

Analyse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

Untargeted metabolomics versnelt diagnostiek metabole ziekten

en geeft meer inzicht in het metabolieten profiel van de patiënt

De rol van het
microbioom in
allogene stamcel-
transplantatie

De leucodif door
de jaren heen

Redactioneel:
We worden dikker

Interview:
TLR7, een essentiële rol
bij COVID-19 infectie

FEEL CONFIDENT IN YOUR RESULTS

bio-rad.bz/more

Check your instrument's capability to detect pre-analytical HIL interferences with Liquicheck 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 or lipemic samples.

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

BIO-RAD

Safely through the influenza season - reliable PCR detection of respiratory pathogens

altona Diagnostics offers *in vitro* diagnostics for the detection of **influenza viruses**, **SARS-CoV-2** and the **respiratory syncytial virus (RSV)**. Three product lines for different laboratory requirements are available.

All product lines

- Real-time PCR-based test kits including Internal Control and Positive Control
- Automated sample preparation possible / ready-to-use reagents

altona
DIAGNOSTICS



Jolanda Jacobs

Mobile: +31 6 46 82 34 98

jolanda.jacobs@altona-diagnostics.com

FlexStar

- New solution!
PCR in only 60 minutes
More results in less time
- Flexible assay application: for use with common real-time PCR cyclers AND the automated AltoStar® workflow
- Combination assays: soon available for SARS-CoV-2 and influenza viruses
➤ detection and differentiation

CE-IVD
coming soon

AltoStar®

- Validated and optimized for the AltoStar® Workflow
- Highest sensitivity
- Kits for the detection of: influenza A and B, H1N1pdm09, SARS-CoV-2

CE-IVD

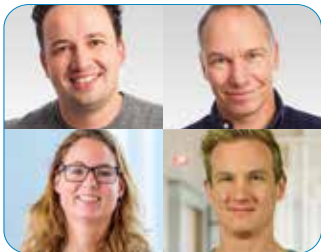
RealStar®

- Validated for common real-time PCR cyclers
- Highest sensitivity
- Kits for the detection of: influenza A and B, H1N1pdm09, SARS-CoV-2, RSV, enterovirus and rhinovirus, parainfluenza virus 1-4, human metapneumovirus

CE-IVD

www.altona-diagnostics.com

IN DIT NUMMER Nr. 6 | December 2020



132 TLR7, een essentiële rol bij COVID-19 infectie

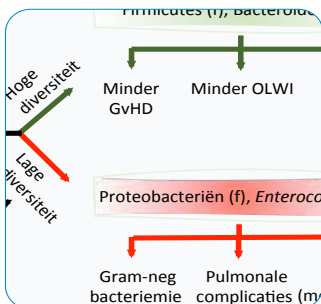
H. Brunner, A. Hoischen, M. Steehouwer, S. van Reijmersdal
Er is een onbegrepen probleem bij COVID-19 patiënten en dat is: waarom worden sommige mensen heel ernstig ziek en overlijden zij zelfs, terwijl zoveel mensen besmet raken en geen verschijnselen of milde verschijnselen hebben. We zijn niet de enigen die bedacht hebben dat genetica hierbij een rol speelt. Het is fascinerend om te zien hoe mensen daar in springen, door extra tijd en mensen in te zetten om dit beter te begrijpen.



136 Untargeted metabolomics versnelt diagnostiek metabole ziekten

M. van der Ham, B.G.M. Schiebergen-Bronkhorst, M.G.M. de Sain-van der Velden, N.M. Verhoeven-Duif, H.A. Haijes, J.J.M. Jans

Metabole ziekten zijn erfelijke stofwisselingsziekten. Vaak zijn het ingrijpende ziekten die vlak na de geboorte al tot ernstige (blijvende) schade kunnen leiden. Een klein deel van deze ziekten is behandelbaar maar voor veel kinderen is er nog geen behandeling; met aftakeling en jong overlijden tot gevolg. Het zijn individueel zeldzame ziekten, maar omdat er ongeveer 1000 metabole ziekten bekend zijn, treft het toch een grote groep patiënten.



139 De rol van het microbiom in allogene stamceltransplantatie

dr. Y.F. van Lier, dr. M.D. Hazenberg

Het humane microbiom speelt een belangrijke rol in gezondheid en ziekte. Bij patiënten die een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HCT) ondergaan, raakt het microbiom beschadigd als gevolg van chemotherapie, radiotherapie, antibiotica en andere medicamenten en een veranderd dieet. Een feces transplantatie, oftewel kan het microbiom herstellen en is effectief bij een deel van de patiënten met steroid-refractaire intestinale graft-versus-hostziekte.

143 Schildwachten van zee naar lab

145 Casus klinische chemie-hematologie

146 De leucodif door de jaren heen

149 Van het bestuur: Samen

151 Redactioneel: We worden dikker

151 Speciale COVID-maatregelen stoppen?

152 Jaarverslag 2019

152 Juridische fusie leden akkoord

152 Tarieven lidmaatschap 2021

153 FWG: update voor leidinggevende functies

153 Toekomst geld-terug-bon

154 Hybride congres 'Focus op Hematologie'

155 E-learning stolling basis

155 EXTRA Algemene Ledenvergadering

156 Wist je dat...

156 Zorgbonus

157 Cursussen

157 ALV 2020

158 Cao nieuws

158 Opleidingen

159 Kerstsluiting bureau

159 Agenda

160 Jaaroverzicht 2021

Uitgave

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

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

Redactiecoördinatie en eindredactie

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

Redactie

mw. R. Blom, bureaumedewerker NVML
mw. L. Lauppe, Nova College, Beverwijk
dhr. I.C. Schut, Sanquin Plasmaproducts,
Amsterdam
mw. B. Nikolov, afdeling Laboratoriumtechniek,
Nova College, Beverwijk
mw. A.P.C. Barends-Kraak, Laboratorium Klinische
Chemie, Maasstad Ziekenhuis, 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. de Vogel
Tel.: 0572 - 820995
e-mail: info@mi-communicatie.nl

Oplage

2500 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2021

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 1: 29 januari 2021

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse/VAPvisie 1 graag
uiterlijk 8 januari 2021 tegemoet. Analyse/VAP-
visie 1 verschijnt op 9 februari 2021.

Copyright

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

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

ISSN 0166-7688

TLR7, een essentiële rol bij COVID-19 infectie

Han Brunner (HB), hoogleraar klinische genetica, hoofd klinische genetica, Radboudumc
Alexander Hoischen (AH), Associate Professor, Genomic technologies & immuno-genomics, Radboudumc
Marloes Steehouwer (MS), research analyst, Genomic technologies & immuno-genomics, Radboudumc
Simon van Reijmersdal (SR), research analyst, Genomic technologies & immuno-genomics, Radboudumc

Kunnen jullie aangeven wat de aanleiding is geweest voor jullie onderzoek naar TLR7?

AH: Er is een onbegrepen probleem bij COVID-19 patiënten en dat is: waarom worden sommige mensen heel ernstig ziek en overlijden zij zelfs, terwijl zoveel mensen besmet raken die geen of milde verschijnselen hebben. We zijn niet de enigen die bedacht hebben dat genetica hierbij een rol speelt. Het is fascinerend om te zien hoe mensen daar in springen, door extra tijd en mensen in te zetten om dit beter te begrijpen. Er zijn al enkele algemene risicofactoren bekend. Die zijn tot op bepaalde hoogte genetisch bepaald. Denk b.v. aan geslacht en obesitas. Op individueel niveau kan het zijn dat een oud en dik persoon weinig last van een SARS-CoV-2 infectie krijgt terwijl een jonger persoon ernstig ziek kan worden. Algemene factoren werken goed op populatieniveau, maar niet zo goed op individueel niveau. Hele sterke risicofactoren zijn erg individueel en dat is waar wij ons mee bezig houden.

HB: Het viel op in het land dat een aantal jonge mannen heel ziek werd van COVID-19, terwijl COVID-19 zich over het algemeen bij jonge mensen met milde of zelfs zonder klachten presenteert. Toch lag er een aantal jonge mensen op de IC, in eerste instantie twee broers (waarvan er uiteindelijk één is overleden). Dan zou je denken dat ze misschien allebei een ziekte onder de leden hadden waardoor ze vatbaarder zouden zijn, maar ze waren allebei gezond. Toen was er een oplettende klinisch geneticus in opleiding, Vyne van der Schoot (Maas-tricht UMC+), die tijdelijk werkte op een COVID afdeling in Maastricht. Zij hoorde van de twee broers en dacht:

hier moeten we iets mee. Dat vonden wij ook, dus vandaar dit onderzoek.

AH: Mensen onder de 35 worden bijna nooit ernstig ziek. Dat er dan twee jonge mensen binnen één familie zo ernstig ziek worden, dat is heel speciaal. Als geneticus denk je dan dat als je een sterke genetische factor wilt vinden, dit een uitzonderlijk geschikte familie is.

Dit is eigenlijk ons dagelijks werk. Wij hebben een multidisciplinair overleg, waarin onze diagnostiekafdeling met onze research samenwerkt om patiënten met bijzondere immuunstoornissen te onderzoeken en de genetische oorzaak te achterhalen.

Hoe verliep het onderzoek verder?

HB: Er is contact gelegd met de artsen van de twee mannen die op de IC lagen. Toen is er in goed overleg met alle partijen gekeken wat hen zo vatbaar maakte.

AH: Wat we in eerste instantie gedaan hebben is het hele exoom, het coderende gedeelte van het genoom sequencen. Dat is op onze diagnostiekafdeling uitgevoerd. Zij vonden geen veranderingen in bekende ziektegenen. Als er toestemming is van de patiënt of familie, dan mogen we er ook met een research oog naar kijken. Caspar van der Made en ik hebben op de dag dat het exoom door diagnostiek vrijgegeven was nog dezelfde avond de TLR7 mutatie gevonden. Vanaf dat moment kwam het onderzoek in een enorme versnelling terecht.

HB: In die tijd hoorden we van een tweede stel broers met een vergelijkbaar verhaal. Die hebben we toen ook getest. Ze bleken ook een TLR7

mutatie in de genen te hebben, toen wisten we dat het geen toeval was.

AH: We hadden bij andere familieleden ook DNA afgenomen. Toen heb ik Simon en Marloes erbij betrokken. We waren er redelijk zeker van dat deze mutatie de boosdoener was en zij zijn vanaf dat moment verder gaan werken.

HB: Van TLR7 wisten we al dat het een rol speelt in het afweersysteem bij een van de eerste stappen tot het herkennen van een virus. Dat geldt dus voor meerdere virussen, al is niet helemaal bekend voor welke. TLR7 was dus al een kandidaat gen, het paste precies bij het probleem.

AH: De stappen die daarna kwamen waren het functioneel bewijzen dat de genetische mutatie in TLR7 inderdaad het defect is in het immuunsysteem van deze familie. Het tweede is rondkrijgen of de mutatie die is gevonden in de patiënt ook voorkomt bij andere familieleden. Dit noemen we segregatie analyse, hetgeen Marloes met spoed heeft ingezet.

Marloes, kan je hier iets over vertellen?

MS: Voor ons was het zo dat we in die tijd volledig aan het thuiswerken waren. Wel hadden we veel contact met elkaar. Toen kwam ineens het belletje van Alex dat ze COVID-19 patiënten aan het testen waren en iets interessants hadden gevonden. Dat betekende met spoed terug naar het lab. Dat was een hele omschakeling na 2 maanden volledig thuiswerken.

Wat ik in eerste instantie heb gedaan is met sanger sequencen controleren of wat zij in het exoom hadden gevonden klopte. Die kans was in dit



Alexander Hoischen



Han Brunner



Marloes Steehouwer



Simon van Reijmersdal

geval heel groot, maar je wilt dit toch met een onafhankelijke test bevestigen. Het materiaal van de overleden broer was wat lastiger, aangezien er bij hem geen bloed was afgenomen. Daarom moest het DNA geïsoleerd worden uit sputum. Iedere keer dat ik op het lab was kwam er weer nieuw materiaal binnen en dan was het steeds weer spannend of we dezelfde afwijking vonden. Ik denk dat er ruim 1,5 week materiaal binnen bleef komen van de twee verschillende sets broers. Dat betekende elke keer weer een experiment inzetten omdat er nieuw materiaal binnenkwam.

Alex en Cas zijn zelfs nog naar patiënten toe gereden om bloed af te nemen. Het ging allemaal in een stroomversnelling. Gelukkig zijn de lijntjes bij ons op de afdeling heel kort. Waar je gewoonlijk het bloedwerk moet opvragen en wachten, kwam de labspecialist het epje nu bij mij op het bureau zetten om meteen verder te kunnen gaan. Dat is waar ik voornamelijk mee bezig ben geweest, controleren wat er in het exoom gevonden was, de mutaties vaststellen bij de familieleden en de segregatie checken.

AH: Om de 2 dagen kregen we gelukkig de bevestiging dat we op het goede spoor zaten. Dat was heel fijn en ging inderdaad razendsnel.

Het lijkt me een rare periode.

AH: Ja dat klopt. In die tijd mocht 5% van onze mensen op het lab zijn. Alle groepsleiders moesten beslissen wat uitzonderlijke situaties waren. Aanwezig zijn was bijvoorbeeld alleen toegestaan voor mensen die met dieren werkten omdat die gevoerd moesten worden en mensen die met cellen werkten, om dat soort experi-

menten niet te laten mislukken. Maar ook ons COVID onderzoek is met algehele toestemming ingeroosterd. Dat betekende dat Marloes niet zomaar naar het lab mocht gaan, maar ze moest ook op onregelmatige tijden werken. Dat was best bijzonder dat dat allemaal toch kon.

Nu ben ik wel benieuwd wat Simon heeft gedaan.

AH: Ja dat is het vervolgwerk. Door het werk van Marloes wisten we dat er een mutatie in het TLR7 gen aanwezig is bij alle aangedane patiënten. Nu wilden we nog functioneel bewijs leveren dat de mutatie ook daadwerkelijk iets doet met de immuuncellen van deze patiënten. Dat is met immuunziekten wel bijzonder, we kunnen bij het aangedane weefsel komen. We kunnen uit bloed bepaalde witte bloedcellen isoleren, de perifere mononucleaire bloedcellen (PBMCs). Daarvoor hebben we verse bloedcellen nodig die binnen 24 uur bij ons zijn. Zeker in die periode wilden we de families niet langs laten komen in het ziekenhuis. We zijn inderdaad naar de families toe gereden voor vers bloed. Als voorwerk voor Simon hebben we de bloedcellen *in vitro* gestimuleerd middels toevoegen van een agonist voor TLR7 aan het bloed van de aangedane familieleden, de niet aangedane familieleden en extra controles. Als we nu de cellen 'ticklen', dan zouden deze een immuunrespons moeten laten zien. Als het goed is zou je een verschil moeten zien tussen patiënten en controles.

SR: Die cellen werden inderdaad bij interne geneeskunde getriggert. Mijn opdracht was om met kwantitatieve PCR te kijken of je daadwerkelijk verschil zag tussen die broers, de ouders en controles. Daar moest ik

ook snel de testen voor ontwerpen, dus dat was aanpoten op het lab.. Normaal probeer je alles rustig te optimaliseren, maar nu was het vooral verstandige keuzes maken, inzetten en ervoor gaan.

Het was soms lastig dat we niet veel materiaal hadden. De gestimuleerde cellen vormden een pellet en daar moet je alles mee doen. We wilden veel experimenten doen, dus we hebben echt afwegingen gemaakt waar we op gingen inzetten. De uitdaging was toen ook wel om de beschikbare tijd bij genetica te krijgen, je moest vooraf natuurlijk overal toestemming voor hebben. Nou heb ik het voordeel dat ik ook nog bij een ander bedrijf werk. Door slim combineren kon ik daar het experiment inzetten en dan in het Radboud de apparatuur gebruiken. Vervolgens 's avonds thuis remote inloggen om de data te analyseren. Dan had je 's avonds om 20.00 uur de resultaten en dan besloten we op basis daarvan wat de vervolgstappen gingen zijn.

Het was echt een contrast tussen thuis zitten en vol gas hiermee bezig zijn. Dat was wel heel prettig, want je stond even los van de Corona belemeringen en kan doen waar je goed in bent. Het mooie is ook dat het echt een team inspanning was, waarbij we elkaar steunden en veel overlegden, dat maakt het extra bijzonder en met een mooi resultaat.

AH: Dat is een goed punt van Simon. In onze dagelijkse praktijk werken we met zijn allen aan 10 projecten die parallel lopen. Het was echt een uitzondering dat mensen nu allemaal dachten dit is een grote kans, dit is zo belangrijk dat we de rest aan de kant schuiven. Het is nog mooier als het

dan ook lukt. Simon heeft ook RNA isolaties op een zondag gedaan, wat echt niet vanzelfsprekend is. Marloes draaide shifts buiten de gewone werktijden. Het is een topprestatie van het hele team.

Wat gaat er mis bij mensen met deze mutatie?

HB: Waar het op lijkt is dat de allereerste stap niet gezet wordt. De eerste reactie waarbij je afweersysteem het SARS-CoV-2 herkent en alarm slaat lijkt bij deze mensen overgeslagen te worden. Het signaal gaat niet goed af als je TLR7 niet goed werkt. Het afweersysteem is natuurlijk veel complexer en er zijn verschillende soorten afweer, dus uiteindelijk komt er wel een reactie op gang. Je lichaam staat dan al 1-0 achter. Dat is waarschijnlijk waarom deze verder gezonde mensen zo dramatisch ziek worden. Dat betekent niet dat mensen met deze mutatie niet beter kunnen worden, er komt natuurlijk uiteindelijk wel een reactie op gang.

AH: Het is al langer bekend dat er een male sex bias heerst voor COVID-19. Vooral bij een ernstig beloop zie je dat het meer mannen treft. TLR7 zit dan ook op het X-chromosoom. We denken dat TLR7 mogelijk inzichten kan geven in een deel van deze male sex bias. Mannen hebben natuurlijk maar één X-chromosoom, vrouwen twee. Maar het TLR7-gen ontwijkt de X inactivatie. (Bij vrouwen zijn bijna alle genen op het tweede X-chromosoom uitgeschakeld). Er is een tiental genen die zich daaraan onttrekken, die zijn blijkbaar erg cruciaal. Dat geldt ook voor het TLR7-gen. Dit kan misschien inzichten opleveren waarom vrouwen gemiddeld iets beter beschermd zijn bij SARS-CoV-2 infecties en misschien iets minder ernstig COVID-19 krijgen. De 4 mannen uit de (onderaan het interview genoemde) paper zijn natuurlijk een extreem voorbeeld waarbij TLR7 helemaal niet werkt en dan zie je wat voor dramatische gevolgen dat heeft. Een bekend effect van TLR7, omdat het bij vrouwen altijd aan staat, is dat sommigen een verhoogd risico hebben op auto-immuunziekten, zoals SLE (Systematische Lupus Erythematosus). Maar het biedt ook een betere bescherming tegen virale infecties.

Bij mannen is het dan omgekeerd, een iets verhoogde kans op virale infecties, maar waarschijnlijk krijgen mannen daardoor bijna nooit SLE. We leren dus door de pandemie ook meer over de rol van TLR7 in het immuunsysteem.

Weten jullie of deze afwijking in andere landen al gevonden wordt?

HB: We hebben nu ook contact met Amerikaanse onderzoekers, daar is het ook geconstateerd bij twee jonge mannen. En we horen ook voorbeelden uit andere landen zoals Italië. Dit is nog niet gepubliceerd, maar komt er wel aan. Het valt natuurlijk meer op als je twee familieleden op de IC hebt liggen. Bij losse gevallen denk je toch minder snel aan zo'n mutatie.

Hoe spoor je mensen met deze mutatie op?

AH: We hebben een diagnostische TLR7 test opgezet, met sanger sequencing. Daarvoor zijn de inclusiecriteria precies hetzelfde zoals we in de paper hebben beschreven. Mannen die ernstig COVID-19 hebben en onder de 35 zijn. We denken op basis van populatiedatabases en variaties in TLR7 dat 1 op de 10.000 Nederlanders een mutatie op TLR7 draagt die een vergelijkbaar effect zou kunnen hebben. Er is nog meer variatie, maar dat heeft een lichter effect. Als je dat omrekent zouden dit 800 mannen zijn, waarvan 300 onder de 30 jaar. Momenteel zijn we de segregatie binnen de familie aan het uitbreiden. Binnen de eerste familie van ons onderzoek hebben we doorgevraagd naar de ooms en neven om te kijken of daar nog verdere TLR7 mutaties voorkomen. Er is een kans dat deze mensen de mutatie wel hebben, maar nog niet besmet zijn geraakt. We moeten voorkomen dat deze mannen hetzelfde overkomt. Er zijn verder in die familie nog geen TLR7 mutatie dragers gevonden. Wel zijn we andere UMCC's actief aan het bevragen of ze jonge mannen op hun ICs hebben liggen. Daarvoor willen we deze test aanbieden en de eerste aanvragen zijn ondertussen binnen.

Kan je mensen met deze mutatie helpen?

HB: Als je weet dat dit stuk van de afweer niet start dan is het in principe mogelijk om deze op een andere manier te starten. Het is denkbaar dat iemand met deze mutatie en zo'n infectie ondersteund kan worden door in een vroeg stadium dat immuunsysteem een zetje te geven.

AH: Er wordt op dit moment bij de afdeling Interne Geneeskunde een behandelplan uitgewerkt. We denken dat we hier qua therapie mogelijk iets kunnen betekenen en dat is vrij zeldzaam voor genetische ziektes. Wij denken dat we iets kunnen betekenen als mensen met een TLR7 defect, die COVID-19 krijgen, in een vroeg genoeg stadium in het ziekenhuis komen. Dat denken we onder andere door de functionele testen en het bewijs dat Simon heeft geleverd. We weten dat interferon type 1 niet wordt aangemaakt bij mensen met deze mutatie. Interferon type 1 is al als medicatie beschikbaar en kan intraveneus toegediend worden.

HB: We komen er steeds meer achter dat een deel van de schade door COVID-19 ontstaat doordat de afweer te hard gaat. Daarom moet je dit soort dingen niet lichtzinnig doen en moeten de experts hier goed naar kijken.

AH: Ondertussen is er een andere paper verschenen van een heel goed consortium, waarin beschreven wordt dat er in andere genen in dezelfde pathway ook varianten worden gevonden. Dit leidt dus ook tot een interferon type 1 tekort. Zij hadden een groter cohort van 500 mensen en vonden bij 3,5% een mutatie in deze pathway. Er zijn ondertussen klinische trials in de VS gaande om interferon toe te dienen bij COVID patiënten. Ons onderzoek draagt misschien bij aan de ontwikkeling van dit soort therapieën.

Wat is nu de toekomst voor jullie onderzoeksgroep?

SR: Ik ben nu bezig met RNA isoleren van nog meer verschillende tijdpunten van de gestimuleerde cellen van die twee families. We zijn bezig een aantal samples te kiezen om RNA sequencing

op te doen. Toen hebben we specifiek een aantal targets gemeten waarvan we wisten dat die minder zouden reageren door de TLR7 mutatie. Met RNA sequencing kijk je eigenlijk unbiased, naar alles wat tot expressie komt. Dan kunnen we nog beter zien in die pathway of mogelijk andere effecten opstapelen. Eigenlijk dus om het beeld van het effect van deze mutatie nog scherper en beter te krijgen.

AH: Wat we ook aan het voorbereiden zijn is een sequencing assay voor TLR7 die niet alleen naar coderende varianten van mutaties kijkt, maar ook in het niet coderende deel van het TLR7 gen. De mogelijk regulatoire varianten. Het is tot zover erg hypothetisch, maar het zou kunnen dat mensen regulatoire TLR7 mutaties dragen. Dit leidt misschien niet tot zo'n ernstig effect als bij de families in de paper, maar geeft misschien wel een iets verhoogd risico. Daarvoor zijn we in contact met andere onderzoekers die wat grotere COVID-19 cohorten hebben verzameld.

Wilt u tot slot nog iets opmerken?

HB: We weten inmiddels van dit soort gaten in het immuunsysteem, daar zijn heel veel verschillende van, allemaal zeldzaam. Mensen hebben voor

heel veel infecties een specifiek afweer repertoire en heel specifieke gevoeligheden. Ik denk dat het goed is dat we er uiteindelijk naar toe gaan dat we beter weten hoe dat werkt. Dat we er niet achter moeten komen terwijl de infectie uit de hand loopt. Als ik in de toekomst kijk zie ik toch een soort genenpaspoort voor me. Net als dat de farmacogenetica op het genenpaspoort komt, de gevoeligheden voor bepaalde geneesmiddelen. In denk dat we in de toekomst toch die kant op moeten.

MS: Het gevoel dat we iets hebben kunnen bijdragen was heel fijn op dat moment. Iets kunnen doen om dit beter te begrijpen. Daardoor kon ik ook nog beter aan familie en vrienden uitleggen dat ze dit echt serieus

moeten nemen. Dat je jong en gezond bent betekent echt niet dat je deze dans gaat ontspringen.

SR: Het is ook echt wel een uitzonderlijke situatie geweest. Ik denk niet dat ik ooit nog zal meemaken dat ik kan meewerken aan iets dat zo'n directe impact heeft. Zeker in de wetenschap draag je meestal kleine stapjes bij aan het grote geheel. Meestal niet zo concreet als dit, dit was wel uniek.

AH: We werken heel veel aan zeldzame ziektes. Van 9 van de 10 van deze ziektes heeft niemand ooit gehoord. COVID-19 kent iedereen ter wereld, dus in die zin is het best bijzonder dat we meewerken aan iets dat een grotere impact heeft.

*Publicatie in JAMA: **Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19** - Caspar I. van der Made, Annet Simons, Janneke Schuurs-Hoeijmakers, Guus van den Heuvel, Tuomo Mantere, Simone Kersten, Rosanne C. van Deuren, Marloes Steehouwer, Simon V. van Reijmersdal, Martin Jaeger, Tom Hofste, Galuh Astuti, Jordi Corominas Galbany, Vyne van der Schoot, Hans van der Hoeven, Wanda Hagmolen of ten Have, Eva Klijn, Catrien van den Meer, Jeroen Fidellaers, Quirijn de Mast, Chantal P. Bleeker-Rovers, Leo A.B. Joosten, Helger G. Yntema, Christian Gilissen, Marcel Nelen, Jos W.M. van der Meer, Han G. Brunner, Mihai G. Netea, Frank L. van de Veerdonk, Alexander Hoischen.*

Nieuws

Onderzoekers ontwikkelen virus-livestream om virusinfectie te bestuderen

Onderzoekers van het Hubrecht Instituut en de Universiteit Utrecht hebben een geavanceerde techniek ontwikkeld waarmee zij een virusinfectie voor het eerst live kunnen volgen. De onderzoekers uit de groepen van Marvin Tanenbaum en Frank van Kuppeveld verwachten dat de techniek ingezet kan worden om een breed scala aan virussen te onderzoeken, waaronder SARS-CoV2 – het virus dat verantwoordelijk is voor de huidige pandemie. Daarmee vormt de techniek genaamd VIRIM ('virus infection real-time imaging') een erg belangrijk middel om meer inzicht te krijgen in de infectie van het menselijk lichaam door virussen. Op den duur kunnen zulke inzichten

leiden tot gerichtere behandelingen voor virusinfecties. De resultaten zijn op 13 november gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift Cell.

Translation and replication dynamics of single RNA viruses. Sanne Boersma, Huib H. Rabouw, Lucas J. M. Bruurs, Tonja Pavlovič, Arno L. W. van Vliet, Joep Beumer, Hans Clevers, Frank J. M. van Kuppeveld, en Marvin E. Tanenbaum. Cell 2020. doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.019

Aangepast van: Universiteit Utrecht

Untargeted metabolomics versnelt diagnostiek metabole ziekten

en geeft meer inzicht in het metabolieten profiel van de patiënt

Maria van der Ham¹, Birgit G.M. Schiebergen-Bronkhorst¹, Monique G.M. de Sain-van der Velden¹, Nanda M. Verhoeven-Duif¹, Hanneke A². Haijes, Judith J.M. Jans¹

¹ Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica, sectie Metabole Diagnostiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Divisie Kinderen, Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Metabole ziekten zijn erfelijke stofwisselingsziekten. Vaak zijn het ingrijpende ziekten die vlak na de geboorte al tot ernstige (blijvende) schade kunnen leiden. Een klein deel van deze ziekten is behandelbaar maar voor veel kinderen is er nog geen behandeling; met aftakeling en jong overlijden tot gevolg. Het zijn individueel zeldzame ziekten, maar omdat er ongeveer 1000 metabole ziekten bekend zijn, treft het toch een grote groep patiënten.

Stofwisselingsziekten worden meestal veroorzaakt door een defect in een specifiek enzym waardoor in een stofwisselingsroute de omzetting van één metaboliet (substraat) naar een andere metaboliet (product) niet optimaal verloopt. Dit kan leiden tot een ophoping van metabolieten (substraten) maar ook tot een tekort aan bepaalde metabolieten (producten). Dit beïnvloedt uiteindelijk alle metabolieten die bij die stofwisselingsroute betrokken zijn. Ook kan een transporteiwit defect zijn, waardoor een metaboliet niet getransporteerd kan worden door membranen. Hierdoor zal het juiste weefsel, de juiste cel of het juiste organel niet bereikt

worden. Dit heeft ook belangrijke gevolgen voor de stofwisseling en kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen.

Huidige diagnostiek

Om na te gaan welke metabolieten ophopen of aan welke metabolieten tekorten ontstaan, wordt gerichte diagnostiek ingezet bij verdenking op een metabole ziekte. Op basis van de klinische symptomen worden er (verschillende) biochemische testen, met uiteenlopende technieken, ingezet die uitsluitel moeten geven. Omdat stofwisselingsziekten ernstige schade kunnen veroorzaken is snelle diagnostiek wenselijk.

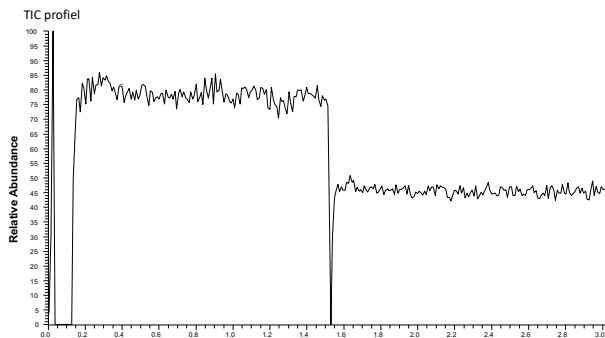
Een klein deel van de patiënten betreft patiënten die positief in de hieprikscreening getest zijn. Bij de hieprikscreening wordt er in bloedspots (zie figuur 1) naar een set metabolieten gekeken die, indien afwijkend, kunnen wijzen op een ziekte. Momenteel wordt er gescreend op twintig behandelbare metabole ziekten. In ons laboratorium wordt de uitkomst al dan niet bevestigd en kan de therapie worden ingezet en vervolgd. Er wordt dan specifiek naar metabolieten gekeken die voor de betreffende ziekte van belang zijn; deze worden gekwantificeerd en vergeleken met referentiewaarden.



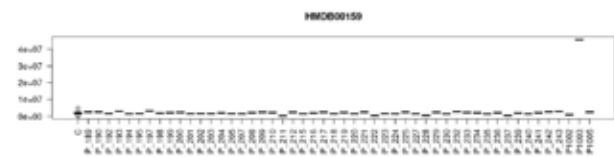
Figuur 1: Bloedspotkaart met 5 bloedspots afkomstig van 1 patiënt.



Figuur 2: Apparatuur opstelling zoals gebruikt wordt voor untargeted metabolomics. TriVersa Nanomate (Advion) wordt gebruikt voor directe infusie, QExactive Plus (Thermo Fisher Scientific) is de hoge resolutie massa spectrometer.



Figuur 3: Resultaten van een ruwe data file. In het TIC profiel (total ion current) is gedurende de eerste 1.5 minuut het signaal te zien wat bij positieve ionisatie gemeten wordt en vanaf 1.5 minuut tot 3 minuten is het signaal te zien wat bij negatieve ionisatie gemeten wordt. Ieder meetpunt in dit TIC signaal is een MS scan van m/z 70 – 600.



Figuur 4: Voorbeeld van de intensiteiten van een geïdentificeerde metaboliet (HMDB00159) binnen een analyse run. Deze metaboliet is geïdentificeerd als Phenylalanine en is verhoogd bij PKU (Phenylketonurie) patiënten. In dit plaatje wordt bij "C" een boxplot van de 30 controle monsters weergegeven. De "P" codes staan voor de verschillende patiënten in deze run. P1003 is een PKU patiënt en heeft een duidelijk verhoogde Phenylalanine intensiteit in vergelijking met de controlegroep.

Metabolomics

Systeembioologie is het onderzoeksgebied dat als doel heeft cellen of organismen als geheel te bestuderen. Hieronder vallen onder andere het genomics, proteomics en metabolomics. Genomics omvat het bestuderen van genen waardoor het duidelijk wordt wat een cel mogelijk kan. Proteomics geeft inzicht in welke enzymen er op een bepaald moment actief zijn door het bestuderen van aanwezige eiwitten. Met behulp van metabolomics wordt er onderzocht welke metabolieten op een bepaald moment aanwezig zijn. Het identificeren van veranderingen in endogene metabolieten in een biologisch systeem wordt hiermee mogelijk gemaakt. Binnen de systeembioologie wordt het metabooloom beschouwd als de meest geschikte indicatie voor de actuele fysiologische status van een cel of organisme.

Untargeted metabolomics

Door gebruik te maken van directe infusie gekoppeld aan hoge resolutie massaspectrometrie (zie figuur 2) is het mogelijk om in korte tijd een profiel van duizenden metabolieten te verkrijgen. Bij untargeted metabolomics wordt niet van tevoren geselecteerd welke metabolieten geanalyseerd worden, alle metabolieten die detecteerbaar zijn worden geanalyseerd. Er kan dan ook uit één analyse meer informatie over de verschillende stofwisselingsroutes verkregen worden. Methode en data-verwerking worden hieronder kort

toegelicht (1).

De monstervoorbewerking voor untargeted metabolomics is eenvoudig (extractie met methanol gevolgd door licht aanzuren) en er is maar een kleine hoeveelheid patiënten materiaal nodig. Bij bloedspots wordt er gebruik gemaakt van een 3 mm pons en van bloedplasma wordt 7.5 μ L in bewerking genomen. De monsterextracten worden gerandomiseerd en in triplo geïnfuseerd op de hoge resolutie massa spectrometer. Er worden gedurende 1.5 minuut bij positieve ionisatie massa scans opgenomen in de massa range van m/z 70 – 600, gevolgd door 1.5 minuut negatieve ionisatie in dezelfde massa range (figuur 3).

Data verwerking

Per monster komt er erg veel data beschikbaar. De dataverwerking is dan ook complex; de ruwe data van een serie wordt verwerkt met in huis ontwikkelde software. In eerste instantie worden er ~ 186.000 massa pieken gedetecteerd in de scans (zie figuur 3). Uit deze hoeveelheid worden ~ 60.000 massa pieken herkend bij de identificatie met de Human Metabolome Data Base (HMDB). Deze pieken zijn de positieve en negatieve ionen van de metabolieten ($[M+H]^+$ en $M-H^-$) en onder andere ook de natrium-, kalium- en chloride adducten van de metabolieten ($[M+Na]^+$, $[M+K]^+$ en $[M-Cl]^-$). De volgende stap in de data-verwerking is het combineren van deze 5 genoemde pieken van elke

metaboliet tot 1 "summed" piek per metaboliet, wat resulteert in ~ 6.600 massa pieken. Van deze massapieken worden de exogene metabolieten en metabolieten afkomstig van medicatie of voeding geëxcludeerd. De endogene metabolieten en metabolieten waarvan de functie nog niet bekend is, zijn wél geïnccludeerd. Door deze filtering stappen wordt het aantal pieken gereduceerd tot ~ 1.875 , waarmee ~ 3.835 metabolieten geïdentificeerd kunnen worden. Om na te gaan of een metaboliet verhoogd of verlaagd is wordt er gewerkt met Z-scores. Naast de patiënten monsters worden er bij iedere serie 30 controle monsters geanalyseerd. De Z-score wordt als volgt berekend: (intensiteit metaboliet patiënt – gemiddelde intensiteit metaboliet controle monsters) / standaarddeviatie controle monsters. Dus een Z score van 2 geeft aan dat een metaboliet 2 standaarddeviaties hoger is dan bij controles, en wordt als afwijkend beschouwd. De intensiteit van iedere geïdentificeerde metaboliet wordt per analyserun weergegeven in een plot (zie figuur 4). Hierin worden alle intensiteiten van die metaboliet in de controle groep weergegeven (C) met daarnaast de metabolieten intensiteit per patiënt (P code).

Interpretatie data en algoritme

De beoordeling en interpretatie van de ~ 3.835 geïdentificeerde metabolieten is enorm arbeidsintensief. Het omvat veel data, het gaat om een

semi-kwantitatieve uitkomst (verhoogd/verlaagd) op basis van Z-scores waarbij de combinatie van meerdere metabolieten meegenomen wordt (verschillende stofwisselingsroutes). Binnen ons laboratorium wordt materiaal van 1 patiënt onafhankelijk door twee laboratoriumspecialisten klinische genetica beoordeeld om samen tot een juiste interpretatie te komen. Het is onmogelijk om dit voor alle metabole aanvragen op deze manier te doen en het is voor meerdere metabole laboratoria een drempel om untargeted metabolomics in de metabole diagnostiek te introduceren. Daarom is binnen onze afdeling de kennis gebundeld en is een algoritme ontwikkeld om de data interpretatie te automatiseren (2). De data van untargeted metabolomics gaat in dit algoritme, en een korte lijst met mogelijke diagnoses komt er uit. Dit geeft veel tijdswinst en zal de interpretatie vereenvoudigen.

Om tot dit algoritme te komen is een bibliotheek opgezet met daarin de te verwachten metabolieten per ziekte. Dit is gevuld met gegevens uit de literatuur en met de kennis van experts. Daarnaast zijn er verschillende training sets bestaande uit bloedspots en plasma's van patiënten met bewezen metabole ziekten geanalyseerd met directe infusie hoge resolutie massaspectrometrie. Hiermee is het algoritme in meerdere stappen geoptimaliseerd. Door een gewogen score aan metabolieten mee te geven en rekening te houden met de grootte van de Z-scores kan er uiteindelijk een output list geproduceerd worden met de meest waarschijnlijke diagnoses. Het algoritme is gevalideerd met een andere set bloedspots en plasma, en uiteindelijk is het mogelijk om met dit algoritme 119 verschillende metabole ziekten te diagnosticeren.

Nieuwe markers

Doordat er met untargeted metabolomics een profiel van alle aanwezige metabolieten verkregen wordt, is het mogelijk dat er naast de bekende metabolieten bij een bepaalde stofwisselingsziekte ook nog andere metabolieten verhoogd of verlaagd zijn. Op die manier kunnen nieuwe biomarkers worden ontdekt. Een voorbeeld

hiervan is de metaboliet aspartylglucosamine bij NGLY1-CDDG patiënten (3). Bij deze patiënten is de deglycosylering van eiwitten defect. Tot nu toe was er geen betrouwbare biomarker in bloed om deze ziekte aan te tonen en werd de diagnose gesteld met behulp van whole-exome sequencing (WES) of whole-genome sequencing (WGS). Door beschreven techniek toe te passen is voor NGLY1-CDDG een biomarker gevonden waarmee deze ziekte sneller kan worden gevonden.

Nadelen

Het is duidelijk dat untargeted metabolomics veel te bieden heeft voor de metabole diagnostiek, maar deze techniek heeft ook enkele nadelen. De keuze voor bepaalde extractie vloeistoffen bij de monstervoorbewerking beïnvloedt welke metabolieten gevonden gaan worden. Door te extraheren in methanol worden er voornamelijk hydrofiele, kleine moleculen in het spectrum teruggevonden. Bij deze techniek wordt het extract direct geïnfuseerd, wat betekent dat er geen voorscheiding op basis van retentie op een analytische kolom plaatsvindt en alle aanwezige metabolieten tegelijkertijd geïoniseerd worden. Er is dan ook geen onderscheid te maken tussen ionen met dezelfde bruto structuurformule en isomeren. Daarom worden er bij de laatste identificatie stap van de dataverwerking meer metabolieten geïdentificeerd dan er massa pieken zijn.

Bij deze nieuwe manier van diagnosticeren wordt er inzicht verkregen in het metabolieten profiel van de patiënt en kan het ook zijn dat meer metabolieten afwijkend zijn dan er bij de klinische vraagstelling passen. Men spreekt dan van "bijvangst". Er zullen duidelijke afspraken gemaakt moeten worden wat er met deze informatie gedaan wordt.

Toekomst

Momenteel is untargeted metabolomics in ons laboratorium ontwikkeld en gevalideerd voor gebruik in bloedspots en plasma en zijn er kwaliteitseisen vastgesteld waaraan de data moet voldoen. De methode zal nog gevalideerd worden in hersenvocht (te verkrijgen uit het ruggenmerg) en

ook de toepassing in urine is in ontwikkeling.

Om goed inzicht te krijgen in wat de beschreven methode te bieden heeft in vergelijking met de huidige gerichte diagnostiek, worden bloedspots en plasma's van voorgaande jaren met untargeted metabolomics geanalyseerd en worden de resultaten met elkaar vergeleken. In het algoritme zijn nu 119 metabole ziekten geïncorporeerd en wordt uitgebreid met bekende maar ook met nieuw gevonden markers voor zeldzame ziekten.

Conclusie

Untargeted metabolomics met behulp van directe infusie gekoppeld aan hoge resolutie massa spectrometrie in combinatie met in huis ontwikkelde software voor data verwerking is toepasbaar voor snellere metabole diagnostiek in bloedspots en plasma. Door gebruik te maken van een algoritme kan ook de interpretatie aanzienlijk versneld worden. Uiteindelijk gaan we door de technologische vooruitgang en ontwikkelde algoritmen toe naar één snelle en betrouwbare diagnostische methode waarbij we laagdrempelig alle patiënten waarbij gedacht wordt aan een breed spectrum van metabole ziekten een diagnose kunnen geven. Hierdoor hopen we, indien mogelijk, sneller therapie te kunnen starten en ernstige (blijvende) schade te kunnen voorkomen.

LITERATUUR

1. Haijes HA et al, Direct-infusion based metabolomics identifies metabolic disease in patients' dried blood spots and plasma. *Metabolites*. 2019 Jan 11;9(1):12
2. Haijes HA et al, Untargeted metabolomics for metabolic diagnostic screening with automated data interpretation using a knowledge-based algorithm. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 1;21(3):979.
3. Haijes HA et al, Aspartylglucosamine is a biomarker for NGLY1-CDDG, a congenital disorder of deglycosylation. *Mol Genet Metab*. 2019 Aug;127(4):368-372.

De rol van het microbioom in allogene stamceltransplantatie

dr. Y.F. van Lier^{1,2}, dr. M.D. Hazenberg^{1,2,3}

¹afdeling Hematologie, Amsterdam UMC

²afdeling Experimentele Immunologie, Amsterdam Infection & Immunity Institute (AI&II) en Cancer Center Amsterdam (CCA), Amsterdam UMC

³afdeling Experimentele Immunohematologie, Sanquin Research, Amsterdam.

Het humane microbioom, een samenvattende naam voor alle microben die de mens met zich meedraagt op en in het lichaam, speelt een belangrijke rol in gezondheid en ziekte. Bij patiënten die een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HCT) ondergaan, raakt het microbioom beschadigd als gevolg van chemotherapie, radiotherapie, antibiotica en andere medicamenten en een veranderd dieet. Beschadiging van het microbioom leidt tot een verstoring van de homeostase van darmepitheel en het immuunsysteem in de darm, en predisponeert patiënten tot het ontwikkelen van acute graft-versus-hostziekte (GvHD). Een fecesransplantatie, oftewel 'fecal microbiota transplantation' (FMT), kan het microbioom herstellen en is effectief bij een deel van de patiënten met steroid-refractaire intestinale GvHD. Probiotica vertragen daarentegen juist het herstel van het microbioom, in ieder geval bij gezonde personen, en het gebruik daarvan bij allogene HCT-patiënten wordt voortsnog afgeraden.

Allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HCT) is een essentieel onderdeel in de behandeling van acute leukemie en lymfoom. Patiënten genezen door succesvolle inductie van een graft-versus-leukemie- of graft-versus-lymfoom (GvL)-reactie, waarbij leukemische cellen van de patiënt worden geëlimineerd door geïnfundeerde donorlymfocyten. Bij 40-50% van de transplantaties keert deze activiteit van het donorimmuunsysteem zich echter ook tegen gezonde weefsels van de patiënt, met name huid, darmen en lever, resulterend in graft-versus-hostziekte (GvHD).¹ De hoge morbiditeit en mortaliteit die hiermee gepaard gaat, beperkt het succes van allogene HCT en belet een bredere inzetbaarheid.² De prognose van GvHD-patiënten is zeer matig, in het bijzonder voor degenen die refractair zijn voor eerstelijnsbehandeling met hoge dosis prednison.³ Huidige tweedelijns therapieën richten zich voornamelijk op verdere immuunsuppressie, maar hebben slechts beperkte effectiviteit en verhogen bovendien de kans op opportunistische infecties.⁴⁻⁶ Onderzoek van de laatste jaren

heeft aangetoond dat de darmflora een grote invloed heeft op de uitkomst van een stamceltransplantatie. Dit artikel geeft een overzicht van de veranderingen die plaatsvinden in het intestinale microbioom na een allogene HCT en wat de consequenties hiervan zijn voor patiënten. Tevens wordt de huidige stand van zaken besproken in onderzoek naar manipulatie van het microbioom, bijvoorbeeld door middel van antibioticakeuze of fecesransplantatie, om beschadiging ervan te verminderen of te herstellen.

Het gezonde microbioom

Het humane microbioom, dat wil zeggen alle micro-organismen die zich in en op het menselijk lichaam bevinden, bestaat voor het grootste gedeelte uit bacteriën en daarnaast uit virussen, schimmels, archaea en protisten.⁷ De darmen zijn de voornaamste plek van microbiële kolonisatie. Geschat wordt dat er evenveel darmbacteriën als menselijke cellen aanwezig zijn in het lichaam, waarbij het bacteriële DNA 10 keer meer genen bevat dan het humane genoom.⁸ De darmflora vormt een

zeer dynamisch ecosysteem dat continu onderhevig is aan verandering onder invloed van (onder andere) voeding, medicatiegebruik en ziekte van de gastheer.⁹⁻¹¹ In een gezonde situatie wordt de darmflora gekenmerkt door een hoge diversiteit waarbij de meeste bacteriën behoren tot de Firmicutes en Bacteroidetes fyla met een kleiner aandeel voor proteobacteriën, actinobacteriën, verrucomicrobia en fusobacteriën.¹² Anaerobe commensalen voeren de boventoon en spelen een centrale rol bij de instandhouding van intestinale homeostase.¹³ Zo bieden ze weerstand tegen kolonisatie van opportunistische pathogenen, produceren ze essentiële micronutriënten zoals vitamines (K, B12) en metaboliseren ze onverteerbare polysachariden tot korteketenvetzuren zoals butyraat, propionaat en acetaat.¹⁴⁻¹⁶ Deze en andere microbiële metabolieten zijn lokaal belangrijk voor het behoud van epitheliale integriteit en het stimuleren van het mucosale immuunsysteem, maar kunnen via uitscheiding in het bloed ook op afstand effect uitoefenen (zie Figuur 1A).^{17,18}

Het microbioom bij allogene HCT-patiënten

Het gezonde microbioom is dus van groot belang voor epitheliale en immunologische homeostase in de darm. Onder invloed van profylactische en therapeutische antibiotica, een veranderd voedingspatroon en intestinale inflammatie ten gevolge van chemo- en radiotherapie, raakt het microbioom van patiënten die een allogene HCT ondergaan echter beschadigd (zie Figuur 1B). In 2012 werd voor het eerst aangetoond dat de microbiële diversiteit gedurende het transplantatietraject drastisch vermindert.¹⁹ Waar de diversiteit voor allogene HCT (en voor conditionering) nog vergelijkbaar is met dat van gezonde individuen, neemt deze tot een week na transplantatie gestaag af en blijft laag in de weken daaropvolgend. Het verlies aan intestinale diversiteit heeft een duidelijke weerslag op de prognose van patiënten.²⁰ De transplantatie-gerelateerde mortaliteit bij patiënten met een lage diversiteit op het moment van neutrofiel-‘engraftment’ is significant hoger in vergelijking met patiënten met een (normale) hoge diversiteit (respectievelijk 52% vs. 8%).²¹ De belangrijkste oorzaken van mortaliteit na stamceltransplantatie zijn recidief van de primaire ziekte, infectie en GvHD.²² Een beschadigd microbioom, oftewel dysbiose, lijkt bij alle drie deze complicaties een rol te spelen.

Recidief

Het microbioom blijkt een belangrijke vormgever van antitumorimmunitet en disruptie van de darmflora kan leiden tot resistentie tegen kankertherapie in muismodellen.²³⁻²⁹ Peled en collega's onderzochten of er ook in de setting van allogene HCT een verband is tussen darmbacteriën en een adequate antitumorrespons.³⁰ Retrospectieve analyse van feces-‘samples’ van 541 patiënten, verzameld voorafgaand aan transplantatie, identificeerde een cluster bacteriën dat mogelijk als biomarker voor de kans op recidief na transplantatie kan worden aangemerkt. Hoge aanwezigheid van dit cluster, gedomineerd door *Eubacterium limosum*, was geassocieerd met een significant lagere kans op recidief of progressieve ziekte tot

twee jaar na allogene HCT. Deze correlatie was het sterkst bij patiënten die een ‘T-cel replete’ transplantatie ontvingen, suggererend dat deze bacteriën via geïnfundeerde donorlymfocyten de GvL-respons moduleren. Eerder is een gunstig effect van *E. limosum* beschreven in een experimenteel colitismodel: de hoge butyraatproductie van deze bacteriesoort had een anti-inflammatoire werking en versterkte de mucosale integriteit.³¹ Het mechanisme waardoor *E. limosum* juist ook een immuunstimulerende werking kan hebben is nog onbegrepen.

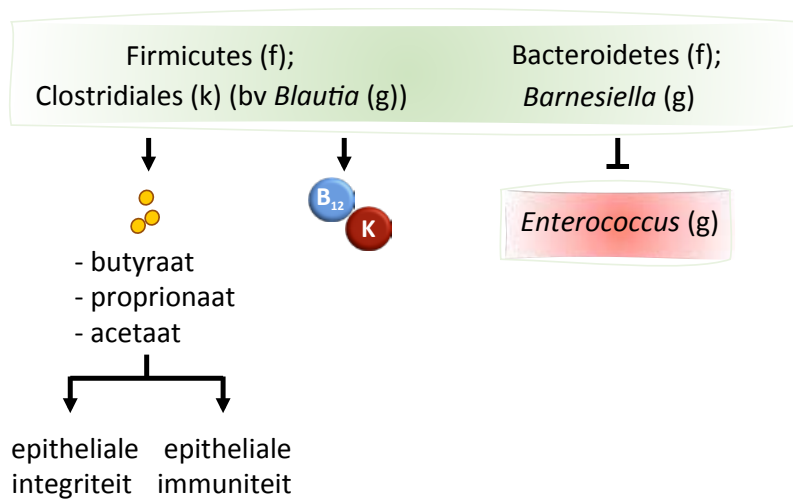
Infectie

Tegelijkertijd met het verlies aan diversiteit, vindt een verschuiving plaats in de compositie van het microbioom na allogene HCT. De verschillende commensale stammen die in een gezonde situatie overheersen, verliezen terrein aan potentieel ziekte-verwekkende bacteriën, in het bijzonder van het *Enterococcus*- of *Streptococcus*-geslacht en soorten proteobacteriën.¹⁹ In veel gevallen is sprake van intestinale dominantie, waarbij één bacterieel taxon minstens 30% van de darmflora beslaat.^{20,32} Blootstelling aan specifieke antibiotica speelt hierin een belangrijke rol: vancomycine en metronidazol zorgen vaker voor *Enterococcus*-dominantie, terwijl dominantie van proteobacteriën minder vaak wordt gezien na gebruik van fluorquinolonen zoals ciprofloxacin en levofloxacin. Dit is belangrijk aangezien intestinale *Enterococcus*-dominantie is geassocieerd met een negenmaal vergrote kans op vancomycine-resistente *Enterococcus* (VRE)-bacteriëmie en patiënten met dominantie van proteobacteriën vijf keer vaker een gramnegatieve staafbacteriëmie ontwikkelen. Daarnaast is de kans op pulmonale complicaties, waaronder infecties, verhoogd bij overheersing van gamma-proteobacteriën, een klasse bacteriën behorend tot de proteobacteriën.³³ VRE-dominantie kon in een muizenmodel worden verdrongen door middel van herintroductie van een divers microbioom met daarbij succesvolle reconstitutie van *Barnesiella*-bacteriën.³⁴ Ook bij allogene HCT-patiënten bleek de aanwezigheid van dit geslacht bescherming te bieden tegen VRE-dominantie. In een

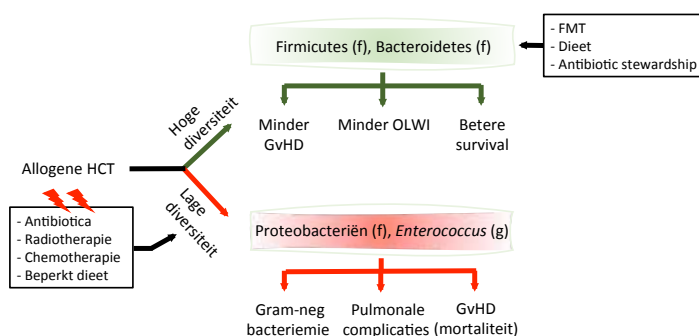
onderzoek van dezelfde groep werd de aanwezigheid van butyraat-producerende populaties geassocieerd met een verlaagde kans op virale infecties van de lagere luchtwegen.³⁵

Graft-versus-Hostziekte

De eerste (indirecte) aanwijzingen dat het microbioom een rol speelt in de pathogenese van GvHD werden gevonden in de jaren 70 van de vorige eeuw. GvHD-gerelateerde mortaliteit was significant gereduceerd bij muizen die gedurende het allogene HCT-traject werden gehuisd onder strikt steriele (‘germ free’) omstandigheden of die een week voor transplantatie werden gedecontamineerd door middel van hoge doses antibiotica.³⁶ Onderzoeken waarbij deze (partiële) decontaminatie- en isolatiestrategieën vervolgens ook bij mensen werden toegepast leverden echter minder eenduidige resultaten op.³⁷⁻⁴¹ Sterker nog, de schadelijke effecten van antibiotica tijdens het transplantatietraject worden steeds meer blootgelegd, ook met betrekking tot GvHD.^{21,42-46} Gebruik van breed spectrumantibiotica bij neutropene koorts werd in een retrospectieve analyse van 857 transplantatiepatiënten geassocieerd met verhoogde GvHD-gerelateerde mortaliteit.⁴³ Specifieker, de combinaties imipenem/cilastatine of piperacilline/tazobactam, beide met hoge activiteit tegen anaerobe commensalen, zorgden voor een significante toename van gastro-intestinale GvHD en GvHD-gerelateerde mortaliteit. Daarentegen was behandeling met aztreonam of cefepime, twee middelen met slechts geringe anti-anaerobe activiteit, niet gecorreleerd aan hogere GvHD-gerelateerde mortaliteit. Ook de timing van breed spectrumantibioticagebruik beïnvloedt de GvHD-gerelateerde mortaliteit: vroege (dag -7 tot 0 voor HCT) blootstelling aan antibiotica, bovenop standaardprofylaxe, gaf een significante toename van GvHD-geassocieerde mortaliteit ten opzichte van late (dag 0 en +30 na HCT) blootstelling.⁴⁴ Dit viel samen met een significante vermindering van de fecale hoeveelheid *Clostridiales*, een prominente populatie van anaerobe commensalen, waaronder het *Blautia*-geslacht, die butyraat produceren en daardoor een beschermende werking ten aanzien van GvHD hebben.⁴⁷ Het eerder



B



Figuur 1. Microbioom en allogene HCT-gerelateerde complicaties. **A.** Anaerobe bacteriën in de darm dragen via de productie van korte-keten-vetzuren zoals butyraat, propionaat en acetaat bij aan de lokale epitheliale homeostase.¹⁶ Daar-naast produceren ze essentiële vitamines (B₁₂, K) en onderdrukken ze de uitgroei van potentieel pathogene bacteriën zoals *Enterococcus*.^{15,34,79} **B.** Antibiotica, radio- en chemotherapie en dieetveranderingen hebben alle een negatieve invloed op het microbiom. Verlies van microbiële diversiteit gaat gepaard met dominantie van *Enterococcus* en proteobacteriën geven een verhoogd risico op transplantatiegerelateerde complicaties en mortaliteit. Behoud van een hoge microbiële diversiteit heeft een gunstige uitwerking op de prognose van allogene HCT-patiënten. Fecustransplantatie (FMT), voedingsinterventies en 'antibiotic stewardship' hebben een positieve impact op het behoud of herstel van de microbiële diversiteit. f=fylum, g=geslacht, k=klasse, OLWI=onderste luchtweginfectie.

benoemde verlies aan microbiële diversiteit en de onevenwichtige samenstelling van het microbiom is extra uitgesproken bij patiënten die vervolgens GvHD ontwikkelen. In een kleine groep patiënten werd aangetoond dat de fecale diversiteit na opvlamming van GvHD significant lager is dan bij transplantatiepatiënten zonder deze diagnose.⁴⁸ Een Duits onderzoek met 31 patiënten liet zien dat ook de gemiddelde floracontributie van *Enterococcus* beduidend toeneemt: van 21% bij patiënten zonder GvHD, naar 46% bij patiënten die vervolgens GvHD ontwikkelen, tot 74% tijdens actieve GvHD.⁴² In een recent onderzoek werden deze resultaten bevestigd in een groter cohort (537 patiënten), waarbij *Enterococcus*-dominantie tevens gecorre-

leerd was aan een hogere mortaliteit.^{20,32} Deze resultaten duiden erop dat de microbiële balans na transplantatie verder verstoort bij het optreden van GvHD. Tegelijkertijd kan intestinale dysbiose in experimentele modellen ook een causale rol vervullen en initiatie van GvHD bevorderen.^{49,50} Samenvattend lijkt zich bij GvHD dus een vicieuze cirkel te ontwikkelen met steeds verder vorderende microbiële chaos, immunosuppressie en weefselschade.

Manipulatie van het microbiom bij transplantatiepatiënten

Nu duidelijk is dat het intestinale microbiom van grote invloed is op de uitkomst van stamceltransplantaties, rijst gelijktijdig de vraag of manipu-

latie van het microbiom de prognose van transplantatiepatiënten zou kunnen verbeteren. 'Antibiotic stewardship' speelt hierbij een belangrijke rol, waarbij niet alleen de timing en de duur van antibiotica kritisch wordt beoordeeld, maar ook de keuze van de soort antibiotica die wordt gebruikt van groot belang is. Indien mogelijk moeten breedspectrumantibiotica die schadelijk zijn voor het anaerobe compartiment worden vermeden. Daarnaast is er een groeiend aantal onderzoeken met aandacht voor alternatieve of additionele interventies, zoals voedingsvoorschriften en fecustransplantatie, en hun potentie om floradiversiteit te behouden of te herstellen (*clinicaltrials.gov*) (zie Figuur 1B).

Fecustransplantatie

Na succesvolle (her)introductie van donorfecustransplantatie ('fecal microbiota transplantation'; FMT) als behandeling voor recidiverende *Clostridium difficile*-infecties (CDI), is de inzet van FMT als therapie voor inflammatoire darmziekten snel uitgebreid.⁵¹⁻⁵⁶ Ook voor immuungecompromitteerde transplantatiepatiënten lijkt donor-FMT een veilige en effectieve uitkomst te bieden als therapie voor CDI.⁵⁷⁻⁶² Bij allogene HCT-patiënten is in kleine cohortonderzoeken aangetoond dat FMT de microbiële diversiteit kan herstellen en tot eradicatie van multi-drug-resistente micro-organismen kan leiden.⁶³⁻⁶⁶ Daarnaast zijn enkele casussen beschreven waarin donor-FMT is toegepast als behandeling van steroïd-refractaire of steroïd-afhankelijke GvHD met hoge responspercentages.⁶⁷⁻⁷⁰ In Nederland is recentelijk de eerste prospectieve FMT-studie voor steroïd-refractaire of steroïd-afhankelijke acute of 'late-onset' acute GvHD uitgevoerd. Vijftien GvHD-patiënten ondergingen eenmalig een donor-FMT via nasoduodenale sonde. Bij 10 van de 15 deelnemers trad een complete respons op, waarbij alle GvHD-gerelateerde klachten binnen een maand na donor-FMT verdwenen. Dit ging gepaard met herstel van de microbiële diversiteit en toename van eerder benoemde gunstige bacteriepopulaties zoals *Blautia*, *Clostridiales* en andere butyraat-producerende stammen. Bij zes van de 10 patiënten die respondeerden, persisteerde deze

respons ondanks het afbouwen van immuunsuppressieve medicatie. Een langdurige respons op FMT was geassocieerd met een hogere kans op overleving (Van Lier et al, manuscript onder revisie).

De beschreven FMT-studies kenden verschillende toedieningsroutes (orale capsules, nasoduodenale sonde, colonoscopie of klysma) en maakten gebruik van verschillende donoren (autoloog, niet-verwante donor of familielid). Met het beperkte aantal geïncludeerde patiënten kan vooralsnog niet worden geconcludeerd welke combinatie de voorkeur heeft en is dus ook nog niet duidelijk welke bacteriesoorten een fecestransplantatie idealiter zou moeten bevatten. Tot dusver lijkt FMT over een acceptabel risicoprofiel te beschikken, mits het product is verkregen van een donor die is geselecteerd zoals in internationale richtlijnen aangegeven.⁷¹ Dat het niet opvolgen van deze richtlijnen tot desastreuze gevolgen kan leiden, bleek recentelijk toen een groep patiënten een FMT-product ontvingen dat geïnfecteerd was met 'extended'-spectrum bèta-lactamase-producerende *E. Coli*.⁷² Behalve antibiotica-resistente bacteriën kunnen ook andere potentiële ziekteverwekkers zoals virussen en blastocysten worden overgedragen via FMT.^{73,74} Het is nog onduidelijk welke effecten dit heeft. De bijwerkingen van FMT in de eerdergenoemde onderzoeken beperken zich voornamelijk tot kortdurende misselijkheid, buikkrampen, flatulentie en een opgeblazen gevoel. De 'serious adverse events' (SAE) die zijn gerapporteerd in deze onderzoeken, waaronder infecties, bacteriëmie en intestinale bloeding, werden door de onderzoekers beoordeeld als niet-gerelateerd aan de FMT-behandeling. Grotere prospectieve en bij voorkeur gerandomiseerde onderzoeken zullen de effectiviteit en veiligheid van (donor-)FMT moeten bevestigen.

Dieetinterventies, pre- en probiotica

Waarschijnlijk kan schade aan het microbiom worden verminderd met dieetmaatregelen zoals enterale voeding in plaats van parenterale voeding en het toevoegen van groente en fruit aan het (neutropene)

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1 Het intestinale microbiom raakt regelmatig beschadigd tijdens remissie inductie-chemotherapie en na allogene stamceltransplantatie en verliest dan bacteriële diversiteit.
- 2 Dysbiose na allogene stamceltransplantatie is geassocieerd met een verhoogd risico op infecties, recidief van de primaire ziekte en ontwikkeling van graft-versus-hostziekte, wat resulteert in een slechtere prognose.
- 3 Het behoud of herstel van microbiële diversiteit kan worden gerealiseerd door 'antibiotic stewardship', fecestransplantatie en mogelijk ook dieetinterventies.
- 4 Het gebruik van probiotica wordt op dit moment afgeraden bij allogene stamceltransplantatiepatiënten.

dieet van transplantatiepatiënten.⁷⁵ Recentelijk werd aangetoond dat dit veilig is.⁷⁶ Ook werden onlangs aanwijzingen gevonden, vooralsnog alleen bij muizen, dat een lactosevrij dieet een gunstige uitwerking heeft. Lactose bleek essentieel voor de expansie van intestinale *Enterococcus* bij deze muizen na allogene SCT waarbij een lactosevrij dieet de GvHD-symptomen kon verlichten.³² Probiotica (supplementen) zoals glutamine, vezels en oligosachariden toegevoegd aan het dieet leidde in een klein retrospectief onderzoek tot minder mucositis.⁷⁷ Commerciële probiotica daarentegen bevatten Lactobacilli, en het gebruik ervan vertraagt het herstel van het door antibiotica beschadigde microbiom.⁷⁸ Op dit moment moet het patiënten dus ten sterkste worden afgeraden probiotica te gebruiken.

Conclusie

Beschadiging van het gastro-intestinale microbiom als gevolg van antibioticagebruik, een verslechterd voedingspatroon, chemotherapie, radiotherapie en vele andere factoren spelen een belangrijke rol in het ontstaan van GvHD en heeft een negatief effect op de prognose van allogene HCT-patiënten. 'Antibiotic stewardship' en ruime aandacht voor een gezond dieet zijn van belang voor de preventie van schade aan het microbiom. FMT kan mogelijk een rol spelen in de behandeling van patiënten met GvHD.

Ook hierbij is het echter belangrijk zorgvuldigheid te betrachten. De werkzaamheid zal eerst in grotere onderzoeken moeten worden bevestigd en ook is er nog veel onduidelijkheid over de minimale vereisten ten aanzien van de samenstelling van het product. Het belang van zorgvuldige donorscreening is hierboven reeds benoemd. FMT als therapie voor GvHD heeft dus potentie, maar moet voorlopig nog als experimentele therapie worden beschouwd. In afwachting van nieuwe onderzoeken in Nederland is er via de Nederlandse Donor Feces Bank de mogelijkheid om via een 'compassionate use'-programma voor patiënten met steroïd-refractaire GvHD een FMT uit te voeren.

Literatuur op aanvraag beschikbaar bij de redactie.

Schildwachten van zee naar lab

een science fiction film op de grens van wetenschap en kunst

Heather A. Leslie (afdeling Environment and Health, Vrije Universiteit Amsterdam)

Sissel Marie Tonn (onafhankelijke kunstenaar)

Juan J. Garcia Vallejo, Marlous van den Braber, Marko Popovic (afdeling Molecular Cell Biology and Immunology, Amsterdam UMC – Locatie VUmc)

Science fiction gaat over niet alledaagse concepten. Het schijnt vaak een licht op de gevolgen van innovaties in het wetenschappelijk-technologische domein. Dit genre kan ook ingezet worden als een soort onderzoeksmethode op de grens van kunst en wetenschap, zoals in het *Becoming a Sentinel Species* project. Hierin verkennen een kunstenaar en twee laboratoria op de Vrije Universiteit en het Amsterdam UMC – Locatie VUmc de microplastic vervuilingskwestie vanuit theoretische en fantasierijke invalshoeken.

Het concept 'schildwacht' (de Nederlandse vertaling van sentinel), uit de milieutoxicologie, refereert aan organismen die ooggetuigen zijn van milieuvervuiling, zoals van plastic deeltjes in zee. Door schildwachtsoorten te raadplegen, krijgen wij inzicht in de kwaliteit van de natuur en een eerlijk antwoord op de vraag: hoe schadelijk is deze vervuiling? De natuur liegt niet, en daarin zit juist de kracht van een schildwachtsoort. Vervolgens rijst de vraag of denkbeeldige humane onderzoekers ook een schildwacht functie kunnen vervullen voor microplastics. Hoe reageert het afweersysteem in het aanzicht van deze minuscule stukjes plastic vervuiling, die tot de bloedbanen en organen doordringen van een menselijke schildwacht? Wat kunnen de gevolgen zijn van het bestrooien van zowel de zee als de leefomgeving en het lichaam met een

laagje plastic fijnstof? En zijn niet alle organismen, alle schildwachten in zee en op land, onderling verbonden, niet alleen door één planeet te delen in het heden en in de toekomst, maar ook via een gemeenschappelijke origine in de oerzee?

In het *Becoming a Sentinel Species* project worden deze vragen onderzocht en wordt het resultaat gepresenteerd als video kunstwerk, in plaats van een artikel in een wetenschappelijk blad.

Hoe is deze kunst-wetenschap samenwerking tot stand gekomen?

Milieuonderzoeker Heather Leslie (VU) en immunoloog Juan Garcia Vallejo (Amsterdam UMC – Locatie VUmc) werken al langer samen aan het ontrafelen van hoeveel plastic deeltjes er in een hedendaagse humane bloedbaan circuleren, en wat voor mogelijke

immunologische effecten er onder invloed van deze deeltjes kunnen optreden. Na een ontmoeting met Sissel Marie Tonn, kunstenaar met een aanleg voor het wetenschappelijke, besloot het drietal om een gezamenlijk voorstel te ontwikkelen voor een nieuw kunst-wetenschap project. Het idee voor *Becoming a Sentinel Species* werd geboren, en won in juli 2020 de internationale *Bio Art & Design (BAD) Award*, een jaarlijks initiatief van ZonMw, MU Hybrid Art House en BioArt Laboratories. Met de prijs kreeg het team zes maanden de tijd om het project onder leiding van Sissel Marie Tonn uit te voeren en het kunstwerk klaar te hebben voor het jaarlijkse *BAD* tentoonstelling in december. De prijs is bedoeld om hoogwaardige interdisciplinaire samenwerkingen tussen jonge kunstenaars en wetenschappers te stimuleren, waarin de socioculturele context





van de levenswetenschappen verkend wordt. Elk jaar worden er drie prijzen uitgereikt. De drie kunstwerken die dan ontstaan kunnen bijdragen aan de publieke zichtbaarheid en de maatschappelijke dialoog rondom wetenschappelijk onderzoek en de technologische ontwikkelingen die uit Nederlandse laboratoria voortkomen.

Het tot stand komen van een verfilmd verhaal

Het maken van de film *Becoming a Sentinel Species* vereist een heel productieteam, met de kunstenaar Tonn als regisseur. Met haar achtergrond en opleidingen in zowel beeldende kunst als film, plus organisatie-talent, heeft zij alles in huis om haar rol te vervullen. Er werken aan dit project o.a. wetenschappers, laboratorium analisten, een producent, een cameraman, een tweetal dansers, een musicus, een sounddesigner, een glasblazer en zelfs een wadlooppids. Het verhaal begint in de zee, de bron van het leven waar microplastics nu de weg naartoe vinden. Liggen in de sedimentlagen van het wad kruimels plastic afkomstig van ons technologisch heden? Wat zeggen de schildwachten?

Er wordt een reis gemaakt van zee naar laboratorium om waarnemingen van microplastics te maken, en om deze vraag te stellen met de mens als schildwacht. De macrofagen van het afweersysteem van de menselijke schildwachten vallen plastic deeltjes

uit zee aan in hun prothetische organen, gevuld met hun 'innerlijke zee', de bloedbaan.

In samenwerking met o.a. Amsterdam UMC analist Marlous van den Braber maakt Tonn een experimentele opzet om afweercellen uit haar eigen bloed te introduceren aan plastic deeltjes, om vervolgens de chemische signalen van gevaar in de vorm van cytokines te meten. De interacties tussen afweercellen en plastic deeltjes worden gevisualiseerd met geavanceerde microscopie met behulp van Amsterdam UMC microscopist Marko Popovic. Tijdens de cytokineoogst worden hallucinaties van een gemeenschappelijke oorsprong in de oerzee opgeroepen. De film nodigt uit om te onderzoeken of wij op andere gedachten kunnen komen over de betekenis van plastic in onze zeeën en in onze levens. Wellicht herinnert het aan onze onderlinge afhankelijkheid, over een tijdspanne die ver naar het verleden en ver naar de toekomst strekt.

Nieuwsgierig naar het resultaat?

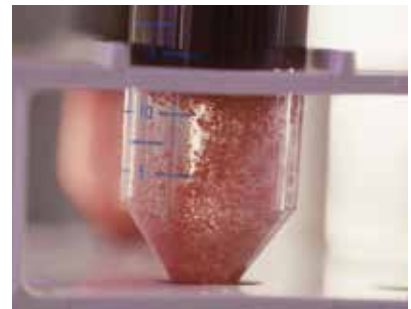
De film *Becoming a Sentinel Species* wordt tentoongesteld, vergezeld door artefacten uit de filmproductie, in de MU Hybrid Art House in Eindhoven. Bij deze groepstentoonstelling zijn zowel de twee andere winnende bioart kunstwerkprojecten van de 2020 *Bio Art & Design Award* te zien, als negen kunstwerken geselecteerd uit de voor-

gaande negen jaren waarin deze prijs is uitgereikt. De tentoonstelling is dan ook een viering van het tienjarige jubileum van het *BAD* initiatief en loopt van 11 december 2020 t/m 7 maart 2021.

Links

www.sisselmarietonn.com

www.badaward.nl/expo/bio-art-design-expo-2020-10-jaar-bad-award



Enkele stills uit de film *Becoming a Sentinel Species* van Sissel Marie Tonn ©2020

Casus klinische chemie-hematologie

A.C.M Lauppe v. Meurs

Mevrouw Diana J. is 49 jaar oud en kampt al jarenlang met overgewicht. Ze is onlangs een week opgenomen geweest in het ziekenhuis voor een buikoperatie. Na ontslag uit het ziekenhuis en terugkeer naar huis ligt ze veel op de bank of op bed. Sporten was niet echt haar ding en na de ziekenhuisopname vindt ze genoeg redenen om het rustig aan te doen.

Enkele dagen na thuiskomst krijgt ze ondragelijke pijn in haar rechterkuit. Haar huisarts komt langs en treft een vrouw met een zeer pijnlijk been dat er rood en opgezwollen uitziet. Bij aanraken kermt zij het uit van de pijn. De huisarts stuurt haar door naar de SEH van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Door drukte op die afdeling moet ze lang wachten. Ze wordt na enkele uren erg kortademig en lijkt te hyperventileren. Ook klaagt ze over een benauwd gevoel en pijn op haar borst. De klachten worden in de loop van de uren erger en de verpleegkundige die een oogje in het zeil houdt meet haar zuurstofsaturatie via de vinger. Deze blijkt 92% te zijn, de bloeddruk is 155/92 en de polsslag is 122 slagen per minuut. De verpleegkundige slaat alarm bij de dienstdoende arts. Mevrouw J. krijgt zuurstof via een neuscanule en er wordt bloed afgenomen voor cito laboratoriumonderzoek. De arts vermoedt trombose en laat haar opnemen.

Dit geeft de volgende waarden:

	Uitslag:
APTT	30 s
PT/INR	11,5 s / 0,99
D-Dimeer	55 mg/l
Troponine-I	0,01 µg/l
Hb	7,5 mmol/l
Ht	0,40 l/l

Vraag 1:

Welke bepalingen geven een uitslag die buiten de referentiewaarden valt?

Vraag 2:

Geef 3 oorzaken van trombose

Vraag 3:

Wat zijn D-dimeren?

Vraag 4:

Wat kunnen oorzaken zijn voor een verhoogde D-dimeren?

Vraag 5:

Waarom vraagt de arts troponine-i aan?

Mevrouw wordt steeds benauwder en de arts besluit tot een arteriepunctie voor een bloedgasanalyse. Dit levert de volgende uitslagen op:

	Uitslag:
pH	7,52
PCO ₂	3,0 kPa
PO ₂	10,10 kPa
O ₂ -saturatie	93%
HCO ₃ ⁻	23,5 mmol/l
BE	1,0 mmol/l

Vraag 6:

Benoem de zuur-base status van deze patiënte.

Vraag 7:

Verklaar deze status. Welke stoffen in haar bloed zijn hiervoor verantwoordelijk

Er wordt behandeld met heparine via een injectie en later een infuus.

Vraag 8:

Waarom wordt heparine gegeven?

Vraag 9:

Hoe werkt heparine?

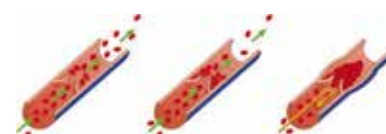
Na verder overleg en onderzoek wordt besloten om geen vitamine-K antago-

nisten voor te schrijven als anti-coagulans, maar krijgt mevrouw een DOAC voorgeschreven.

Vraag 10:

Wat is een DOAC?

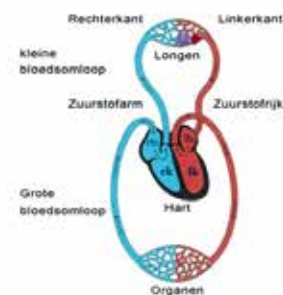
Geconcludeerd wordt dat mevrouw J. trombose in het been en vervolgens een longembolie heeft opgelopen. Dit verklaart haar benauwdheid. Na enkele dagen is de patiënte weer zodanig hersteld dat ze naar huis mag. Ze moet voorlopig anticoagulantia slikken en krijgt een steunkous aangemeten. Ook volgt een streng advies om meer te bewegen.



Figuur 1: trombosevorming



Figuur 2: injectie met heparine



Figuur 3: longembolie: door een trombus krijgt een deel van de longen onvoldoende zuurstof

De leucodif door de jaren heen

Anneke Barends-Kraak, Laboratorium Klinische Chemie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam en lid redactiecommissie, Jos Wielders, klinisch chemicus en voorzitter Historische Cie NVKC

Al vanaf de ontdekking van de bloedcellen werd gezocht naar de relatie tussen ziektebeelden en de samenstelling en aantallen (lange tijd alleen als percentage mogelijk) van de witte bloedcellen, de leukocyten. De manuele differentiatie van bloedcellen onder een microscoop met gebruik van de May Grunwald Giemsa kleuring was vele decennia de gouden standaard. De beoordeling van een bloeduitstrijk is erg tijdsintensief en vraagt met name voor de bijzondere pathologie zoals leukemieën een continue scholing van personeel.

Cytochemistry

Myeloperoxidase	Positief in immature myeloïde cellen die granules en Auer rode bevatten
Sudan Black	
Periodic acid-Schiff (PAS)	Positief in immature lymfoïde cellen en in erytroleukemie
Non-specific esterase (NSE)	Positief in monocytair series
Acid phosphatase	Focale positiviteit in leukemische blasten in ALL en diffuse reactie in monocytair cellen

Maar ook dan ontstaan nog klinisch significante interpretatie verschillen tussen analisten. Op basis van het lage aantal van 100 getelde cellen in de leuko-diff, schatte Rümke in 1983 het 95% betrouwbaarheidsinterval bij 5% op 2-11 en voor 30% op 21-40, dat zijn zorgwekkende cijfers qua precisie. En dan spreken we nog niet eens over de mogelijke bias door de verdeling van de cellen over de 'vlam' van het uitstrijkje en of over de selectie van het te microscoperen gebied. Men realiseerde zich in de jaren 1970 dat het differentiëren van bloedcellen ook automatisch kon, waarbij door grotere cel aantallen de telfout aanzienlijk kleiner wordt. De vraag naar differentiatie van leukocyten werd met name vanaf de jaren 80 steeds groter. Steeds meer afwijkingen werden herkend en gedetailleerde leukemie indelingen werden opgesteld zoals de French-American-British (FAB) indeling. Die was oorspronkelijk gebaseerd op morfologie en cytochemische reacties waaronder de PAS en de MPO kleuring, om de myeloïde van de lymfatische leukemiën te kunnen onderscheiden (zie tabel). Inmiddels zijn deze specifieke kleuringen, die arbeidsintensief en zeker niet volledig waren, vervangen door immunofenotyperingen. De eerste diff automaten waren deels

gebaseerd op cytochemie zoals peroxidasekleuring en deels op fysisch chemische principes (jaren 1980: Hemalog D, H6000 en later de H1, firma Technicon). Een andere benadering was het opzoeken van de leuko's in het bloeduitstrijkje zoals de Honeywell ACS1000. Een stap verder dan alleen opzoeken was de analyse van de morfologische kleuring van een automatisch gemaakt uitstrijkje, door middel van gedetailleerde patroonherkenning/ pixel analyse, zoals de Hematrak van Geometric Data Corporation rond 1983 of de Abbott ADC-500.



Evaluatie van dergelijke automaten ten opzichte van uitgebreide microscopische tellingen door specialisten, leerde dat normale 'bloedjes' goed verwerkt werden. Echter sporadische

blasten werden soms gemist en sommige automaten hadden moeite met kernhoudende ery's of jonge neutrofielen. De automaten werden dan ook vooral ingezet in laboratoria met een groot aandeel aan niet-pathologische monsters. Een geheel nieuwe ontwikkeling vanaf midden jaren 1980 was het gebruik van alleen fysisch chemische technieken als lichtverstrooiing en impedantie metingen (elektrische weerstand met wisselstroom), waarbij grootte, volume en celinhoud/dichtheid gemeten werd. Populair was in de beginjaren de zogenaamde three-part diff waarbij neutrofielen en lymfocyten goed gemeten konden worden, met name door grootte verschillen. De mono's, eo's en baso's vormden de restgroep. Voorbeelden hiervan zijn de Sysmex M-2000 en E-4000 en de Coulter Diff-3. Deze three-part diff waren zeer geschikt voor bijvoorbeeld huisarts patiënten, door een strakke keuze van de 'vlag-criteria' konden pathologische monsters redelijk goed uit de monsterstroom geïsoleerd worden voor nadere evaluatie met bijvoorbeeld de combinatie van H1 en microscopie.

Voor het vaststellen van o.a. Minimal Residual Disease (dat is het aanwezig zijn van een kleine rest leukemie cellen) en voor het stellen van een precieze diagnose werden steeds hogere eisen aan de automatische differentiatie gesteld. De moderne celltellers /diffautomaten tellen gemakkelijk 10.000 cellen. Digital imaging is op dit moment de meest geavanceerde techniek (CellaVision) waarbij gekleurde cellen automatisch opge-

zocht worden, digitaal gefotografeerd, grofweg gerubriceerd en onbekende cellen op een apart scherm worden weergegeven ter inspectie.



De diff automaat is opgenomen in een track waarbij 2 celtellers, uitstrijk en kleurunit (SP10) en een CellaVision unit achter elkaar staan, zodat uit één bloedmonster automatisch een compleet bloedbeeld met diff bepaald wordt. De microscoop of haar moderne equivalent, de digitale afbeelding op het scherm, blijft echter essentieel bij de beoordeling van bijzondere bloedcellen; dysplastische cellen, plasmacellen, blasten, fragmentocyten, erythrocyten agglutinatie en trombocyten aggregaten moeten altijd onder de microscoop bekeken

worden alsmede bloed van pasgeboren en leukemiepatiënten. Wereldwijd bestaat ook nu nog een grote variatie in beoordeling, terminologie en rapportage van bloeduitstrijkjes. In 1990 hebben de VHL/

NVVC het Difboekje geschreven voor Nederlandse laboratoria met als doel: 'een éénduidige naamgeving van cel soorten afwijkingen, een éénduidige kwantificering van morfologische afwijkingen en eisen inzake verplicht te rapporteren afwijkingen', de laatste revisie dateert uit 2013. Een aantal publicaties uit verschillende landen met aanbevelingen voor beoordeling en rapportage van bloeduitstrijkjes leidde in 2015 tot artikelen van de International Council for Standardization in Haematology over verschillende richtlijnen voor o.a. kleurmethodes, classificatie en terminologie van cellen en gebruik van digitale morfologie analyzers. Verschillende landen gebruiken hun eigen methodes en terminologie. Zelfs over de eenheid van rapporteren van het Hb is internationaal nog geen eenduidigheid. Bijvoorbeeld Nederland en Denemarken rapporteren in de SI eenheid mmol/L maar Duitsland, Frankrijk en Engelstalige landen gebruiken nog veelal g/L.



Het Endocrinologisch Laboratorium
van het Amsterdam UMC heeft
vacatures:

Hoofdanalist Diagnostiek
(leidinggevende functie, 32-36 uur)
en
Sr analist methodeontwikkeling
(mbv LC-MS/MS, 32-36 uur)

Meer informatie op:

<https://www.nvml.nl/vacatures> of

<https://werkenbijamc.nl/>

LABSELECT

*De winnende selectie
voor standaard koeling op
het laboratorium*

Bestel online op labselect.nl
Direct uit voorraad leverbaar!



**Exclusief
bij Poly Temp
Scientific**

Uitstekende
temperatuurstabiliteit
Digitale controller
Kasthoogte onder 2 meter
LED verlichting
Standaard back-up
batterij
Verwisselbaar Monoblock
Koelsysteem



Basic 700
-20°C vriezer



Basic 700
+4°C koelkast

Labselect is een merk van Poly Temp Scientific. Zorgvuldig samengesteld en geselecteerd op basis van ervaring van labmanagers, technici en analisten.

Parel voor RAPDIF

Op 19 november heeft ZonMw tijdens de World Antimicrobial Awareness Week een Parel uitgereikt aan dr. Henk Schallig, parasitoloog bij het Amsterdam UMC. Hij ontvangt de Parel voor het RAPDIF-onderzoek dat betere middelen en kennis heeft ontwikkeld om koorts en malaria in Afrika aan te pakken.

Een van de grootste veroorzakers van koorts is malaria, een ziekte die in Afrika jaarlijks honderdduizenden doden veroorzaakt, waarvan het merendeel kinderen onder de vijf jaar. Uit het RAPDIF-onderzoek blijkt dat diagnostiek en behandeling bij koorts vaak tekort schiet bij jonge kinderen in Afrikaanse landen. De malariasneltesten zijn onvoldoende betrouwbaar en kinderen met koorts worden vaak zonder juiste diagnose behandeld met zowel malariamedicijnen als antibiotica. De voorgeschreven antibiotica bleken in maar liefst 50 tot 90 procent van de gevallen niet te helpen.

Nieuwe sneltest ontwikkeld

De RAPDIF-onderzoekers werkten aan twee invalshoeken: hoe kunnen malariasneltesten betrouwbaarder en welke andere boosdoeners, naast malaria, veroorzaken koorts. Het onderzoek is uitgevoerd in Burkina Faso door een team van Nederlandse en Burkinese wetenschappers. Samen zijn ze erin geslaagd een nieuwe malaria-sneltest te ontwikkelen die maar liefst honderd keer gevoeliger is in het vaststellen van malaria dan de huidige sneltesten. Ook bleken lokale gezondheidswerkers meer vertrouwen te hebben in deze nieuwe test. Een vervolgonderzoek met 5700 kinderen en volwassenen in vijf Afrikaanse landen zal gaan uitwijzen of en hoe deze nieuwe malariatest op grote schaal werkt.

Bacteriële diagnostische test

De RAPDIF-wetenschappers hebben ook ontdekt dat koorts bij jonge kinderen, naast malaria, het meest wordt veroorzaakt door de vier bacteriesoorten E-coli, Salmonella typhi,

Pneumokokken en Streptokokken. De onderzoekers hebben gewerkt aan een diagnostische sneltest die deze bacteriën in het bloed kan detecteren, maar dit blijkt nog een lastige technische uitdaging. Mits hier extra financiering voor komt, hopen de onderzoekers deze sneltest mogelijk te maken. Met een bacteriële sneltest en de eerdergenoemde malaria-sneltest kan je koorts veel gericht behandelen. Kinderen kunnen dan de juiste behandeling krijgen, dus ofwel specifieke malariamedicijnen ofwel gerichte antibiotica.

Internationaal onderzoek

Een dergelijke verbeterde diagnostiek betekent dat antimicrobiële resistentie een halt wordt toegeroepen. Want, aldus Henk Schallig: 'Infectieziekten en antimicrobiële resistentie zijn goede vrienden en reizen hand in hand de wereld rond, niet gehinderd door grenzen, en zonder onderscheid te maken tussen mensen. Het feit dat wij de Parel voor ons onderzoek mogen ontvangen onderstreept het belang van internationaal onderzoek naar resistentie. Kennis opgedaan elders in de wereld is van groot belang voor Nederland en omgekeerd. De subsidie van ZonMw en NWO-WOTRO Science for Global Development voor ons RAPDIF-onderzoek heeft enorm bijgedragen aan betere kennis over medicijngebruik, diagnostiek en resistentie, maar ook aan de capaciteitsopbouw in Burkina Faso. De Parel is voor ons team in zowel Burkina Faso als Nederland een enorme stimulans om dit werk voort te zetten, en dat gaan we ook doen.'

Bron: ZonMw

Antwoorden casus

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

D-dimeer is te hoog

Vraag 2: Geef 3 oorzaken van trombose

1. Immobiliteit
2. Erfelijk (bv factor V Leiden)
3. Pilgebruik
4. Roken
5. Hypertensie

Vraag 3: Wat zijn D-dimeren?

Producten die ontstaan bij stolling. Ze bestaan uit 2 fibrinemoleculen en wijzen op fibrinevorming en daar opvolgende fibrinolyse.

Vraag 4: Wat kunnen oorzaken zijn voor een verhoogde D-dimeren?

o.a. Diepe veneuze trombose (DVT), diffuse intravasale stolling (DIS), longembolie

Vraag 5: Waarom vraagt de arts troponine-i aan?

Om een acuut myocardinfarct uit te sluiten.

Vraag 6: Benoem de zuur-base status van deze patiënte.

Respiratoire alkalose, niet gecompenseerd.

Vraag 7: Verklaar deze status. Welke stoffen in haar bloed zijn hiervoor verantwoordelijk?

Er is een daling van de $p\text{CO}_2$ door een versnelde ademhaling. CO_2 lost als zuur in het bloed op, dus een lage CO_2 geeft pH stijging of alkalose. Mevrouw heeft het benauwd en de pO_2 en zuurstofsaturatie zijn aan de lage kant, maar dit heeft geen invloed op de pH.

Vraag 8: Waarom wordt heparine gegeven?

Het is een snel werkend antistolmiddel dat verdere stolselvorming moet tegengaan.

Vraag 9: Hoe werkt heparine?

Heparine stimuleert de werking van anti trombine III en voorkomt daarmee fibrinevorming.

Vraag 10: Wat is een DOAC?

Een direct werkend anti coagulans.

Samen

Van Zoom naar Teams en dan via Meets nog even langs de werkvloer, werk ik helemaal thuis, ben ik dan alleen of werken we allemaal thuis? Hybride congressen en online cursussen. Leuker kunnen we het niet maken, wel efficiënter! In het bestuur vergaderen we ook veelal online in plaats van op het kantoor van de NVML en was de ledenvergadering voor het eerst hybride. Een rondje Wilhelminapark mis ik wel.

De eerste regel geeft dan ook het samen zijn of samenwerken in deze tijd aan. Een dreigende depressie en hoge werkdruk liggen eerder op de loer dan men spetterende toekomstplannen maakt. December is meestal de maand van samenzijn met geliefden en nadenken over de vakantie van volgend jaar. Welke mooie reis of relaxte zonnige plek gaan we nu weer eens opzoeken? We leven echter nu in het heden en veelal in het ongewisse, toch denk ik dat van wezenlijk belang is om toekomstplannen te maken.

Daarom is het goed om te zien dat de NVML die plannen voor een toekomst bestendige vereniging wel degelijk maakt. 2020 stond namelijk vooral in het teken van de toekomst en samen. De samenwerking met de VAP werd geformaliseerd nadat de ingelogde en aanwezige leden unaniem met de samenwerking instemden. Terwijl ik dit stukje schrijf is de notaris druk bezig met het verzamelen van onze handtekeningen onder de officiële documenten en als u dit stukje leest is er wellicht al getekend.

Vanaf januari 2021 zullen verschillende laboratorium disciplines samen vertegenwoordigd worden in één beroepsvereniging. Petje af voor alle werkgroepen die dit mogelijk hebben gemaakt. Het zal van ons allemaal vragen om over onze schaduw heen te stappen, te zoeken naar overeenkomsten en de krachten te bundelen. In meerdere visies wordt er gesproken van samenwerking tussen verschillende laboratoriumdisciplines, de NVML en VAP voegen de daad bij het woord en gaan samen als één grote beroepsvereniging verder.

Samen is een mooi toekomstperspectief en dat is volgens mij precies wat we nodig hebben in deze tijd. Ik ben er dan ook van overtuigd dat dit een zeer vruchtbare samenwerking wordt. Fijn om *samen* vooruit te kijken. Nog meer diversiteit binnen de vereniging! Tegen alle leden wil ik zeggen, sluit je actief aan bij een werkgroep en zorg dat we samen naar de toekomst kijken...

Marco Wouters

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 bureaumedewerkers

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

Lidmaatschap

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

Contributie

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

Opzegging

Schriftelijk vóór 1 november van het lopende jaar per post 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

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 kwaliteitsnetwerk (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 werkgroep

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



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@instru^{chemie}.nl

www.instru^{chemie}.nl

Gevalideerde COVID-19 testen

**Antigeen sneltest
met koppelbare
reader, ideaal
om snel grotere
aantallen
te testen.**

BIO^{SYNEX}
EASY DIAGNOSTICS FOR LIFE



* Alle data zijn op verzoek beschikbaar.

F-serie

- ✓ Fluorescentie techniek
- ✓ Eenvoudig en snel, random access
- ✓ Koppelbaar HIS/LIS
- ✓ 24 slots bij F 2400
- ✓ Tot 70 testen per uur

Q-serie

- ✓ Visueel afleesbaar
- ✓ WHO gecertificeerd

COVID-19 en combo COVID-19/ Influenza

- ✓ Visueel afleesbaar
- ✓ 15 minuten resultaat
- ✓ Combo test afleesbaar met reader



SD BIOSENSOR



PERFORMANCES*			
	Influenza A	Influenza B	COVID-19
Sensitivity	93%	90%	95%
Specificity	98%	98%	100%

MEDIPHOS
MEDICAL SUPPLIES

Mediphos Medical Supplies BV
Industrieweg 12-b, 6871 KA Renkum
T: 31 (0) 317 351 838 CS: 31 (0)85 4894 305
E: info@mediphos.com W: www.mediphos.com

Quality and service
distributor for in-vitro-
diagnostics



We worden dikker

Het zal niemand ontgaan zijn dat de VAP en de NVML samengaan per 2021. Dit betekent dat de redacties ook samengaan en er een nieuw blad komt. We zijn al een paar maanden bezig om als nieuwe redactie te bedenken wat we willen houden, veranderen, aanpassen en hoe het nieuwe blad gaat heten. Een nieuwe naam hebben we jammer genoeg nog niet. We hebben veel leuke inzendingen gekregen, maar veel geschikte namen zijn al bezet.

Het nieuwe blad zal voorlopig het uiterlijk hebben van het gezamenlijk blad dat we eens per jaar samen maakten. Het wordt ook dikker, 48 pagina's, vandaar de titel van het stuk. Wij zoeken nog (bio)medisch laboratorium-medewerkers die willen meedenken over de invulling van het nieuwe vakblad.

We zoeken mensen vanuit verschillende specialismen: Medische Microbiologie, Pathologie, Histologie, Cytologie, Moleculair biologische technieken, Klinische Chemie,

Preanalyse, POCT, Hematologie, Immunologie, Genetica, Fertiliteit, etc.

We hebben een heel gezellige redactiecommissie en iedereen is welkom om een keer mee te kijken bij een vergadering. Zoals op de foto te zien vond de afgelopen vergadering via Zoom plaats.

Wij zijn altijd op zoek naar enthousiaste mensen die eenmalig of regelmatig interessante, actuele, verdiepende artikelen willen schrijven.

Wil je meer weten, heb je een leuk idee voor het vakblad of feedback voor ons, stuur dan een mail naar nvml.redactie@nvml.nl.

Namens de redactiecommissie,
Simone Priester-Vink
Eindredacteur Analyse/VAPvisie



Speciale COVID-maatregelen stoppen? Instemming OR nodig

Nu de coronacrisis zo lang duurt, willen sommige werkgevers eerder ingevoerde tijdelijke maatregelen misschien weer terugdraaien. Voor zo'n besluit moet de bestuurder de ondernemingsraad (OR) om instemming vragen. De maatregelen die werkgevers nemen om de kans op besmetting met COVID-19 te beperken, geven veel werknemers een veilig gevoel. Zo'n maatregel opeens weer terugdraaien kan dan ook tot onrust leiden.

In een situatie als deze heeft de OR instemmingsrecht (artikel 27, lid 1d WOR). Het gaat hier immers om het intrekken van een regeling op het gebied van arbeidsomstandigheden. De bestuurder moet bij zijn instemmingsaanvraag aantonen waarom het nodig is om de

eerder genomen maatregel terug te draaien, wat daarvan de gevolgen en risico's voor de betrokken werknemers zijn en dat hij alternatieven onderzocht heeft. De OR kan aan de instemming aanvullende voorwaarden verbinden, bijvoorbeeld aanpassingen in de uitvoering van het besluit die de bezwaren van de achterban wegnemen. Voert de bestuurder het besluit uit zonder instemming van de OR, dan kan de OR binnen één maand na bekendmaking van het besluit de nietigheid van dit besluit inroepen via de kantonrechter. Ook kan de OR eisen dat de bestuurder de uitvoering van besluit staakt (artikel 27, lid 5 en lid 6 WOR).



Het jaarverslag 2019 staat nu voor iedereen leesbaar (zonder inloggen) op de website pagina organisatie & jaarverslag.

NVML&VAP: juridische fusie leden akkoord

De Algemene Ledenvergadering (ALV) van de NVML is bij de 2e vergadering op 20 oktober akkoord gegaan met de juridische fusie met de VAP. De VAP-leden hebben al eerder hun akkoord uitgesproken. Momenteel zijn de notariële afhandelingen in volle gang. Hierbij hoort nog één (laatste) ALV voor de notaris alle stukken kan deponeren. Voor deze ALV is maandag 21 december gereserveerd.

Ons vakblad en na 1 januari 2021 ons gezamenlijke vakblad, gaat voorlopig twee namen voeren (Analyse/VAPvisie) met het uiterlijk van het dubbel nummer dat al eenmaal per jaar werd uitgegeven.

Tarieven lidmaatschap 2021

De tarieven voor het lidmaatschap van de NVML voor 2021 zijn vastgesteld:

- Gediplomeerden € 82,00
- Leden met reductie € 42,00

Dit bedrag wordt 16 december 2020 geïncasseerd met gebruik van de SEPA-incasso. Voor deze incasso is het volgende van belang:

- Het rekeningnummer van de NVML voor het lidmaatschap is: NL79RABO0127415602 (BIC: RABONL2U)
- Incassant ID: NL38ZZZ404772920000
- Kenmerk machtiging: uw lidmaatschapsnummer (dit staat op het adreslabel van Analyse)

Voor leden van de VAP waarvan het lidmaatschap per 01-01-2021 over gaat naar de NVML vindt de incasso begin 2021 plaats. U krijgt hierover persoonlijk bericht.

Betaalt de werkgever uw NVML-contributie?

Bewijsbrief te downloaden op website

De 'verklaring lidmaatschap' die de NVML afgeeft als bewijs voor de werkgever is nu digitaal. Dit formulier is te vinden en downloaden op de NVML website.

Na inloggen ga naar de ledenpagina, dan naar leden-service, op deze pagina treft u het formulier aan.

Dit kunt u samen met de bankafschrjving van de contributie aan uw werkgever overhandigen.

FWG: update voor leidinggevende functies

Ieder jaar, na de zomer, komt het bureau dat het FWG-systeem voor de ziekenhuizen en laboratoria verzorgt (FWG = Functie Waardering Gezondheidszorg) met een aantal vernieuwingen, om zo het systeem actueel te houden.

Afgelopen jaar is er extra gekeken naar de leidinggevende functies in de ziekenhuizen. In de laatste versie staat hierover het volgende opgenomen.

'Uit onderzoek naar medewerkers/laboranten functie-onderzoek en apotheekfuncties kwamen ten aanzien van het management geen of nauwelijks ontwikkelingen naar voren. Wel bleek dat er vaker generieke functiebeschrijvingen voor managementfuncties worden gebruikt om leidinggevend van verschillende aandachtsgebieden in één functiebeschrijving onder te brengen. Dit was mede aanleiding om vier kernfuncties van leidinggevend in de categorie Directe Ondersteuning Primaire Proces in één meer 'generieke' kernfunctie onder te brengen. Dit betreft de kernfuncties Leidinggevende apotheek, Leidinggevende laboratorium, Leidinggevende functieonderzoek en de Leidinggevende radiotherapie/radiodiagnostiek. De opbouw op basis van de relevante niveauonder-scheidende elementen kan op die manier helder inzichtelijk worden gemaakt. Deze uitwerking is ook consistent met en sluit goed aan op reeksen rond leidinggevend en managers in het Primaire Proces en het Facilitair Bedrijf die in de vorige editie zijn geactualiseerd. Overeenkomstig de leidinggevend en managers in de zorg is wat meer accent gelegd op bedrijfsmatige aspecten in de functies. Bijna alle ijkfuncties zijn in gewijzigde vorm gehandhaafd zodat de herkenbaarheid voor gebruikers maximaal is.'

(generiek = algemeen, globaal) Er zijn voor deze leidinggevende functies een aantal 'ijkfuncties' opgenomen: dit zijn een soort 'voorbeeld' functies aan de hand waarvan je kunt kijken of je eigen functie op de juiste wijze is ingedeeld.

De in de FWG 2020-2021-versie genoemde ijkfuncties die horen bij de leidinggevende functies zijn:

(FWG-schaal)

45 Teamleider logistiek apotheek

50 Hoofdanalist cytologie, Teamleider radiotherapie

55 Hoofd functieafdeling, Hoofdanalist klinisch chemisch laboratorium

60 Bedrijfsleider apotheek, Hoofd radiologie

(Let op: de titels van deze ijkfuncties betekenen niet dat de functie van hoofdanalist cytologie altijd in schaal 50 ingedeeld wordt, en de functie van hoofdanalist klinisch chemisch laboratorium altijd in 55: dit is afhankelijk van de inhoud en de beschrijving van de functie).

Deze ijkfuncties zijn allemaal terug te vinden en te raadplegen in de digitale versie van het FWG-systeem. Dat kan via de werkgever – deze is verplicht om alle medewerkers inzage te geven in het FWG-systeem, zie art. 7.1.2.lid 2). Mocht dat niet lukken: de NVML geeft aan alle leden inzage, stuur hiervoor een e-mail naar nvml@nvml.nl o.v.v. FWG en je ontvangt de inloggegevens.

Commissie Sociale Belangen

Geld-terug-bon

De toekomst van de geld-terug-bon

Geld terug bon wordt directe korting op het lidmaatschap van het volgend jaar.

Na de juridische fusie tussen VAP en NVML wijzigt de werkwijze rondom de geld-terug-bon. Tot op heden was het zo dat leden na de deelname aan een activiteit (congres, symposium, nascholingsmiddag of cursus) direct geld terug ontvingen op het lidmaatschapsgeld. Deze werkwijze leverde veel administratieve handelingen op voor het NVML-bureau.

In de ALV's van VAP en NVML is door de leden van de beide verenigingen besloten om deze werkwijze aan te passen; de relevante informatie is terug te vinden achter het leden-scherm van de NVML-website.

Hoe werkt het na 01-01-2021?

De korting op het lidmaatschap bij deelname aan activiteiten blijft bestaan. Deze korting wordt echter niet meer direct na de deelname aan een activiteit uitbetaald, maar in mindering gebracht op het lidmaatschap van het volgende kalenderjaar. De vermindering is éénmalig per jaar. De korting op de contributie van het lidmaatschap van het volgende jaar wordt automatisch verwerkt; hiervoor hoeft u als lid geen actie te ondernemen.

Hybride congres 'Focus op Hematologie'

Donderdag 21 Januari 2021

Congrescentrum 'De Eenhoorn' Amersfoort

In verband met Covid-19 worden alle NVML-nascholingsactiviteiten voortdurend aangepast volgens de richtlijnen van de overheid/RIVM.



Programma:

Dagvoorzitter: Prof. dr. R. de Jonge, Hoofd afdeling Klinische Chemie, VUMC/ AMC

09:00 – 10:00 uur Registratie en ontvangst met koffie & thee

10:00 – 10:05 uur **Opening en welkom door dagvoorzitter**

10:05 – 10:35 uur **Technische ontwikkelingen, zoals digitale microscopie (b.v. rode bloedbeeld microscopisch en digitaal beoordelen)**
Dr. J.A. Riedl, klinisch chemicus, Result Laboratorium, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht

10:35 – 11:05 uur **Stollingsmedicatie, een kwestie van scoren en storen**
Dr. A.K. Stroobants, klinisch chemicus speciale technieken en hemostase, Centraal Diagnostisch Laboratorium AmsterdamUMC, locatie AMC, Amsterdam

11:05 – 11:30 uur Pauze: Koffie & thee

11:30 – 12:00 uur **Hemocytometrie vanuit alle aspecten**
Dr. M. Schoorl, hoofd afdeling hematologie, Noordwest ziekenhuisgroep Alkmaar

12:00 – 12:30 uur **Hematologie uitslagen bij COVID-19**
Dr. J.M.E.P. Gillis, laboratorium-specialist klinische chemie, LUMC, Leiden

12.30 – 13.30 uur **Lunch**

13.30 – 14.00 uur **Bacteriële risico's van trombocytenconcentraten**
Dr. Wieke Freudenburg, arts-microbioloog, AmsterdamUMC, Amsterdam

14.00 – 14.30 uur Pauze: Koffie & thee

14.30 – 15.00 uur **Celdelling in lichaamsvloeistoffen**
Dr. H. Russcher, klinisch chemicus, ErasmusMC, Rotterdam

15.00 – 15.30 uur **Trombose en Hemostase bij COVID-19**
Dr. A. Huisman, klinisch chemicus, UMC Utrecht,

15.30 uur *Evaluatie 'live stream' en 'op locatie' via www.menti.com*

Locatie

Congrescentrum de Eenhoorn in Amersfoort

UEC

U ontvangt 3 UEC bij deelname aan dit congres.

Kosten aanwezig in de zaal:

€ 105,- voor NVML-leden
€ 160,- voor niet-leden

Kosten 'live stream':

€ 60,- voor NVML-leden
€ 80,- voor niet-leden

Aanmelding

Aanmelden uitsluitend via de NVML-website www.nvml.nl t/m 4 januari 2021
N.B. er wordt gevraagd meteen te betalen via iDEAL/Bancontact, dus houd uw betaalgegevens bij de hand!

E-learning stolling basis: geheel vernieuwd!

De nieuwe e-learning module 'Stolling Basis' gaat over stolling en vervangt de oude module *Basale Stolling: Routine Diagnostiek van PT-INR, APTT en Fibrinogeen*. Deze module is volledig opnieuw opgebouwd. De module *Stolling Basis* licht de theoretische achtergrond van bloedstolling toe. Hij is gemaakt door Caroline Klopper-Tol, c-analist stolling, werkzaam bij Amsterdam UMC met de werkgroep Hemostase. Deze module is gerealiseerd in 2020 en zal in 2023 geheel herzien worden.

Belangstelling?

Voor het volgen van de e-learning van de NVML kunnen organisaties een e-learning-staffel voor hun medewerkers 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.

Maar ook individuen kunnen één of meerdere modules volgen (€ 35,- per module).

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!

Nieuwsbrief

NVML digitale Nieuwsbrief

Iedere twee maanden verstuurt de NVML een digitale nieuwsbrief aan alle leden waarvan we het e-mail-adres hebben. Deze nieuwsbrieven ontvangt u in de maand waarin er geen Analyse komt. De laatste is verzonden op 11 november (rond 13.30 uur).

Ontvangt u deze nieuwsbrief niet? Dan kan er het volgende aan de hand zijn:

- De Nieuwsbrief komt terecht in uw map 'ongewenste e-mail': u kunt dit zelf wijzigen.
- De e-mail-veiligheidsinstellingen van uw werkgever maken het onmogelijk om de nieuwsbrief te ontvangen:

u kunt eventueel zelf uw e-mailadres wijzigen naar een privé e-mailadres. Bedenk dan wel dat u alle NVML-digitale post voortaan op dit adres ontvangt. In verband met de AVG kunnen we per persoon nog maar gebruik maken van één e-mailadres.

- De NVML heeft uw e-mailadres (nog) niet, gaarne doorgeven via nvml@nvml.nl dan voegen we dit toe.

Heeft u hierover nog vragen, neem dan graag contact met ons op.

Algemene Ledenvergadering

EXTRA Algemene Ledenvergadering NVML op 21 december 2020!

In verband met de juridische fusie met de VAP is er nog een laatste Algemene Leden Vergadering (ALV) noodzakelijk dit jaar. Deze ALV zal plaatsvinden op 21 december om 19:30 uur via Zoom en neemt in principe niet langer dan een half uur in beslag. Tijdens deze ALV worden de officiële fusiestukken welke door de notaris zijn opgesteld ter stemming voorgelegd.

Deze stukken vindt u op de website van de NVML achter het ledenscherm.

Het bestuur van de NVML stelt het zeer op prijs als u aan deze ALV deelneemt. Voor het ontvangen van de inlogcode van Zoom stuurt u een mail naar nvml@nvml.nl met als onderwerp 'ALV december'.

Wist je dat... er ziektes zijn die naar sprookjes zijn vernoemd? (Deel 2)

In de vorige Analyse kon je al lezen over het Doornroosje syndroom en het Kleine zeemeermin syndroom. Deze keer in deel 2 gaan we kijken naar het Alice in wonderland syndroom, het Pinokkio syndroom en het Rapunzel syndroom. Waar de vorige twee naar sprookjes vernoemde syndromen fysieke aandoeningen waren, hebben deze drie ook een psychisch aspect.

Patiënten die lijden aan het **Alice in wonderland syndroom** ervaren visuele verstoringen. In 80% van de gevallen gaat het om jonge kinderen. De ene patiënt ervaart dat zijn lichaam 3 meter langs is, de ander ziet zichzelf heel klein en weer een ander denk dat zijn vingers of tenen heel lang zijn geworden. Naast vervormingen van het lichaam zien de patiënten ook vervormde objecten om zich heen of vervormingen aan het lichaam van andere mensen. Deze vorm van metamorfopsie komt voor in aanvallen en zijn vaak gelinkt aan psychische stressfactoren. Na onderzoek blijkt dat deze verstoring in neurologische prikkels een gevolg is van onderliggende aandoeningen zoals epilepsie en migraine. Als het syndroom voorkomt bij volwassenen dan kan dit een teken zijn van een hersenbloeding of herseninfarct, ook het gebruik van bepaalde drugs, bijvoorbeeld LSD en paddo's, kunnen aanvallen van het Alice in wonderland syndroom veroorzaken.

Het **Pinokkio syndroom** heeft niets te maken met een groter wordende neus maar met het houterige bewegen van de patiënt. Mensen die lijden aan gelotofobie, de angst om uitgelachen te worden, bewegen zich onhandig, verschuilend en houterig, als een houten pop. Vaak is dit een gevolg van een (jeugd)trauma en de patiënten trekken zich volledig terug uit hun sociale kring om maar te voorkomen belachelijk gemaakt te worden. Psychische hulp kan deze patiënten helpen van hun fobie af te komen en zelf-verzekerd door het leven te gaan.

Het Pinokkio syndroom heeft echter nog een tweede betekenis. In de psychiatrie staat dit syndroom bekend als mythomanie, pathologisch liegen. Patiënten hebben hierbij een onvermijdelijke drang om te liegen en ze vullen hun leven met bedrog. Waar veel mensen liegen om uit een situatie voordeel te halen, liegen de pathologische leugenaars zonder dat ze weten waarom. Bij patiënten met de meest ernstige vorm is behandeling met psychotherapie de enige mogelijke oplossing.

Het **Rapunzel syndroom** is een zeldzame psychische aandoening waarbij vaak jonge meisjes een combinatie van trichotillomanie en trichofagie hebben. Hierbij trekken zij hun haren uit en eten deze vervolgens op. Het gevaar hiervan is dat de haren niet verteren en ergens in het lichaam een grote haarbal vormen die in het maagslijmvlies blijven vastzitten wat een ontsteking, verstopping of een afknelling kan veroorzaken. Vaak wordt het pas ontdekt zodra de patiënt zich bij de huisarts meldt met buikpijn, gewichtsverlies, diarree en vaak moet overgeven. De diagnose wordt gesteld door een gastroscopie en de enige behandeling is het chirurgisch verwijderen van de haarbal. Soms is het eten van haar een gevolg van een ijzertekort, deze patiënten zullen stoppen met het eten zodra ze behandeld worden voor hun ijzer deficiëntie. Bij velen is een psychologische behandeling nodig om het dwangmatige eten te voorkomen.

Barbara Nikolov

Zorgbonus laboratoriummedewerkers

Op dinsdag 1 december om 13 uur is onze petitie, samen met die van enkele andere beroepsorganisaties, digitaal aangeboden aan de voorzitter van de Tweede Kamercommissie VWS door onder andere voorzitter Els Wester. Zij mocht, samen met Remko ter Riet, voorzitter van de NVAM (anesthesie-medewerkers) de Tweede Kamercommissie VWS enkele minuten (digitaal) toespreken.



Aanmelden NVML cursussen

In verband met COVID-19 zijn alle cursussen van de NVML aangepast volgens de richtlijnen van de overheid (RIVM). U ontvangt van te voren het bijgewerkte cursusprotocol met de laatste veranderingen. Een van de gevolgen hiervan is dat het aantal deelnemers is beperkt tot 8 en op het laatste moment een cursus digitaal kan worden of opgeschort. Door de beperkingen is een deel van de cursussen uit het overzicht (zie achterpagina) al vol met deelnemers uit 2020. Er zijn nog enkele vrije plaatsen bij:

	Sluiting inschrijving	Cursusdata
Meewerkend Leidinggevende plus	zodra het maximum is bereikt	donderdag 7, 14 januari, 11 februari
Theorie en kliniek van immuno-assays blok 2	26 januari	dinsdag 9, 16, 23 maart en 6 april
Hemoglobinopatiën	zodra het maximum is bereikt	Donderdag 28 januari
Hoofdpijndossiers in de beenmerg-diagnostiek	19 februari	dinsdag 30 maart

Alle informatie hierover kunt u vinden op de website van de NVML.

ALV 2020, hybride met een staartje

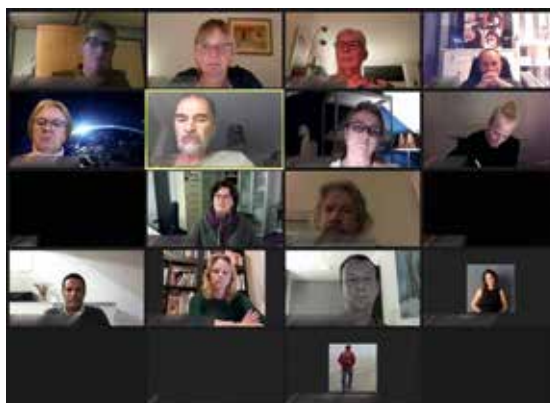
Alles is anders door de pandemie. De Algemene Leden Vergadering (ALV) is verzet van 26 mei naar 13 oktober. Bijzonder is de hybride vorm. Een deel van het bestuur en van de leden is thuis aanwezig via een livestream. De leden worden ingelicht over het gevoerde beleid van het afgelopen verenigingsjaar door middel van korte presentaties.

Informatie

Mw. Wester, de voorzitter, licht de leden in over het gevoerde beleid en de visie op 2020:

- Over optimalisatie van het bureau;
- Over de onderwijsenquête;
- Over de nieuwe website;
- Over het beleid m.b.t. de coronamaatregelen in het afgelopen half jaar.

Dhr. Klein Brink, bestuurslid uit de Stuurgroep VAP-NVML, geeft een laatste update over samenwerking met de VAP. Daarbij moeten belangrijke beslissingen genomen worden wat betreft de keuze voor een pragmatische oplossing in de vorm van een juridische fusie. Er wordt gestemd. Doordat het quorum niet is behaald vindt voor de stemming m.b.t. de juridische fusie en gewijzigde statuten een tweede ALV plaats op 20 oktober. Hierbij zijn net als bij de eerste ALV alle aanwezigen vóór de juridische fusie en gewijzigde statuten. Dhr. Schippers, de penningmeester, licht niet alleen de jaarrekening 2019 en de begroting voor 2020 toe, maar



geeft ook inzage in de halfjaarcijfers van 2020 en de gevolgen van de coronamaatregelen. Het verhaal is helder waardoor er nauwelijks discussie ontstaat.

Decharge

Het NVML-bestuur wordt bij acclamatie gedechargeerd van het gevoerde beleid in 2019.

Bestuursleden.

De bestuursleden mw. van Straten en dhr. Klein Brink geven inzicht in hun werkzaamheden. Mw. van Straten

stelt zich, op voordracht van het bestuur, verkiesbaar als secretaris/vicevoorzitter. Dhr. Klein Brink vraagt, op voordracht van het bestuur, uitbreiding van zijn tweede termijn met een jaar. Beide voordrachten worden bij acclamatie aangenomen.

Volledig verslag

Leden kunnen het volledige concept-verslag vanaf 2 december op de website (www.nvml.nl) achter het ledenscherm inzien.

Marja Pospiech-Greijn

Cao Ziekenhuizen

Uit de cao 2019-2021:

De salarissen worden per 1 januari 2021 verhoogd met 3%. Daarbij geldt dat de salarissen tot en met IP-nr. 37 worden verhoogd met 3%. De salarissen boven IP-nr.37 worden verhoogd met 116 euro per maand (3% van het bruto maandbedrag behorende bij IP-nr. 37).

De cao Ziekenhuizen loopt nog tot 1 juni 2021. De eerste voorbereidingen voor een nieuwe cao zijn al gestart. Heeft u wensen of ideeën voor de nieuwe cao? We horen ze graag! U kunt ze doorgeven via nvml.csb@nvml.nl o.v.v. cao Z 2021.

Cao Umc's

Deze cao loopt af op 1 januari 2021. De voorbereidingen voor de onderhandelingen zijn in volle gang, in november starten de gesprekken.

Er is een digitale enquête geweest, maar de looptijd hiervan was te kort om dit in Analyse te vermelden. Mocht u nog ideeën hebben voor de nieuwe cao, laat dit dan weten via nvml.csb@nvml.nl. Het laatste nieuws over de cao-onderhandelingen vindt u steeds op de nieuwspagina van www.nvml.nl.

In het kort zijn de belangrijkste punten voor de inzet van FNV Zorg & Welzijn:

- 5% loonsverhoging, met een minimum van € 200,- per maand;
- Verbetering van de toeslag voor onregelmatige diensten;
- Indexering van de stagevergoeding;
- Ov-woon-werk vergoeding op basis van de werkelijk gemaakte kosten;
- Aandacht voor de werk-privé balans.
- Volledige vergoeding van e-learning in tijd en geld (zonder naar-rato-beginsel voor deeltijders toe te passen).

Opleidingen

Hogeschool Leiden

Centrum Bioscience en Diagnostiek

Titel: Hematologie
Datum: 12, 26 januari, 9 februari, 2, 16 en 30 maart 2021 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 29 december 2020

Titel: Virologie (basis)
Datum: 12, 19 en 26 januari 2021 (16.00-19.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 15 december 2020

Titel: Malaria
Datum: 21 en 22 januari 2021 (09.00-17.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 21 december 2020

Titel: Antibiotica resistentie
Datum: 21 januari 2021 (09.00-17.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 21 december 2020

Titel: Intro tot de PCR
Datum: 2,3 en 4 februari 2021 (09.30-16.30 uur)
Inschrijven: Vóór: 31 december 2020

Titel: Kwaliteitsanalyse van real-time PCR amplificatie-curven
Datum: 8 en 9 februari 2021 (09.30-15.15 uur)
Inschrijven: Vóór: 4 januari 2021

Titel: De PCR van A tot Z
Datum: 1, 8, 15 en 22 maart 2021 (09.30-16.45 uur)
Inschrijven: Vóór: 18 januari 2021

Titel: Validatie van assays en hun diagnostische toepassing
Datum: 10,24 maart, 7 en 21 april 2021 (13.00-16.15 uur)
Inschrijven: Vóór: 27 januari 2021

Titel: Markers en panels in de diagnostiek van testis en ovarium
Datum: 5 en 19 maart 2021 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 22 januari 2021

Titel: Immunohistochemie
Datum: 12, 26 maart, 9, 23 april, 21 mei en 4 juni 2021 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór: 29 januari 2021

Raadpleeg onze website voor meer informatie en inschrijfformulieren. U kunt hier tevens informatie over onze maatwerktrajecten vinden. Website: <http://cbd.hsleiden.nl>, tel: 071-5188743/753, e-mail: cbd@hsleiden.nl.

Hogeschool van Arnhem en NijmegenCursussen, post-hbo en maatwerkopleidingen
Life Sciences en Chemie

Titel: **Basiskennis Chemie**
 Datum: **e-learning (vrije keus startdatum)**
 Omvang: **2,5 maand**
 Kosten: **€ 770,-**

Titel: **Immunologie**
 Datum: **12 en 19 januari 2021 (18.00-21.00 uur)**
 Kosten: **€ 282,-**
 Locatie: **Amsterdam**

Titel: **Immunohematologie**
 Start: **12 januari 2021 (16 dagen 18.00-21.00 uur)**
 Kosten: **€ 1.797,-**
 Locatie: **Amsterdam**

Titel: **Klinische Cytologie**
 Start: **2 februari 2021 (10 dagen 9.30 – 16.00 uur)**
 Kosten: **€ 2.058,-**
 Locatie: **Nijmegen**

Titel: **Research Immunologie**
 Start: **2 maart 2021 (6 dagen 18.00 – 21.00 uur)**
 Kosten: **€ 794,-**
 Locatie: **Amsterdam**

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

Bureau NVML in kerstvakantie gesloten

Het bureau van de NVML is in de kerstvakantie gesloten van 24 december 2020 tot en met 3 januari 2021.
 Uw vragen kunt u in deze periode het beste per mail stellen.

Agenda

December	9	SKML middagnascholing Interferenties in endocrinologische bepalingen	digitaal
Januari	7	Start cursus Meewerkend leidinggevende plus	Utrecht
	12	Start cursus Theorie en kliniek van Immuno-assays (blok 1)	Utrecht
	13	Start cursus Praktische bloedcelmorfologie: van difje tot diagnose	Utrecht
	21	Hybride Congres Focus op Hematologie	Amersfoort
	28	Cursus Hemoglobionopathieën	Utrecht
Februari	2	Start cursus Moleculair biologische technieken	Utrecht
	17	Start cursus Praktische bloedcelmorfologie: van difje tot diagnose	Utrecht
Maart	4	Start cursus Stagebegeleiding (A)	Utrecht
	9	Start cursus Theorie en kliniek van Immuno-assays (blok 2)	Utrecht
	30	Cursus Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek	Utrecht
April	13	Start cursus Meewerkend leidinggevende plus (B)	Utrecht
Mei	11	Start cursus Stagebegeleiding (B)	Utrecht
	18	Tweedaags Congres Huidpathologie (WIHC)	den Dolder
	20	Hybride congres Spring Event (5 lezingen simultaan)	Amersfoort



*De lettertoewoeging 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.

In verband met COVID-19 worden alle cursussen, congressen, bijeenkomsten en nascholingen van de NVML aangepast volgens de richtlijnen van de overheid (RIVM). De maatregelen hiervoor worden continu bijgewerkt waar nodig. Een gevolg kan zijn dat het aantal deelnemers wordt beperkt of de locatie wijzigt. Raadpleeg altijd de website voor de actuele situatie.

Jaaroverzicht NVML 2021

Door de onzekerheden veroorzaakt door COVID-19 is er niet ver vooruit gepland. Zo is er ruimte om cursussen of congressen te verzetten. De NVML volgt in zake COVID-19 de richtlijnen van het RIVM en de mogelijkheden van de docent/sprekers. Indien nodig worden congressen of cursussen digitaal waar dit mogelijk is. Kijk voor de actualiteiten op de website: www.nvml.nl.

NVML- congressen, -symposia, en besloten groepen 2021

21 januari	Hybride Congres Focus Op Hematologie (KCL)	Amersfoort
20 mei	Spring Event (hybride)	Amersfoort

NVML- nascholingen 2021

Doordat de nascholingen meestal in een ziekenhuis plaatsvinden worden deze naar verwachting pas in het najaar gepland.

NVML- cursussen 2021

7 januari	start Meewerkend leidinggevende plus (A)	Utrecht
12 januari	start Theorie en kliniek van Immuno-assays (blok1)	Utrecht
13 januari	start Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht
28 januari	Hemoglobinoopathiën	Utrecht
2 februari	Start Moleculair-biologische technieken	Utrecht
17 februari	start Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht
4 maart	start Stagebegeleiding (A)	Utrecht
9 maart	start Theorie en kliniek van Immuno-assays (blok2)	Utrecht
30 maart	Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek	Utrecht
13 april	start Meewerkend leidinggevende plus (B)	Utrecht
11 mei	start Stagebegeleiding (B)	Utrecht
6 oktober	start Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht
2 november	start Stagebegeleiding (C)	Utrecht
4 november	start Meewerkend leidinggevende plus (C)	Utrecht
18 november	SAFER	Utrecht
1 december	start Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht

NVML- cursussen/congressen te verwachten

Afhankelijk van het verloop van de pandemie worden onderstaande bijeenkomsten nog ingepland. In de eerste helft van het jaar kunnen vooral vakspecialistische technische cursussen bij-gepland worden indien deze ook digitaal gegeven kunnen worden.

Bijeenkomsten

WHAPA
POCT coördinatoren
WHAMM

Cursussen

Omgaan met uiteenlopende persoonlijkheden
Malariadiagnostiek basis
Malariadiagnostiek voor gevorderden
Invloedrijk communiceren 2.0
Morfologie voor kinderen en neonaten (cursus)

Congressen

Fertiliteit LFN
Focus op Klinische
Chemie

Kijk regelmatig op de website: www.nvml.nl voor de laatste veranderingen.