeds meer was gaan drinken. Van een gezelligheidsdrinker was hij veranderd in iemand die iedere dag zeker 5 tot 6 glazen wijn dronk. Het ging ten koste van zijn relatie en zijn werk. Hij gaf naar de huisarts aan daar wel verandering in te willen, maar wist niet hoe.



Vraag 7: Welke gevolgen heeft langdurig alcoholmisbruik op de lever?

Vraag 8: Welk vitaminetekort kan ontstaan door alcoholmisbruik?

Vraag 9: Ook voor de hersenen kunnen de gevolgen van alcoholmisbruik ernstig zijn. Hoe heet het (irreversibele) syndroom dat daar het gevolg van is?

Zie pagina 54 voor de antwoorden.

Chemometrie draagt in laboratoria bij aan kwaliteitszorg en aan de beheersing van Big Data (Deel 2)

Dr. dr. J.P.M. Andries

In deel 1 is beschreven dat in de laboratoria door de moderne analyse-instrumenten en door geautomatiseerde analysesystemen grote hoeveelheden data worden gegenereerd. Bovendien komen er steeds meer grote hoeveelheden data beschikbaar voor onderzoek in online databases. Daardoor is in de laboratoria een 'tsunami' aan data veroorzaakt die soms ook wordt aangeduid als een 'Big Data' probleem. Daarnaast moeten de onderzoeksresultaten voldoen aan strenge kwaliteitseisen. De laboratoria moeten daarom beschikken over een goed kwaliteitszorgsysteem. *Chemometrie* draagt in de laboratoria bij aan goede kwaliteitszorg en aan de beheersing van 'Big Data' op tal van onderzoekgebieden zoals chemisch en biomedisch onderzoek, milieuonderzoek, levensmiddelenonderzoek, biotechnologie, bio-informatica en metabolomics. Daardoor is in het onderwijs en in het werkveld behoefte aan meer kennis ontstaan op het gebied van chemometrie. Recent is een geheel herziene vierde druk van het boek '*Chemometrie*' bij Syntax Media verschenen waarin de basisprincipes worden beschreven van veelgebruikte chemometrische technieken die zich bewezen hebben, zie Ref. (1). In Deel 1 is een overzicht gegeven van bijdragen die de chemometrie levert aan de kwaliteitszorg van laboratoriumonderzoek en de beheersing van Big Data, toegelicht met voorbeelden. Dit overzicht wordt hierna vervolgd. Ook wordt informatie gegeven over het boek en hoe dit gebruikt kan worden.

Multivariate data-analyse en Big Data

Analyses worden vaak uitgevoerd in mengsels met een complexe samenstelling zoals bijvoorbeeld monsters uit reactievaten in de industrie, uit het milieu, van natuurproducten of van lichaamsvloeistoffen. Het isoleren van zuivere componenten en de identificatie en concentratiebepaling ervan is arbeidsintensief, tijdrovend en daardoor kostbaar. Er zijn daarom chemometrische technieken ontwikkeld waarbij de isolatie van componenten uit complexe mengsels niet nodig is.

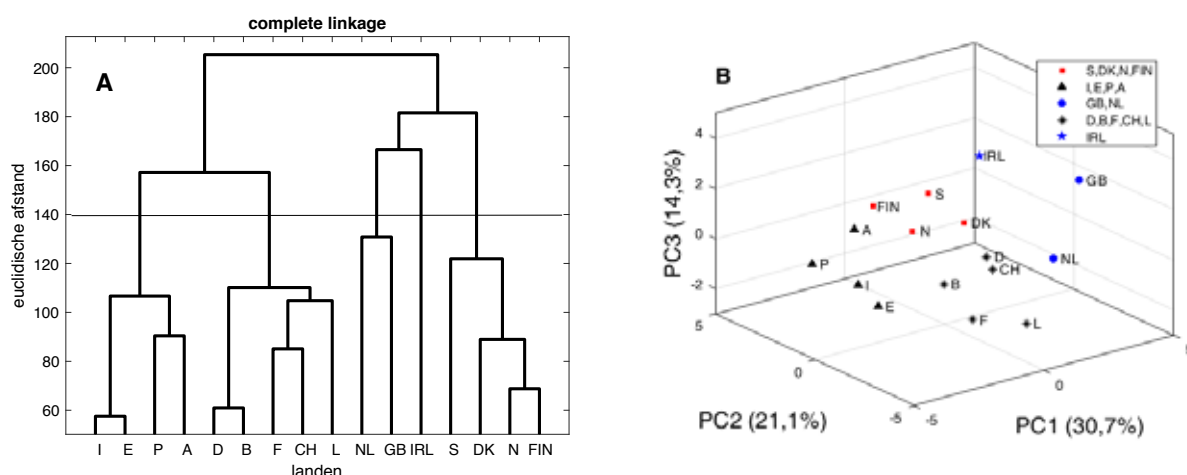
De gegenereerde signalen zijn vaak multivariaat van aard. Dat wil zeggen dat ze bestaan uit meetsignalen die afkomstig zijn van meerdere variabelen, zoals signalen bij verschillende golflengten in spectra en bij verschillende retentietijden in chromatogrammen. De multivariate data moeten worden omgezet in informatie over de aard en hoeveelheid of

concentraties van componenten in complexe monsters. Daarvoor zijn in de chemometrie *data-gedreven* multivariate data-analysemethoden ontwikkeld. Daarbij wordt niet gewerkt met vooraf opgestelde theoretische modellen maar worden de modellen ontwikkeld op basis van de data zelf. Multivariate data-analysemethoden spelen een belangrijke rol bij het oplossen van het Big Data probleem. Ze hebben twee belangrijke toepassingsgebieden, patroonherkenning en multivariate modelleringstechnieken. Bij patroonherkenning wordt gezocht naar verborgen structuren in datasets door het aantal dimensies te verminderen. Mogelijk aanwezige structuren in een dataset worden bij minder dimensies duidelijker zichtbaar, zoals in een dendrogram of in een scoreplot van principale componenten, zie hierna. Bij multivariate modelleringsstechnieken worden modellen ontwikkeld die daarna voor predictie of voorspellingen kunnen worden gebruikt

voor de bepaling van componenten in complexe monsters.

Er bestaan verschillende methoden voor multivariate data-analyse. De keuze voor de beste methode is afhankelijk van het doel van de analyse en van de structuur van de data. In de chemometrie zijn de meest toegepaste multivariate technieken clusteranalyse, Meervoudige Lineaire Regressie (MLR), Principale Componenten Analyse (PCA), Principale Componenten Regressie (PCR) en Partial Least Squares (PLS). Als er geen afhankelijke variabele is, kan patroonherkenning worden uitgevoerd door middel van clusteranalyse of Principale Componenten Analyse. Als er wel één of meer afhankelijke variabelen zijn, kan MLR, PCR of PLS worden toegepast voor het opstellen van kalibratiemodellen die kunnen worden gebruikt voor de predictie of voorspelling van de samenstelling van nieuwe monsters.

Figuur 1. Onderzoek naar de overeenkomst in het gebruik van 20 verschillende soorten levensmiddelen in 16 Europese landen; (A) Dendrogram; (B) 3D-scoreplot na Principle Componenten Analyse.



Bij multivariate datasets is het aantal variabelen p meestal veel groter dan het aantal objecten n . Dat maakt het noodzakelijk om het aantal variabelen te reduceren. Bij MLR gebeurt dat door een selectie te maken uit de set van oorspronkelijk gemeten variabelen. Bij PCA en PLS wordt de dataset eerst getransformeerd naar een ander stelsel met verborgen of latente variabelen, de principale componenten of PLS-factoren. Hierna wordt het aantal dimensies gereduceerd door de belangrijkste latente variabelen te selecteren. PCA en PLS hebben meestal de voorkeur boven MLR omdat daarbij alle informatie van de gemeten variabelen kan worden gebruikt.

Bij PCA wordt een dataset X door een lineaire combinatie van de oorspronkelijke variabelen getransformeerd naar een set met minder variabelen, de principale componenten, die de meeste relevante informatie bevatten. De principale componenten worden berekend in volgorde van verklaarde variantie. Ze staan loodrecht op elkaar en zijn niet gecorreleerd. De eerste principale component loopt in de richting van de grootste spreiding in de dataset en verklaart de meeste variantie. De tweede principale component staat loodrecht op de eerste principale component, loopt in de richting van de op één na grootste spreiding en verklaart de op één na grootste hoeveelheid variantie. Dit proces wordt herhaald totdat uit alle p oorspronkelijke variabelen ook p prin-

cipale componenten zijn berekend.

Oorspronkelijke variabelen die onderling sterk zijn gecorreleerd, combineren meestal in één principale component. De meeste informatie die in de oorspronkelijke variabelen zit, komt terecht in de eerste a ($a < p$) principale componenten. Deze zijn daarom het belangrijkste. Ze worden gebruikt voor patroonherkenning en voor multivariate modellering. Omdat $a < p$ vindt bij toepassing van PCA dimensiereductie plaats. De kracht van PCA kan worden verklaard door het feit dat vrijwel alle informatie uit de oorspronkelijke dataset geconcentreerd wordt in een beperkt aantal niet-gecorrleerde principale componenten.

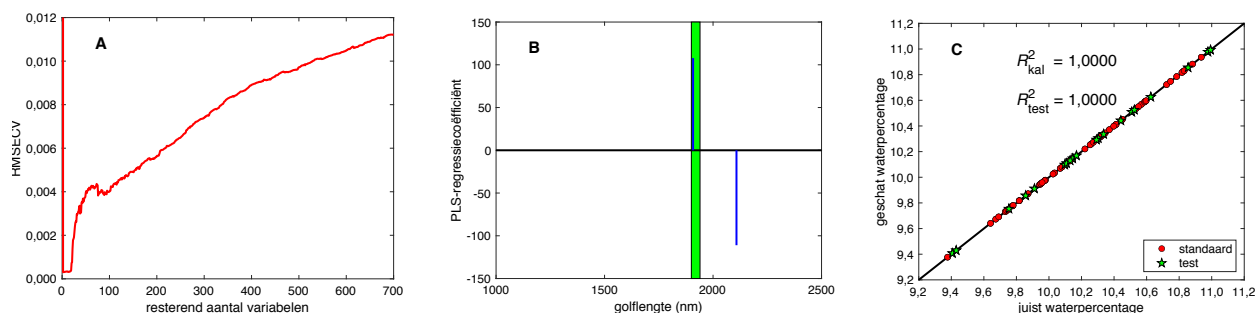
Bij Principle Componenten Regressie worden multivariate regressiemodellen ontwikkeld op basis van de belangrijkste principale componenten. Bij PCA en PCR worden de latente variabelen (de principale componenten) bepaald zonder gebruik te maken van de informatie in de afhankelijke variabelen. Bij Partial Least Squares wordt daar wel gebruik van gemaakt.

Een niet-chemisch voorbeeld van een toepassing van patroonherkenning is afgebeeld in Figuur 1. Hierin wordt een onderzoek gepresenteerd naar het gebruik van 20 verschillende soorten levensmiddelen in 16 Europese landen. De landen zijn hierin aangegeven met afkortingen die worden gebruikt op kentekenplaten van auto's. Met behulp van clusteranalyse

kan een dendrogram of boomdiagram worden gemaakt, zie Figuur 1A, waarin de overeenkomst in het levensmiddelenpatroon tussen groepen van landen kan worden afgelezen. In het dendrogram kan op de verticale as de afstand tussen clusters worden afgelezen. Hoe kleiner de afstand tussen clusters is, des te groter is de overeenkomst. Een cluster wordt in het dendrogram gevormd als twee verticale lijnen met elkaar worden verbonden door een horizontale lijn. Landen die sterk overeenkomen in het gebruik van levensmiddelen liggen dicht bij elkaar in de 20-dimensionale ruimte van de levensmiddelen zoals Italië (I) en Spanje (E), en Duitsland (D) en België (B). Zij vormen in het dendrogram al op geringe afstand (laag in het dendrogram) clusters.

In het dendrogram zijn vijf clusters te onderscheiden. Deze clusters worden gevonden door een horizontale lijn te trekken op een verticale afstand van ± 140 . Er worden dan vijf verticale lijnen doorgesneden. Alle landen die onder een doorgesneden lijn of onder een van de vertakkingen ervan liggen, vormen een cluster. De volgende combinaties van landen vormen clusters: (i) Italië, Spanje, Portugal en Oostenrijk (Zuid-Europese landen), (ii) Duitsland, België, Frankrijk, Zwitserland en Luxemburg (Midden-Europese landen), (iii) Nederland en Groot-Brittannië, (iv) Ierland, en (v) Zweden, Denemarken, Noorwegen en Finland (Scandinavische landen). De landen in de clusters komen onderling overeen

Figuur 2. FCAM-variabelenselectie; (A) Voorspelfout uitgezet tegen het resterend aantal variabelen; (B) NIR waterband en twee geselecteerde golflengten bij 1908 en 2108 nm met bijbehorende PLS-regressiecoëfficiënten; (C) Voorspellend vermogen van het PLS-model voor de bepaling van het waterpercentage in mais op basis van de twee geselecteerde golflengten.



in het levensmiddelengebruik. Deze overeenkomst was niet te zien in de oorspronkelijke tabel met gegevens van 20 levensmiddelen voor de 16 landen. Het betrof dus verborgen informatie in de dataset. De gevonden clustering is goed te begrijpen vanwege de geografische ligging van de landen.

In dit voorbeeld zijn gegevens voor 20 variabelen (de levensmiddelen), vanuit de 20-dimensionale (20D)-ruimte, door clustering teruggebracht naar de 2D-ruimte van het dendrogram waarin duidelijk patronen zijn te herkennen. Dit is dus een mooi voorbeeld van dimensie-reductie. Voor dezelfde dataset kan ook een principale componentenanalyse worden uitgevoerd. De eerste drie principale componenten verklaren samen 66,1% van de totale variantie in de dataset. De coördinaten van de landen op de principale componentenassen kunnen worden weergegeven in een 3D-scoreplot van de eerste drie principale componenten, zie Figuur 1B. Hierin zijn ook de clusters van de landen die gevonden zijn met het dendrogram weergegeven. In deze scoreplot heeft een dimensie-reductie van 20D naar 3D plaatsgevonden.

Een voorbeeld van een toepassing van multivariate modellering en voorspelling is afgebeeld in Figuur 2. Dit betreft de bepaling van het waterpercentage in mais met behulp van nabij-infra-rood (NIR) spectroscopie. Daarbij wordt de tijdrovende klassieke methode voor vochtbepaling, met wegen, drogen en opnieuw wegen, vervangen door een snelle methode

met een gemiddelde analysetijd van 1 minuut per monster. De dataset bestaat uit een kalibratieset met 60 maismonsters en een test set met 20 maismonsters, waarvoor NIR spectra zijn opgenomen bij 700 golflengten. De kalibratieset wordt gebruikt voor de ontwikkeling van een PLS-model. De testset wordt gebruikt voor het testen van het ontwikkelde model. Het is bekend dat het voorspellend vermogen van het PLS-model kan worden verbeterd door eerst de niet-informatieve variabelen (meetgolflengten) te verwijderen. Dat is uitgevoerd met de Final Complexity Adapted Models (FCAM)-methode. De verbetering van het voorspellend vermogen van het PLS-model is te zien in Figuur 2A. Deze grafiek geeft de voorspelfout van het PLS-model (RMSECV) als functie van het resterend aantal variabelen bij variabelenselectie. De RMSECV-waarde neemt duidelijk af naarmate het aantal resterende variabelen kleiner wordt.

Op basis van deze RMSECV-curve is een set met slechts twee variabelen geselecteerd bij 1908 en 2108 nm, zie Figuur 2B. De golflengte van 1908 nm ligt binnen de NIR waterband. Met beide geselecteerde golflengten is vervolgens een PLS model ontwikkeld met een perfect beschrijvend vermogen voor de kalibratieset en een perfect voorspellend vermogen voor de test set omdat beide een bepaalingscoëfficiënt hebben van $R^2 = 1,0000$, zie Figuur 2C. In dit voorbeeld heeft een sterke dimensiereductie plaatsgevonden van 700 naar 2 variabelen.

Boek Chemometrie

In het boek Chemometrie worden de volgende onderwerpen behandeld: beschrijvende statistiek, signaalbewerking (digitale filters, Savitzky-Golay filters, numerieke integratie), lineaire regressie in combinatie met univariate kalibratie, bijzondere regressietechnieken zoals robuuste regressie, gewogen lineaire regressie en regressie met fouten in x en y , interne methodevalidatie, experimentele optimalisering met de meest toegepaste experimentele designs, sequentiële en simultane optimaliseringstechnieken, en de ontwikkeling van multivariate modellen voor patroonherkenning en schatting van afhankelijke variabelen met Multivariate Lineaire Regressie, Principale Componenten Analyse, Principale Componenten Regressie en Partial Least Squares.

Het boek is geschreven op basis van ervaringen van de auteur met de verzorging van chemometrieonderwijs in het hoger laboratoriumonderwijs en de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek op verschillende toepassingsgebieden van chemometrie. Het boek is onafhankelijk van specifieke software geschreven. In de eerste plaats omdat de ervaring heeft geleerd dat daar in de loop van de tijd veranderingen in kunnen optreden. In de tweede plaats om de gebruiker vrij te laten in de keuze daarvan. Een uitzondering wordt gemaakt voor toepassingen met Excel omdat de veranderingen daarin relatief gering zijn en het beschikbaar is voor alle gebruikers.

Gebruikers vinden de wiskunde en statistiek bij data-analyse soms lastig.

In het boek is daar rekening mee gehouden door bij verschillende technieken de wiskundige en statistische basis te concentreren in aparte paragrafen. De gebruiker kan er voor kiezen om deze onderdelen al dan niet te bestuderen. Moderne software maakt het mogelijk om chemometrie functioneel te gebruiken. De gebruiker moet daarbij wel kennis hebben van de principes en toepassingsmogelijkheden van de chemometrische tech-

nieken die in het boek beschreven worden maar hoeft niet alle details te kennen van de wiskundige en statistische achtergronden van de technieken. Het rekenwerk wordt daarbij met behulp van software uitgevoerd en de gebruiker hoeft alleen te weten hoe de output geïnterpreteerd en gebruikt moet worden. Dit vereenvoudigt het toepassen van chemometrische technieken sterk. De onderwerpen in het boek hebben

hun nut in de praktijk bewezen en zijn toepasbaar op vele onderzoekgebieden. De methoden zijn beschreven met uitgewerkte voorbeelden en oefenopgaven. De afbeeldingen in dit artikel zijn afkomstig uit het boek.

Literatuur

1. J.P.M. Andries, *Chemometrie, 4e druk*, Syntax Media, Utrecht, 2019, www.syntaxmedia.nl; ISBN 978 94 91764 332.

Historisch labwerk: Klinische chemie ca 1950 tot ca 1970

Anneke Barends-Kraak, kernanalist Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC te Rotterdam en lid redactiecommissie, Jos Wielders, klinisch chemicus en voorzitter Historische Cie NVKC

De 12 jaren van 1948 tot 1960 worden in een artikel van Louis Rosenfeld (*Clinical Chemistry* 46:10, 1705-1714 (2000) de Golden Age of Clinical Chemistry genoemd. Een ziekenhuislaboratorium was in de eerste helft van de vorige eeuw een klein kamertje in de kelder of op een zolder in een ziekenhuis, met weinig ventilatie, slechte verlichting en een slechte hygiëne; vooral gevuld met waterbaden, veel glaswerk, centrifuges, enkele colorimeters, een microscoop voor urine sediment onderzoek, analytische balans voor het afwegen van reagentia en een pH meter. Het eerste meest gecompliceerde apparaat was de bloedgasmeter van Van Slyke.



Afdeling klinische chemie EMC

Vanaf de jaren 50 kreeg het laboratoriumwerk meer waardering en het lab een grotere en adequate plaats in het gebouw en betere apparatuur en middelen. In die jaren maakte, met behulp van financiële ondersteuning van overheden, onderzoek en ontwikkeling een snelle groei door. Ook werd de rol van de klinisch chemisch analist belangrijker. Was voor die tijd het laboratorium de werkplek van artsen, onderzoekers en

studenten, zij kregen nu ondersteuning van professionele, geschoolde en betaalde analisten. Dit waren in 1946 bij de oprichting van Medisch Analisten Vereniging alleen vrouwen! Kort na de oprichting van de analisten vereniging hadden ook de klinisch chemici hun eigen vereniging gestart. In 1962 werd het volgende geschreven over de toekomst van de klinische chemie en de daarbij verwachte automatisering en computerisering:

De tijd zal komen wanneer bloed van de kliniek naar een groot ontvangst centrum- dat is een laboratorium wat grote aantallen analyses geautomatiseerd en continu dag en nacht uitvoert- gestuurd wordt. Speciale instrumenten kunnen sorteren, analyseren, resultaten uitprinten en rapporten terugsturen. Zelfs dit laatste, het rapport, zal waarschijnlijk

verdwijnen als de instrumenten die de monsters identificeren en analyseren, elektronisch de resultaten in een computer invoeren die wel 100 mijlen verderop kan staan. De arts die electrolyten van een patient wil weten zal niet het laboratorium bellen maar hij zal de computer vertellen wat hij wil weten en de computer zal een type-machine aansturen die hem de informatie zal geven met een snelheid van 1000 regels per minuut., zonder de laboratorium secretaresse te irriteren.

De klinisch chemici zullen alle informatie kunnen krijgen in seconden en geen data zal verdwijnen, de computer zal ook apparatuur aan en uit kunnen zetten en data digitaal op kunnen slaan. Dit zal een nieuwe dimensie voor de klinisch chemicus betekenen.

Een greep uit de bijzondere uitvindingen en ontwikkelingen die dit toekomstbeeld mogelijk maakten:



Vacutainer

1949 (E) Vacutainer buis van Becton Dickinson door Joseph Kleiner (1897-1974). Al in 1937 begon Kleiner met de ontwikkeling van de buis nadat hij de problemen zag bij bloedafnames van kleine hoeveelheden en het overbrengen van bloed uit een spuit naar een buis. De buizen werden geleverd in een vacuum blik



AutoAnalyzer

1957 AutoAnalyzer van Technicon door Leonard Skeggs (1918-2002). Deze analyser voert automatisch de opeenvolgende processtappen van een test uit zoals onteiwitten d.m.v. een semipermeabel membraan, reagens toevoegen, incubatie en uiteindelijk meting via een photometer in een doorstroom cuvette bij een bepaalde golflengte. Een moderne vorm van deze Auto-Analyzer wordt tot op de dag van vandaag gebruikt.

Eind jaren 50 werden de eerste enzym activiteit metingen gedaan (ASAT of SGOT en Alkalische fosfatase), al snel zag men het belang hiervan voor de medische diagnostiek.

1961 De uitvinding van de CO₂ electrode door Clark en de beschrijving van het concept base-excess door Paul Astrup (10915-2000) droeg bij

aan de ontwikkeling van de bloed-gasanalyse, n.a.v. een grote polio epidemie in Denemarken waarbij patiënten stierven door ernstige respiratoire acidose.

1963 De bepaling van PBI (proteïne bound iodine) wordt geïntroduceerd, de voorloper van totaal T₄.

1964 Leonard Skeggs ontwikkelt de eerste multichannel analyser voor 8 gelijktijdige bepalingen (SMA). Zo kon een operator 960 individuele testen per dag uitvoeren, wat gelijk staat aan een maand werk voor 1 persoon met handbepalingen.



CALIS

1968 Een computer-assisted laboratorium informatie systeem (CALIS) wordt ontwikkeld op een IBM 1440 met een intern geheugen van 8K. Dit was het eerste LIMS en de voorloper van onze huidige lab computers. De eerste aanvragen werden gedaan met ponskaarten.



Automated Clinical Analyzer

1968 De Automated Clinical Analyzer

wordt geïntroduceerd door DuPont. Meerdere bepalingen konden op eenzelfde apparaat gedaan worden.



Perkin-Elmer Model 303 Atomic Absorption Spectrophotometer

1970 Verschillende elementen zoals nikkel, calcium en magnesium kunnen nu met atomic absorption spectrometry gedaan worden, ontwikkeld door Perkin Elmer Co.



FACS 1976

1973 Leonard Herzenberg et al van Becton Dickinson ontwikkelen de eerste fluorescence-activated cell sorter FACS, die cellen sorteert, kleurt en meet d.m.v. fluorescerende monoklonale antilichamen met een snelheid van 1000 per seconde. Voor ca 1970 was het werk handmatig van begin tot eind, zonder 'walk-away' systemen. Men zag wat er gaande was. Er kwamen steeds nieuwe methodes, nieuwe apparatuur, nieuwe technieken. Moderne klinische chemie van na 1970 betekent voor de klinisch chemisch analist dat er sneller, accurater en goedkoper dan ooit gewerkt wordt, hoewel niet te ontkennen valt dat het werk saaier, minder afwisselend en meer technisch is geworden.

CONGRES

Medische Microbiologie: Wijzer over ouderen

LET OP: NIEUWE DATUM!

Ouderengeneeskunde / Longinfecties /
Chronische urineweginfecties / Arcanobacterium /
Parodontitis / Infectiepreventie verpleeghuis

CONGRESCENTRUM DE EENHOORN AMERSFOORT
DONDERDAG 29/10/2020

 **NVML**

Ontdek de energiezuinige
TSX koelkasten en vriezers
voor veilige opslag van bloed
medicijnen en vaccins
Kijk op polytemp.nl voor meer info

Part of your team!
Al 35 jaar uw betrokken leverancier
in de medische diagnostiek

 **POLYTEMP**
SCIENTIFIC

Koelkasten | Vriezers | CO2 Incubatoren |
Flowkasten | Schudders | Onderhoud |

Antwoorden casus

Vraag 1: welke bepalingen geven een uitslag die buiten de referentiewaarden valt?

RBC en Hb ↓

MCV, ALAT, ASAT, γ-GT en CDT ↑

Vraag 2: Wat zeggen de uitslagen van de enzym-bepalingen over de gezondheid van de patiënt?

De verhoogde enzymen wijzen op beschadiging van de lever.

Vraag 3: Hoe is de uitslag van de MCV zichtbaar in een bloeduitstrijkje van een patiënt?

Het bloedbeeld is macrocytair

Vraag 4: Welke oorzaken kunnen er zijn voor een verhoging van het MCV?

Tekort aan Vitamine B12 en/of foliumzuur; langdurig alcoholgebruik.

Vraag 5: Wat is CDT precies?

Carbo deficiënt transferrine; transferrine is het transport-eiwit voor ijzer in het bloed, door afbraakproducten van alcohol ontstaat transferrine waaraan kenmerkende suiker-resten ontbreken.

Vraag 6: Waarop wijst een verhoogde CDT?

Op langdurig gebruik van te veel alcohol.

Vraag 7: Welke gevolgen heeft langdurig alcoholmisbruik op de lever?

Eerst zal vervetting van de lever optreden, daarna ontstaat een soort ontstekingsreactie. Uiteindelijk zal levercirrose ontstaan: de levercellen worden vernietigd en er vindt verbindweefseling plaats. Gevolg is dat de lever zijn werk steeds minder goed kan doen. De lever speelt een essentiële rol bij de synthese van eiwitten zoals albumine, maar ook de stollingsfactoren. Ook is de lever belangrijk voor de koolhydraatstofwisseling, afbraak van toxische stoffen (alcohol, bilirubine, medicijnen, etc.)

Vraag 8: Welk vitaminetekort kan ontstaan door alcoholmisbruik?

Vooraf een tekort aan vitamine B1; eventueel een tekort aan vitamine B12.

Vraag 9: Ook voor de hersenen kunnen de gevolgen van alcoholmisbruik ernstig zijn. Hoe heet het (irreversibele) syndroom dat daar het gevolg van is?

Korsakov syndroom

Niet vrijblijvend: de rol van het lab bij de opleiding

Het is steeds terugkerend gesprek, de discussie hoe men aankijkt tegen de volgende generatie collega's. Hoe goed zijn ze opgeleid, wat hebben ze aan vaktechnische en inhoudelijke bagage meegekregen en hoe geschikt zijn ze om aan de slag te gaan in het vak? Belangrijke vragen die ons allemaal raken, jonge collega's zelf nog het meest.

De opleiding van de laboratoriummedewerker is de afgelopen decennia nogal veranderd. Werd men vroeger veelal erg specifiek in één vakgebied opgeleid, nu wordt de jonge beroepsbeoefenaar generiek opgeleid tot medisch-biologisch analist, die aan kan kloppen bij elk biomedisch laboratorium. Maar is dat wel zo? Vraagt het werken op een microbiologisch lab geen andere inhoudelijke kennis dan wanneer je aan de slag gaat op een klinisch chemisch lab? Kun je als je vooral moleculair diagnostisch bent opgeleid wel aansluiting vinden in het pathologisch lab? Vragen waarop het niet eenvoudig is om een goed antwoord te formuleren, maar waar iedereen wel een mening over heeft.

Het opleiden van de volgende generatie is een gedeelde verantwoordelijkheid van de opleidingen én het werkveld. De laboratoriumopleidingen moeten de inhoud van hun opleidingen kunnen toetsen aan de behoeften van het werkveld. Dat zou op zijn beurt bereid moeten zijn om in gesprek te gaan met de opleiders. In dialoog zou er bekeken kunnen worden wat er in de praktijk nodig is en hoe de opleiding dat op de beste manier kan aanbieden. Laboratoria kunnen zich daarnaast open stellen voor de scholen; niet elke opleiding is in staat om kostbare hightech apparatuur binnen de opleiding aan te bieden. Wanneer we vinden dat studenten op de hoogte moeten zijn van de technieken die we gebruiken, zullen ze daar toegang toe moeten krijgen. En ten slotte zou elke student moeten kunnen beschikken over een stageplaats, waarbij er tijd en energie wordt gestoken in opleiding én begeleiding vanuit de stageverlener. De rol van de laboratoria bij de opleiding van nieuwe collega's is niet vrijblijvend.

De komende jaren zullen veel ervaren oudere collega's met pensioen gaan en het vak verlaten. De behoefte aan volleurde en competente analisten blijft onverminderd groot. Om ook in de toekomst nog te kunnen beschikken over voldoende volleurde en competente jonge analisten, dienen de opleiders en de laboratoria de handen ineen te slaan.

Pascal Schippers

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

Bereikbaarheid bureaumedeerkers

- 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 of e-mail. Actuele informatie vindt u op de website: www.nvml.nl/lid-woorden.

Bestuur

Voorzitter

Mw. E.M. Wester, opleidingsadviseur, afdeling Personeel & Organisatie Atalmedial Amsterdam

Penningmeester

dhr. H.P.C. Schippers, afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, LUMC Leiden.

Secretaris/vicevoorzitter

Mw. M. van Straten, afdeling bacteriologie, Streeklab voor de Volksgezondheid, Haarlem (kandidaats).

Leden

dhr. B. klein Brink, Manager Histopathologie, Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn
dhr. M. Wouters, afdelingshoofd pré-analyse Result Laboratorium Dordrecht

Adviseurs

Prof. dr. R. de Jonge, Amsterdam, klinisch chemicus.
Eric C.J. Claas, Associate Professor, Molecular Medical Microbiologist, Leiden

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit / Landelijk kwaliteitennetwerk (LKN)

Contactpersoon: Tjeerd Stevens

Commissie Nascholing

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

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Preanalyse

Contactpersoon: Marco Wouters

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en Jenny Schoemaker, bureau NVML.

Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN)

Contactpersoon: Wendy Hogervorst

POCT netwerkgroep

Contactpersoon: Gerdie Weijers

Redactiecommissie

Contactpersoon: Simone Priester-Vink

Werkgroep e-learning

Contactpersoon: Nelly IJzerman

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Medische Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: Paul Rombout

Werkgroep Registratie

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

CONGRES

Kwaliteit 2050

- Kwaliteitsdenken: kan het ook een onsje minder?
- Beveiliging Excel en Access bestanden
- Joint Commission International en laboratoria
- Proces en risicogericht auditten
- Europese regels: MDR en IVDR
(regels voor medische hulpmiddelen (MDR)
en in-vitro diagnostica (IVDR))

Dagvoorzitter:
Patrick Corstiaans



LET OP: NIEUWE DATUM!

CONGRES CENTRUM DE EENHOORN AMERSFOORT
DINSDAG 13/10/2020



Congres Kwaliteit

Dinsdag 13 oktober, congrescentrum 'de Eenhoorn' te Amersfoort

Programma:

Dagvoorzitter: *Patrick Corstiaans, Algemeen directeur Kerteza*

9.30 - 10.00 uur Ontvangst met koffie/thee

10.00 -10.45 uur Proces en risicogericht auditten
Patrick Corstiaans, algemeen directeur Kerteza

10.45 -11.05 uur Koffie/ thee

11.05 -11.50 uur Van de Landelijke IVDR taskforce
*Dr. Claudia Ruivenkamp
Sr. laboratoriums Specialist
Klinische Genetica, LUMC*

11.50 -12.35 uur *Kwaliteitsdenken: kan het ook een onsje minder?*
Dr. Eric Vermeer, specialist klinische chemie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht. Beatrixziekenhuis, Gorinchem. Result Laboratorium, Dordrecht.

12.35 -14.00 uur Lunch, bezoek standhouders en netwerken

14.00 -14.45 uur Joint Commission International en laboratoria
Joyce Aerts- Kramer MSc, manager Kwaliteit & Veiligheid Amsterdam UMC en programma-manager JCI

14.45 -15.30 uur Beveiliging Excel en Access bestanden
Marco van Beers, hoofdanalist Histologie, Immunologie en Mortuarium UMC Utrecht

15.30 -16.00 uur Borrel met een hapje en een drankje

Locatie

Congrescentrum de Eenhoorn in Amersfoort

UEC

U ontvangt 3 UEC bij deelname aan dit congres

Kosten

€ 105,- voor NVML-leden

€ 160,- voor niet-leden

Aanmelding

Aanmelden uitsluitend via de NVML-website www.nvml.nl t/m 22 september 2020

N.B. er wordt gevraagd meteen te betalen via iDEAL/ Bancontact, dus houd uw betaalgegevens bij de hand!

CIC

In verband met de coronaproblematiek op het werk van de commissieleden en de werkzaamheden die daarbij horen zal EPBS Genua deel 2 later dit jaar worden geplaatst.

Cao ziekenhuizen

Er is enige onduidelijkheid gerezen over de ingangsdatum van een aantal afspraken in de nieuwe cao. Op de NVML website, nieuwspagina, onder het kopje 'Nieuwe cao Ziekenhuizen' is hierover meer informatie te vinden.

Wist je dat...

je zonder speeksel geen smaken kan proeven?

Lees verder op pagina 61

Corona en werk

Nu het covid-19 virus door het land waart, zijn er veel vragen over wat wel en niet mag en moet, ook op het gebied van werk.

Bijvoorbeeld vragen als:

- Kan ik mijn werkgever mij verplichten vakantie op te nemen omdat er minder werk is door corona?
- Kan mijn werkgever mij verplichten ander werk te doen dan in mijn contract staat?
- Ik behoor tot een risicogroep én heb een cruciaal beroep. Moet ik komen werken?
- Ik zit in quarantaine omdat iemand in mijn naaste omgeving is besmet. Wat zijn mijn rechten en plichten?

Deze en nog veel meer vragen worden duidelijk beantwoord op de website www.fnv.nl/corona

Coronabeleid NVML

Ook de NVML ontkomt niet aan beleid met betrekking tot het coronavirus. Voor de NVML geldt voorlopig het volgende:

- ✓ De NVML houdt zich aan de richtlijnen van het RIVM en ziekenhuisorganisaties.
- ✓ De kleinere scholingsactiviteiten gaan waar mogelijk door.
- ✓ Alle scholingsactiviteiten die plaatsvinden tot 3 juni zijn opgeschort.
- ✓ In de tweede helft van april beraadt het bestuur zich over de verdere strategie, tenzij de omstandigheden er voor zorgen dat dit eerder nodig is.

Voor alle opgeschorte scholingsactiviteiten wordt een nieuwe datum gezocht. Heeft u al ingeschreven en/of betaald voor een scholingsactiviteit, dan neemt de NVML contact op via e-mail.

Via de nieuwspagina op de website van de NVML houden we u op de hoogte.

Cursussen NVML

Aanmelding NVML cursussen

U kunt zich aanmelden bij:

Stagebegeleiding (C)	Sluiting inschrijving 11 augustus	Cursusdata Dinsdag 15, 22, 29 september en 10 oktober
Meewerkend leidinggevende plus (C)	18 augustus	Donderdag 24 september, 1 oktober en 5 november
Malariadiagnostiek basis	25 augustus	Dinsdag 1 en 8 oktober
Malariadiagnostiek gevorderden	25 augustus	Woensdag 7 oktober
Invloedrijk communiceren 2.0	1 september	Dinsdag 6 en 27 oktober en 8 december

Aanpassingen data i.v.m. corona-pandemie: de actuele stand van zaken vindt u op de website van de NVML.



Verlofstuwmeer: voorkomen is beter...

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

Vraag: de laatste jaren heb ik door omstandigheden niet voldoende vakantie op kunnen nemen, daardoor is een zogenaamd 'verlofstuwmeer' ontstaan. Mijn werkgever wil hier vanaf, maar wat zijn mijn rechten?

Het komt nog steeds voor, werknemers die aan het eind van het jaar te veel verlofuren overhouden. Meestal loopt zoiets al (enkele) jaren. Dit is voor zowel werknemers als werkgevers een vervelende kwestie. Jij als werknemer hebt recht op een x-aantal verlofuren per jaar, om dagelijks fris aan het werk te gaan heb je toch regelmatig een vakantie, of op zijn minst een aantal vrije dagen nodig. Voor de werkgever is het ook lastig: als er meer werknemers zijn zoals jij, dan nemen de rechten op vrije dagen toe, en wordt het steeds moeilijker om voldoende vrij te geven. Anders komt de planning in de knel, of moeten anderen het werk overnemen. Verlof is simpelweg nodig om te kunnen ontspannen en afstand te nemen van het werk om bijvoorbeeld overbelasting te voorkomen. De boog kan namelijk niet altijd gespannen blijven. Af en toe een dag of week betaald vrij nemen is belangrijk om de werk-privé balans op orde te houden.

Oorzaken

Het is goed om naar de oorzaken te kijken. Eerst aan de kant van de werknemers. Het kan zijn dat je gewoon niet zoveel behoefte hebt aan vakantie, of dat je graag werkt. Dat is mooi – maar toch is er voldoende reden om je jaarlijkse aantal verlofuren op te maken. Het kan ook zijn dat je door een langdurige ziekte niet voldoende vakantie op hebt kunnen nemen. Aan de kant van de werkgever kan het zijn dat de werkdruk erg hoog is; dat er te weinig personeel is, om welke reden dan ook.

Wat staat er in de regelgeving?

Vanuit de wetgeving is er officieel een minimum van 4 weken vakantieverlof per jaar. Als deze niet opgenomen worden in het lopende jaar, dan vervallen ze op 1 juli van het volgende jaar. Alle uren boven deze verlofuren zijn automatisch bovenwettelijke verlofuren. In de cao Ziekenhuizen zijn deze opgenomen in het Persoonlijk Leefwijdsbudget (57 uur per jaar bij een voltijds contract). De cao umc maakt geen verschil tussen wettelijke en bovenwettelijke uren, maar, het aantal verlofuren bedraagt 9% van je arbeidsduur (hoofdstuk 7). Voor umc-werknemers gelden vanaf 1 januari verder de 'gewone' regels uit het Burgerlijk Wetboek. Het is mogelijk dat de OR een betere regeling heeft getroffen (bijvoorbeeld dat je verlofuren niet verjaren zoals bij ErasmusMC). Als werkgever moet je in principe instemmen met een verlof-aanvraag van je werknemer. Je kunt natuurlijk bezwaar maken als een vakantieaanvraag grote problemen oplevert voor de bedrijfsvoering, zogenaamd 'zwaarwegende bedrijfs-

belangen'. Als werkgever moet je dan natuurlijk wel toestaan dat je werknemer op een ander moment vakantie kan opnemen. De werknemer moet ieder jaar het wettelijk aantal vakantiedagen kunnen opnemen, alleen het 'wanneer' is een kwestie van overleg. Mocht de werkgever hiervoor toch geen toestemming geven, of ben je ziek geweest, dan blijven de verlofuren 5 jaar geldig. De PLB-uren in de cao Ziekenhuizen blijven altijd geldig.

Uitbetaling?

In plaats van opname van de verlofuren kun je ook kijken naar uitbetaling. Uitbetaling van de 4 weken wettelijk verlof is niet toegestaan. Uitbetaling over de eventuele andere uren is toegestaan, maar alleen als werkgever en werknemer daar zelf mee instemmen (dus dit mag nooit verplicht zijn!).

Hoe voorkom je het verlofstuwmeer?

- Maak jaarlijks, bij het functioneringsgesprek/jaargesprek, (voor zover mogelijk) afspraken over de opname van de verlofuren;
- Zorg dat je tijdig je wensen voor je 'grote' vakantie kenbaar maakt. Als de werkgever dit tijdig weet is er een goede planning te maken;
- Is er een hoge werkdruk op de afdeling, breng dit dan ter sprake, bijvoorbeeld in het werkoverleg. Dan kan er gekeken worden of dit structureel is, en welke oplossingen hiervoor mogelijk zijn.
- Het is belangrijk dat de leidinggevende ook monitort hoe het met de verlofuren van de medewerkers staat, zodat tijdig overlegd kan worden over opnamen. Bijvoorbeeld over het (gespreid) opnemen van de verlofuren
- Het is daarnaast belangrijk dat de leidinggevende contact houdt met de werkvloer. Zodat vroegtijdig signalen van eventuele overbelasting en hoge werkdruk bij de werknemers herkend worden. Dan kun je ook makkelijker het gesprek aangaan en wellicht richting geven aan de beheersing van de verlofaanvragen.
- Voor de leidinggevende is het goed om vakantiedagen regelmatig ter sprake te brengen, zoals tijdens werkoverleg of functioneringsgesprekken. Vertel over het belang van het opnemen van vakantie en wijs ze medewerkers op de verjaringstermijn.

Ga simpelweg het gesprek aan. In overleg is er vaak veel mogelijk.

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

Het begin in beweging

Veel collega's die werkzaam zijn in de pré-analyse waren aanwezig op het congres dat 5 maart jl. in het Reinier Haga MDC Delft heeft plaatsgevonden. Van pre-analyse in de microbiologie, ergonomie op het werk, pathologische pré analyse tot 'bevoegd of bekwaam?' het pre-analytisch proces in de huisartsenpraktijk. Een zeer inspirerend congres voor iedereen die in de pre-analyse werkt, waarbij de pre-analyse vanuit het hele brede werkveld voor het voetlicht is gebracht.

Een duidelijke toegevoegde waarde van dit congres waren de rondleidingen over de afdelingen bloedafname, centrale ontvangst microbiologie, pathologie en klinische chemie. Een 'kijkje in de keuken bij de ander' doet je weer beseffen dat we zoveel van elkaar kunnen leren. Kruisbestuiving van kennis en kunde is belangrijk, zodat niet iedereen het wiel opnieuw hoeft uit te vinden. Ook in organisaties waar samenvoegingen van afdelingen op de agenda staat wordt de complexiteit van de pre-analyse duidelijk en ook erkend. Leer van elkaar!

Tijdens het congres viel dat mooi samen: andere mensen van andere organisaties leren kennen tijdens de pauzes, kennisoverdracht door inspirerende sprekers en kijken in de keuken bij de ander.

Vanuit de commissie pre-analyse zijn we inmiddels een aantal jaren bezig om de pre-analyse als belangrijke schakel binnen de totale patiëntenzorg op de kaart te zetten. Heb je zelf onderwerpen of punten waar vanuit de pre-analyse aandacht voor moet komen, dan nodigen we je van harte uit om deze te mailen naar nvml@nvml.nl

Hartelijke groet namens de leden van de commissie pre-analyse,

Kor Kooi, Gerda Smit, Karin Brouwer, Marco Wouters, Ria Blom en Annet Nawijn



FEEL CONFIDENT IN YOUR RESULTS

bio-rad.bz/more

Check your instrument's capability to detect pre-analytical HIL interferences with Liquichek Serum Indices

Gain greater confidence in reporting patient test results by monitoring for HIL interferences.

Monitoring your samples' integrity before analyzing them is an important step in achieving reliable results. Liquichek Serum Indices is a quality indicator intended for use as part of laboratory interference testing to monitor an instrument's ability to detect haemolysed, icteric and/or lipemic samples.

How will Liquichek Serum Indices help you to be confident? Visit bio-rad.bz/more



Wist je dat je zonder speeksel geen smaken kan proeven?

Smaak is er in vele soorten, zoet, zuur, zout, bitter, hartig en umami. Waar een zoete smaak wordt veroorzaakt door suikermoleculen, een zure smaak door een zuur zoals citroenzuur of azijn en een zoute smaak door NaCl kristallen, ligt dat bij de andere twee smaaksoorten iets anders. Zo zijn er ongeveer 30 eiwitten die gecombineerd verschillende varianten van 'bitter' veroorzaken. De smaak 'hartig' is ook een combinatiesmaak, verschillende aminozuren samen veroorzaken deze bouillon-achtige smaak. De umami smaak wordt net als 'zout' veroorzaakt door een zoutkristal. (zie de "wist je dat?" over umami in een eerdere uitgave van Analyse)

Smaken zijn heel complex, het ouderwetse plaatje waarbij je van de vijf smaken verdeeld over de tong kan zien welke smaak je waar kan proeven, is allang achterhaald. Dit kan je zelf uittesten, op zo goed als elk deel van tong kan je alle smaken proeven.

Maar dat hele "proeven", wat is dat eigenlijk? Proeven is een samenwerking tussen je smaakpapillen en je reukorgaan. Als je verkouden bent zal je merken dat je eten een stuk minder lekker smaakt of dat het zelfs helemaal naar 'niets' smaakt. Dat komt omdat een groot deel van je smaaksensatie, de informatie die binnenkomt in je hersenen en waar je hersenen een smaakpalet van maken, afhankelijk is van de informatie uit je neus. Smaak zit dus voor een groot deel in je vermogen om geuren waar te nemen.

Zonder neus weinig smaak, maar ook zonder speeksel zit er weinig smaak aan je voedsel. Sterker nog, zonder speeksel doen je smaakpapillen helemaal niets. Onze mond heeft een vloeibaar medium nodig om de voedselmoleculen aan de smaakreceptoren te binden.

Speeksel bestaat voornamelijk uit water, zo'n 99.5%. De overige 0.5% bevat elektrolyten, slijmcellen, leukocyten, epitheelcellen en enzymen. De slijmcellen zorgen voor de bescherming van je mond tijdens het eten en het gemakkelijk doorslikken van voedsel en de leukocyten voor het afbreken van de eerste pathogenen in het voedsel. Verder zit er nog Opiorphin in je speeksel, een natuurlijke pijn-

stillert. Hoewel de stof zelf erg sterk is, is hij in zo'n kleine hoeveelheid aanwezig dat hij niet zal helpen als je een wond zou likken. Hoewel je je dan toch afvraagt wat de reden is dat dieren snel een zere vinger/poot in hun mond stoppen of aan een bloedend wondje likken?

De enzymen in speeksel spelen de grootste rol als het gaat om smaakbeleving. Onder andere amylase breekt het voedsel in kleinere losse moleculen en precies dit is de reden dat we speeksel nodig hebben. Enkel deze kleine losse moleculen kunnen door de smaakreceptoren worden gedetecteerd. Alle receptoren in je mond pikken deze kleine moleculen op en sturen een signaal naar de hersenen die de informatie van alle receptoren gaan combineren. Uit deze combinatie zal een 'smaak' gevormd worden en door je hersenen geïnterpreteerd als lekker of vies.

Er wordt beweerd dat dit de truc is waardoor er mensen zijn die de heetste peper ter wereld kunnen opeten zonder daar last van te hebben, zij zorgen ervoor dat hun mond geheel wordt ontdaan van speeksel zodat de receptoren de smaak niet kunnen waarnemen. Er zijn veel discussies gaande of dit waar is. Op zich is capsaïcine in pepers een gewoon molecuul (alkaloïde) waar de receptoren op kunnen reageren, maar studies laten zien dat het vooral de nociceptoren zijn die door de stof worden gestimuleerd. Deze receptoren detecteren geen smaken maar schadelijke invloeden waardoor ze beter bekend staan als onze pijnreceptoren. Dus of dit een goede strategie is om een peper-eet wedstrijd te winnen valt te betwisten.

Algemene Ledenvergadering NVML op 13 oktober

Als de corona-pandemie het toestaat vindt de ALV plaats op 13 oktober aansluitend aan het congres kwaliteit in de Eenhoorn te Amersfoort. Alle stukken staan begin mei achter het ledenscherm.

Toegang voor de ALV is gratis en aanmelding is niet nodig, maar als u vooraf een drankje meedrinkt vragen wij u dit kenbaar te maken via een mail naar de NVML (nvml@nvml.nl o.v.v. borrel ALV).

Module Online: 'Vitamine B12 deficiëntie'

Het e-learning aanbod van de NVML voor analisten is uitgebreid met de module 'Vitamine B12 deficiëntie'. Met deze uitbreiding is het totaal aan modules op 32 gekomen. Het streven is om voor alle disciplines binnen de medische laboratoria relevante modules aan te bieden op verschillende niveaus.

De module

Deze module gaat over vitamine B12 deficiëntie, de oorzaken, de symptomen en de behandeling. Deze module is gemaakt aan de hand van de lezing gehouden op 21 mei 2019 door dr. ir. Sandra G. Heil. Ze is werkzaam bij het Vitamine B12 expertisecentrum, afdeling Klinische Chemie van het ErasmusMC.

De module bestaat uit 5 leertaken. Na de leertaken volgt een toets. Het

examen bestaat uit 10 vragen, bij 9 vragen goed ontvangt u het certificaat voor deze module.

Belangstelling?

Voor het volgen van de e-learning van de NVML kunnen organisaties een e-learning-staffel aanschaffen. Met een staffel zijn de deelnemers van de staffel verzekerd van het kunnen volgen van alle bestaande en toekomstige modules voor de duur van een (kalender)jaar.

Alles over de inschrijving, zowel voor organisaties als individueel, is te vinden op de website www.nvml.nl onder het kopje 'Opleiding & registratie' en vervolgens 'E-learning'. Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met de NVML via nvml@nvml.nl.

E-learning doe je met de NVML!

Opleidingen

Hogeschool Leiden

Centrum Bioscience en Diagnostiek

Titel: Analyse van Next Generation Sequencing (NGS) data

Datum: 8 en 9 juni 2020 (09.30-16.00 uur)

Inschrijven: Vóór 25 mei 2020

Titel: Primer en probe design

Datum: 17 en 28 juni 2020 (09.30-16.00 uur)

Inschrijven: Vóór 6 mei 2020

Titel: Veilige microbiologische technieken (VMT)

Datum: 30 juni en 1 juli 2020 (09.00-16.00 uur)

Inschrijven: Vóór 19 mei 2020

Titel: Pathologie

Datum: 11, 25 september, 9, 30 oktober, 13 en 27 november 2020 (09.30-15.00 uur)

Inschrijven: Vóór 30 juli 2020

Titel: Hematologie

Datum: 15, 22, 29 september, 6, 27 oktober en 3 november 2020 (09.30-15.00 uur)

Inschrijven: Vóór 4 augustus 2020

Titel: ELISA theorie: achtergronden en kwaliteitsaspecten

Datum: 16, 23 en 30 september 2020 (09.30-16.00 uur)

Inschrijven: Vóór 5 augustus 2020

Titel: Moleculaire biologie (basis)

Datum: 17, 24 september, 1, 8, 29 oktober en 5 november 2020 (14.30-19.15 uur)

Inschrijven: Vóór 6 augustus 2020

Titel: Histologie

Datum: 18 september, 2, 28 oktober, 6, 20 november en 4 december 2020 (09.30-15.00 uur)

Inschrijven: Vóór 6 augustus 2020

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.

NVML Avondnascholing medische microbiologie: 'MDL-infecties'

Microvida, locatie Amphibia Molengracht 7 juli 2020

Feces Microbiota Transplantatie – het nieuwe bruine goud.

Feces Microbiota Transplantatie is inmiddels de standaard therapie voor patiënten die last hebben van terugkerende *Clostridioides difficile* infecties ondanks herhaalde antibiotica-kuren. In het komende uur wordt u bijgepraat over verschillende aspecten van feces transplantatie; waarom de meeste donoren niet geschikt zijn als poepdonor, hoe de behandeling in z'n werk gaat, het werkingsmechanisme van feces transplantatie en of dit ook een oplossing kan zijn voor andere aandoeningen.

Dr. E.M. Terveer, arts-microbioloog, LUMC, Leiden

Hepatitis A, B en C virus: Virologie, ziektebeeld, diagnostiek en behandeling

Hoewel de 'hepatitisvirussen' A, B en C alle drie een hepatitis veroorzaken, zijn het drie totaal verschillende virussen. De virologie, de diagnostiek en de behandeling zijn totaal anders. In deze nascholing wordt aandacht besteedt aan de drie virussen die hepatitis A, B en C veroorzaken en zullen de overeenkomsten en verschillen duidelijker worden.

Dr. G. Boland, klinisch microbioloog, UMC Utrecht

Programma

17.00 uur	Ontvangst met lichte maaltijd
17.30 uur	Opening door de NVML
17.35 uur	Interactieve nascholing: Feces Microbiota Transplantatie – 'het nieuwe bruine goud'

Dr. E.M. Terveer, arts-microbioloog, LUMC, Leiden

18.40 uur

Pauze

19.00 uur

Vervolg interactieve nascholing: Hepatitis A, B en C

Dr. G. Boland, klinisch microbioloog, UMC Utrecht

20.00 uur

Afsluiting door NVML

Locatie

Microvida, locatie Amphibia Molengracht, Breda

Niveau

Post HBO

UEC

Voor deze nascholing ontvangt u 3 UEC

Kosten

NVML-lid	€ 55
Niet-lid	€ 85

Aanmelden

Uitsluitend via www.nvml.nl

Aanmelden t/m 15 juni 2020

Coronavirus

Volgens de huidige regelgeving van de Nederlandse overheid kan deze nascholing gewoon doorgaan. Mocht de nascholing toch verplaatst moeten worden vanwege coronamaatregelen, dan nemen wij hierover contact op met de aangemelde personen! NB: Op onze website worden eventuele wijzigingen over alle scholingsactiviteiten aangekondigd!

Agenda

Juli	7	NVML-avondnascholing medische microbiologie: MDL-infecties	Breda
September	15	Start NVML-cursus Stagebegeleiding (C)	Utrecht
	24	Start NVML-cursus Meewerkend Leidinggevende plus (C)	Utrecht
	24	NVML-symposium Fertiliteit 2020	Amersfoort
	25	Amstol-symposium	Amsterdam
	30	Start NVML-cursus Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht

Oktober

Kijk op de website www.nvml.nl voor de actuele agenda



*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; e-mail: nvml@nvml.nl. Ga via uw mobiel naar de agendapagina op de website middels de QR-code hiernaast.

Raadpleeg altijd de website's voor de actuele situatie i.v.m. de corona-pandemie.

**CE-IVD
marked**

Automate your Real-Time PCR testing

The **AltoStar® Molecular Diagnostic Workflow** provides a comprehensive and flexible solution for your lab.

The standardized workflow streamlines your PCR analyzes from sample extraction to PCR-result.



Automated workflow from samples to PCR

- Walk-away capability
- User-friendly, intuitive software AltoStar® Connect
- Bidirectional LIMS interface
- One for all solution: process different sample types with one purification chemistry
- Convenient implementation and automation of Laboratory developed tests (LDTs)

Flexible and efficient protocols

- Multiple sample types in one run
- Scalable from 1-96 samples, no minimum batch size
- Up to 384 analyzes per run
- Combination of up to 8 assays on one 96-well plate
- Multiplex testing: analyze up to 4 pathogens from a single sample

Broad menu of assays and sample types

- Large menu of PCR assays available: Adenovirus, CMV, EBV, HCV, HEV, HHV-6, HSV, VZV, BKV, JCV, Parvovirus B19
- Continuous assay development based on long-time experience in molecular diagnostics
- Validated sample types: whole blood, plasma, serum, urine, stool, CSF, swabs,

www.altona-diagnostics.com



instru**chemie**

Science without f(r)iction since 1979

ISO 13485:2016

Clinical Chemistry Diagnostics
Controls & Standards
Haematology Diagnostics
Microbiology Diagnostics
Immuno Chemistry Diagnostics
Lipids
Biochemicals
Antibodies
Enzymes & Substrates
Instrumentation

Zwet 26, 9932AB Delfzijl
Tel. 0596 - 634 831
info@instruchemie.nl

www.instruchemie.nl